

Journal für  
**Neurologie, Neurochirurgie  
und Psychiatrie**

**Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems**

**Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie**

C. Thomé

**THEMENSCHWERPUNKT**

**Schlaganfall**

**Editorial**

H. P. Kapfhammer, W. Lang, K. Ungersböck

**Management von Dissektionen zervikaler  
hirnzuführender Arterien**

S. Wolff et al.

**Endovaskuläre Behandlungsmöglichkeiten des  
akuten ischämischen Schlaganfalls**

M. Killer-Oberpfalzer et al.

**Neurochirurgische OP-Indikationen bei  
malignen Mediainfarkten**

A. Gruber, E. Knosp

**Kleinhirnsinsult: Neurochirurgisches Vorgehen  
bei einer akuten, nicht-neoplastischen Raum-  
forderung in der hinteren Schädelgrube**

F. Marhold et al.

**Poststroke-Depression: Diagnostik, Epidemio-  
logie, Verlauf und Ätiopathogenese**

H. P. Kapfhammer

**Antidepressive Therapie bei depressiven  
Störungen infolge von Schlaganfällen**

P. Hofmann et al.

**NEUROLOGIE**

**Diagnostik proximaler Läsionen des Plexus  
brachialis: Eine Übersicht**

D. Claus

**Voxelbasierte MR-Morphometrie und Diffusions-  
tensorbildung: Grundlagen und Anwendun-  
gen in der klinischen Neurologie**

A. Unrath et al.

**Neurosarkoidose**

R. Holzapfel, M. Mäurer

**NEUROCHIRURGIE**

**Die Bedeutung zerebraler Bypassverfahren in  
der endovaskulären Behandlungsära kranialer  
Aneurysmen: Ein Update**

G. Bavinzski et al.

**PSYCHIATRIE**

**Früherkennung und Frühintervention bei Psychosen**

N. Mossaheb, G. P. Amminger

**Forensischer Fallbericht**

**Steckbrief seltener Krankheitsbilder**

**Auf einen Blick**

**News-Screen Psychiatrie/Neurologie**

**Aktuelles**

**Pharma-News**

[www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr](http://www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr)

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 022031117M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

# Inhalt

|                                                                                                                                             |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie</b>                                                                                        |            |
| <b>Minimalinvasive Konzepte in der Chirurgie spinaler Metastasen</b>                                                                        | <b>216</b> |
| C. Thomé                                                                                                                                    |            |
| <b>Themenschwerpunkt: Schlaganfall</b>                                                                                                      |            |
| <b>Editorial: Schlaganfall: Eine interdisziplinäre Herausforderung</b>                                                                      | <b>219</b> |
| H. P. Kapfhammer, W. Lang, K. Ungersböck                                                                                                    |            |
| <b>Management von Dissektionen zervikaler hirnzuführender Arterien</b>                                                                      | <b>222</b> |
| S. Wolff, M.-L. Mono, K. Nedeltchev                                                                                                         |            |
| <b>Endovaskuläre Behandlungsmöglichkeiten des akuten ischämischen Schlaganfalls</b>                                                         | <b>229</b> |
| M. Killer-Oberpfalzer, E. Broussalis, E. Trinka                                                                                             |            |
| <b>Neurochirurgische OP-Indikationen bei malignen Mediainfarkten</b>                                                                        | <b>236</b> |
| A. Gruber, E. Knosp                                                                                                                         |            |
| <b>Kleinhirnschlaganfall: Neurochirurgisches Vorgehen bei einer akuten, nicht-neoplastischen Raumforderung in der hinteren Schädelgrube</b> | <b>242</b> |
| F. Marhold, S. Berger-Brabec, M. Schilling, K. Ungersböck                                                                                   |            |
| <b>Poststroke-Depression: Diagnostik, Epidemiologie, Verlauf und Ätiopathogenese</b>                                                        | <b>254</b> |
| H. P. Kapfhammer                                                                                                                            |            |
| <b>Antidepressive Therapie bei depressiven Störungen infolge von Schlaganfällen</b>                                                         | <b>262</b> |
| P. Hofmann, C. Ebner, H. P. Kapfhammer                                                                                                      |            |
| <b>NEUROLOGIE</b>                                                                                                                           |            |
| <b>Diagnostik proximaler Läsionen des Plexus brachialis: Eine Übersicht</b>                                                                 | <b>266</b> |
| D. Claus                                                                                                                                    |            |
| <b>Voxelbasierte MR-Morphometrie und Diffusionstensorbildgebung: Grundlagen und Anwendungen in der klinischen Neurologie</b>                | <b>272</b> |
| A. Unrath, H.-P. Müller, J. Kassubek                                                                                                        |            |
| <b>Neurosarkoidose</b>                                                                                                                      | <b>280</b> |
| R. Holzapfel, M. Mäurer                                                                                                                     |            |

## Editor Neurologie:

Ch. Baumgartner, Wien

## Editor Neurochirurgie:

K. Ungersböck, St. Pölten

## Editor Psychiatrie:

S. Kasper, Wien

## Editorial Board:

M. Aigner, Wien

Th. Berger, Innsbruck

H. Binder, Wien

Th. Brücke, Wien

M. Feichtinger, Graz

E. Fertl, Wien

W. Grisold, Wien

M. Kalousek, Wien

H. P. Kapfhammer, Graz

E. Knosp, Wien

W. Kristoferitsch, Wien

W. Lang, Wien

M. Mühlbauer, Wien

M. Musalek, Wien

L. Pezawas, Wien

H. Schanda, Göllersdorf

M. Schmidbauer, Wien

G. Wenning, Innsbruck

D. Winkler, Wien

F. Zimprich, Wien

## NEUROCHIRURGIE

- Die Bedeutung zerebraler Bypassverfahren in der endovaskulären  
Behandlung seltener kranialer Aneurysmen: Ein Update** 284

G. Bavinski, W. Wang, C. Schnürer, H. Standhardt, A. Gruber, H. Ferraz-Leite, E. Knosp

## PSYCHIATRIE

- Früherkennung und Frühintervention bei Psychosen** 294

N. Mossaheb, G. P. Amminger

## RUBRIKEN

### Forensischer Fallbericht

- Psychiatrische Versorgung im Wandel der Zeit am Beispiel der Lebens-  
geschichte eines forensischen Patienten** 300

G. Cerny, H. Schanda

### Steckbrief seltener Krankheitsbilder

- Spinale arteriovenöse Malformationen: Seltene Ursache einer  
Subarachnoidalblutung** 305

A. Alimohammadi, H. Eskandari, C. Sherif, R. Karaic, M. Grassberger, G. Kleinpeter

### Auf einen Blick

- Lumbale erosive Osteochondrose versus infektiöse Spondylodiszitis:  
Ein Fallbericht** 308

I. Stavrou, J. Bartscher

- News-Screen Neurologie** 310

- News-Screen Psychiatrie** 312

- Aktuelles** 313

- Ankündigungen** 228, 240

- Pharma-News** 315

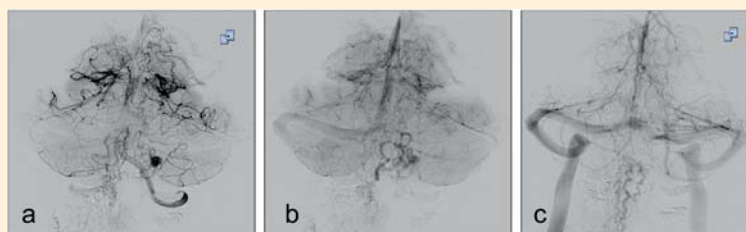
- Impressum** 220

### A. Alimohammadi et al., Steckbrief seltener Krankheitsbilder, S. 307–9

Abb. 1



Abb. 2



## Minimalinvasive Konzepte in der Chirurgie spinaler Metastasen

O. Univ.-Prof. Dr. med. Claudius Thomé



Bei 30–70 % aller Malignompatienten kommt es zu einer spinalen Metastasierung, dies aufgrund der verlängerten Lebenserwartung, der Fortschritte in der Tumorthherapie mit steigender Tendenz [1]. Obgleich die Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen in der Regel

die Gesamtprognose der Patienten wenig beeinflusst, gilt es, deren Lebensqualität aufrecht zu erhalten. Vorrangiges Ziel der Therapie ist dementsprechend die Beherrschung von Schmerzen und die Verhinderung neurologischer Defizite.

### ■ Historie

Aus neurochirurgischer Sicht bestand die operative Therapie spinaler Metastasen traditionell aus einer dekompensiven Laminektomie als Notfalleingriff bei (beginnendem) Querschnittssyndrom. Bereits vor 30 Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass die reine Dekompression keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Strahlentherapie bietet [2]. Erst mit dem Nachweis der Überlegenheit einer zirkumferenziellen Dekompression (mit Stabilisierung) hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden und die operative Behandlung hat wieder einen hohen therapeutischen Stellenwert erhalten [3]. Der kürzlich erschienene Artikel von Mühlbauer liefert einen hervorragenden Überblick über die operativen Möglichkeiten, deren Indikationen und Timing [4]. Prinzipiell kommen (1) supportive Maßnahmen, (2) eine palliative Dekompression und Stabilisierung, (3) eine intraläsionale Exzision oder (4) eine *En-bloc*-Resektion infrage, wobei anhand von prognostischen Scores [5, 6] Behandlungsalgorithmen abgeleitet werden [4, 7]. Sofern zeitlich möglich, wird diese Entscheidung heutzutage individualisiert unter Einbeziehung weiterer prognostischer Faktoren in einem interdisziplinären Tumor-Board gefällt.

### ■ Komplikationen

Selbst bei korrekter Indikationsstellung mithilfe von Prognoseparametern und Tumor-Boards liegen die Komplikationsraten der chirurgischen Therapie bei 5–12 % [8]. Bei den zirkumferenziellen operativen Eingriffen handelt es sich um langstreckige invasive Maßnahmen mit teilweise deutlich höheren Komplikationsraten, wobei Wundheilungsstörungen besonders problematisch sind. Speziell bei bestrahlten und bei älteren Patienten fällt dies ins Gewicht [9]. Zudem verzögern Komplikationen den Beginn adjuvanter

Therapiemaßnahmen, die neben der Lokalthherapie auch zur Behandlung der systemischen Grunderkrankung erforderlich sein können.

### ■ Vertebroplastie/Kyphoplastie

Die Sinnhaftigkeit einer perkutanen Zementaugmentation von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen wird derzeit bei fragwürdiger Evidenzlage kontrovers diskutiert. In der Behandlung tumorbedingter Wirbelkörperfrakturen hingegen konnten Mendel et al. [10] aus der Literatur die klare Empfehlung dieser perkutanen Techniken ableiten. Bei axialen Schmerzen durch spinale Metastasen bedingen Vertebroplastie und Kyphoplastie eine gute Schmerzlinderung und eine verbesserte Funktionalität [10]. Selbstverständlich setzen diese Interventionen eine gewisse Restintegrität der Wirbelkörperkortikalis voraus und kommen bei Myelonkompression allenfalls als Ergänzung zu einer dekompensiven Maßnahme infrage.

### ■ Minimalinvasive Instrumentationen

In den vergangenen Jahren haben sich minimalinvasive Operationen in der Behandlung traumatischer und degenerativer Wirbelsäulenerkrankungen etabliert. Minimale Zugänge, so genannte „minimal access surgery“, beispielsweise ventrolateral-trans-thorakal, lateral-transpoatisch oder posterolateral-transforaminal, wurden mit speziellen Zugangsinstrumentarien entwickelt. Vor allem die Einführung perkutaner Instrumentationen über kanülierte Pedikelschraubensysteme hat zur Verbreitung dieser Methoden geführt und in einigen spezialisierten Zentren wird inzwischen die Mehrzahl der thorakolumbalen Instrumentationen minimalinvasiv durchgeführt.

Bei spinaler Metastasierung bietet sich dieses Vorgehen besonders an, da die Tumordstruktion häufig eine Instabilität bedingt, aber bei begrenzter Lebenserwartung eine knöcherne Fusion und damit eine Knochenanlagerung über einen offenen Zugang nicht erforderlich ist. Zudem reduzieren das minimale Zugangstrauma und die kurzen Stichinzisionen bei degenerativen Erkrankungen nachweislich das Infektionsrisiko und die perioperative Morbidität [11], sodass bei spinalen Metastasen eine Verringerung von Wundheilungsstörungen und Sekundärkomplikationen sowie potenziell ein früherer Beginn adjuvanter Therapien zu erzielen ist. In Kombination mit Navigationssystemen oder intraoperativer Bildgebung können selbst größere Eingriffe analog zu Skolioseoperationen minimalinvasiv durchgeführt werden [12]. Sogar eine zirkumferenzielle Dekompression ist über die minimalinvasiven Retraktorsysteme möglich und

kann mit einer perkutanen Instrumentierung problemlos kombiniert werden.

## ■ Fazit

Die zunehmende Zahl an symptomatischen Wirbelsäulenmetastasen sollte anhand von publizierten Behandlungsalgorithmen nach interdisziplinärer Entscheidung behandelt werden. Die besonderen Charakteristika der Malignompatienten erfordern eine Minimierung der perioperativen Morbidität und bieten damit eine optimale Perspektive für perkutane und minimalinvasive Operationsmethoden.

## Literatur:

1. Sciubba DM, Nguyen T, Gokaslan ZL. Solitary vertebral metastasis. *Orthop Clin North Am* 2009; 40: 145–54.
2. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases: randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980; 53: 741–8.
3. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 643–8.
4. Mühlbauer M. Die chirurgische Behandlung spinaler Metastasen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2011; 12: 38–42.
5. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001; 26: 298–306.
6. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, et al. A revised scoring system for pre-operative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 2005; 30: 2186–91.
7. Quraishi NA, Gokaslan ZL, Boriani S. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 1054–60.
8. Bartels RH, van der Linden YM, van der Graaf WT. Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 245–59.
9. Chi JH, Gokaslan Z, McCormick P, et al. Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression – Does age matter? Results from a randomized clinical trial. *Spine* 2009; 34: 431–5.
10. Mendel E, Bourekas E, Gerszten P, et al. Percutaneous techniques in the treatment of spine tumors. What are the diagnostic and therapeutic indications and outcomes? *Spine* 2009; 34 (22S): S93–S100.
11. Parker SL, Adogwa O, Witham TF, et al. Post-operative infection after minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF): literature review and cost analysis. *Minim Invasive Neurosurg* 2011; 54: 33–7.
12. Scheufler KM, Cyron D, Dohmen H, et al. Less invasive surgical correction of adult degenerative scoliosis. Part II: Complications and clinical outcome. *Neurosurgery* 2010; 67: 1609–21.

*O. Univ.-Prof. Dr. med. Claudius Thomé  
Innsbruck*

- \* **3 Stärken**
- \* **3 mal wöchentlich**
- \* **3 Applikationsformen**



3 smarte Antworten in  
der MS-Therapie

Fachkurzinformation siehe Seite 307

**Rebif**<sup>®</sup>  
(interferon beta-1a)  
sc injection

*Different patients. Different needs.*

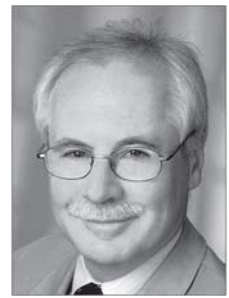
# Schlaganfall: Eine interdisziplinäre Herausforderung

Mit der Spezialisierung bei der Schlaganfallversorgung durch Stroke-Units und die moderne MR-Technik gelingt es immer häufiger, die Ätiopathogenese des Schlaganfalls abzuklären. Die Arbeitsgruppe von **Krassen Nedeltchev** aus Zürich beschreibt die Klinik und Bildgebung von Dissektionen zervikaler hirnzuführender Gefäße. Eindrucksvoll ist, dass über die Beachtung von Symptomen wie Nacken- und Kopfschmerzen, Horner-Syndrom, Paresen einzelner Hirnnerven u. a. bereits eine klinische Diagnose der Dissektion gelingt. Obwohl es keine randomisierten Studien über die Akutbehandlung und Sekundärprävention bei Dissektionen gibt, kann eine genaue Darstellung der Gefäßpathologie wie Stenose/Verschluss, Ausdehnung der Dissektion nach intrakraniell, Vorhandensein intraluminaler Thromben oder mikroembolischer Signale in der transkraniellen Doppler-Sonographie Entscheidungshilfen für die Therapie geben.

Bei der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls haben 3 Maßnahmen eine gesicherte Wirksamkeit: die Behandlung auf einer spezialisierten Einheit (Stroke Unit), die systemische Thrombolyse mit dem Plasminogenaktivator Actilyse innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Ereignisbeginn und die dekompressive Hemikraniektomie bei (malignen) Mediainfarkten. **Andreas Gruber** und **Engelbert Knosp** setzen sich kritisch mit den Studien zur dekompressiven Hemikraniektomie auseinander. Überleben und gutes neurologisches Ergebnis nach malignen Mediainfarkten sind vor allem dann zu erwarten, wenn jüngere Patienten (< 60 Jahre) früh (< 48 Stunden nach Symptombeginn) zur Operation gelangen. Die systemische Thrombolyse stellt eine wirksame Therapie des ischämischen Schlaganfalls dar. Es hat sich aber gezeigt, dass diese Form der Therapie bei proximalem Verschluss intrakranieller Gefäße (kombinierter Verschluss der A. cerebri media und A. cerebri anterior; Verschluss im Abgang der A. cerebri media, A. basilaris) nicht ausreichend wirksam ist, um Tod und schwere Behinderung zu verhindern. Endovaskuläre Behandlungsformen sind hier eine Therapiemöglichkeit, es fehlt aber die gesicherte Evidenz aus randomisierten Studien. Die Technik der mechanischen Embolektomie entwickelt sich rasch. Die Rekanalisationsraten nehmen zu und werden derzeit mit 90 % angegeben. Gleichzeitig nimmt die Zeitdauer zwischen Beginn der Intervention und Wiederherstellung der Reperfusion ab. **Monika Killer-Oberpfalzer** und Mitarbeiter stellen den gegenwärtigen Stand der Technik dar. Um die endovaskuläre Therapie flächendeckend umsetzen zu können, ist der Aufbau von Netzwerken bestehend aus Stroke Units und interventionell kompetenten Zentren in jeder Versorgungsregion erforderlich.

Auch bei Spezialisierung der Schlaganfallversorgung im Rahmen von Stroke Units ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von besonderer Bedeutung, wie die Arbeit aus der Abteilung für Neurochirurgie in St. Pölten (**Marhold et al.**) zeigt. Kleinhirnblutungen und Kleinhirnininfarkte können raumfordernd wirken und eine Hirnstammkompression und Liquorabflussstörung verursachen. Sie stellen somit eine lebensbedrohliche Situation dar. Die Indikationsstellung zur externen Ventrikeldrainage und operativen Dekompression erfolgt unter Beachtung klinischer und radiologischer Parameter. Optimal ist eine interdisziplinäre Betreuung in einem neurologisch-neurochirurgischen Zentrum. Ist keine neurochirurgische Abteilung im Krankenhaus, dann müssen enge Absprachen und eine rechtzeitige Verlegung an eine externe Neurochirurgie erfolgen. Die Telemedizin könnte hier hilfreich sein. Die enge Vernetzung von Stroke Units und neurochirurgischen Abteilungen wird in Zukunft immer größere Bedeutung erlangen. Es gibt eine Reihe von laufenden Studien zu neurochirurgischen Behandlungen bei intrazerebralen Blutungen mit Ventrikeleinbruch.

Die Poststroke-Depression ist eine zentrale psychiatrische Komorbidität nach einem Schlaganfall mit wechselseitigen Beziehungen. Neurobiologische und psychosoziale Faktoren verursachen eine Depression nach Schlaganfall und haben in den verschiedenen Stadien nach dem Ereignis unterschiedliche Bedeutung. Bemerkenswert ist der Hinweis, dass kritische Zeitfenster für die Einleitung der Therapie bestehen. Die Behandlung der Depression hat einen mannigfaltigen Einfluss auf den klinischen Verlauf nach einem Schlaganfall: So gibt es Hinweise für eine neuroprotektive Wirkung von Antidepressiva. Die Bedeutung der antidepressiven Therapie auf den Verlauf der Rehabilitation zeigte sich auch rezent in randomisierten Studien. Die korrekte Diagnose einer Depression kann



Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Kapfhammer



Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang



Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungersböck

beim Schlaganfall durch koexistente, kognitive affektive und behaviorale Syndrome erschwert sein, wie in den Arbeiten aus der Univ.-Klinik für Psychiatrie Graz (**Hans-Peter Kapfhammer** und **P. Hofmann et al.**) hervorgehoben wird.

Wir möchten uns als Gasteditoren bei den Autoren und Koautoren für ihre gelungene Arbeit und dem Verlag für Anregung und Geduld bedanken.

*Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer*  
*Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz*

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang*  
*Abteilung für Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien*

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungersböck*  
*Abteilung für Neurochirurgie, Landeskrankenhaus St. Pölten-Lilienfeld*

*Gasteditoren des Themenschwerpunkts „Schlaganfall“*

## IMPRESSUM

### Editor für

**Neurologie:** Univ.-Prof. Dr. Ch. Baumgartner,  
Wien

**Neurochirurgie:** Univ.-Prof. Dr. K. Ungersböck,  
St. Pölten

**Psychiatrie:** o.Univ.-Prof. Dr. Dr. hc. S. Kasper,  
Wien

### Medieninhaber, Herausgeber, Verleger,

#### Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10  
www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

**Lektorat:** Krause & Pachernegg GmbH,  
Mag. I. Schinnerl

**Layout:** Krause & Pachernegg GmbH,  
Dr. Th. Haunold

**Druck:** Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H.  
A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52

**Verlagspostamt:**  
A-3002 Purkersdorf, P.b.b. 022031117M

**Erscheinungsort:** A-3003 Gablitz

**Erscheinungsweise:** 4x im Jahr

**Bezug:** Jahresabonnement EUR 36,- bei mind.  
4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und  
Versandspesen), Einzelheft: EUR 10,-

**Grundlegende Richtung:** Fachzeitschrift zur  
Information und Weiterbildung, Veröffentlichung  
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie  
einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

**Urheberrecht:** Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

**Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

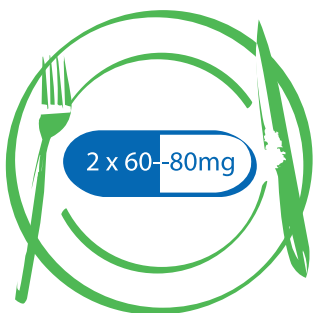
es darf ein  
Bissel mehr sein...



designflavor.net



optimale Dosierung – höhere Effektivität



- ✓ Optimale Zieldosis f. Erwachsene: 120-160mg / Tag<sup>1</sup>
- ✓ mit Nahrung
- ★ Für Kinder und Jugendliche gelten spezielle, gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen

# Management von Dissektionen zervikaler hirnzuführender Arterien

S. Wolff<sup>1</sup>, M.-L. Mono<sup>2</sup>, K. Nedeltchev<sup>1</sup>

**Kurzfassung:** Dissektionen zervikaler hirnzuführender Arterien (DZHA) sind eine häufige Schlaganfallursache bei jungen Erwachsenen. Das Management von DZHA stellt daher eine wichtige Aufgabe des klinisch tätigen Neurologen in Bezug auf die Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls dar. Wir geben einen Überblick über mögliche prädisponierende Faktoren, klinische und radiologische Kennzei-

chen sowie Behandlung und Outcome von zervikalen Gefäßdissektionen.

**Schlüsselwörter:** Dissektion, Schlaganfall, Management

**Abstract: Management of Cervical Artery Dissections.** Cervical artery dissection (CAD) is a major cause of ischemic stroke in young adults.

The management of CAD is therefore an important task with regard to primary or secondary stroke prevention. This article reviews possible predisposing factors, clinical and radiological features, treatment, and outcome of patients with CAD. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 222–6.**

**Key words:** dissection, stroke, management

## ■ Einleitung

Dissektionen zervikaler hirnzuführender Arterien (DZHA) sind eine häufige Schlaganfallursache und eine unterschätzte Ursache ungewöhnlicher Kopf- und Nackenschmerzen bei jungen Erwachsenen. Das Management von DZHA hat daher eine wichtige Bedeutung in der Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls. Aufgrund der derzeit verfügbaren Datenlage können keine evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen gegeben werden. So bleibt es aktuell unklar, wann eine Antikoagulation der Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern vorgezogen werden sollte. Wir geben einen Überblick über mögliche prädisponierende Faktoren, klinische und radiologische Kennzeichen sowie Behandlung und Outcome von zervikalen Gefäßdissektionen.

## ■ Prädisponierende Faktoren

### Traumen

Traumen sind bedeutende prädisponierende Faktoren für zervikale Dissektionen. Bei großen offenen, aber auch geschlossenen Traumen an Kopf und Hals ist das Risiko einer Gefäßverletzung offensichtlich. Daneben spielen kleinere, häufig unbedeutende oder unbemerkte Traumen, wie bei chiropraktischen Manövern, Beschleunigungstraumen, sportlichen Aktivitäten oder trivialen Bewegungen (z. B. Niesen, Kopfwendung) ebenfalls eine wichtige Rolle [1]. Diese kleinen Traumen führen jedoch nur in wenigen Fällen wirklich zu einer Dissektion.

### Vaskuläre Risikofaktoren

Ein Zusammenhang zwischen zervikalen Dissektionen und vaskulären Risikofaktoren, wie z. B. arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen und Hypercholesterinämie, konnte bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Die arterielle Hypertonie ist ein unabhängiger Risikofaktor für Aortendissektionen, sodass ein Zusammenhang auch mit zervikalen Dissektionen vermutet werden kann. Mehrere Fall-Kontroll-Studien haben die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie bei Patienten mit DZHA mit jener bei gesunden Personen verglichen und konnten keine signifikanten Unterschiede zeigen [2, 3]. Eine erhöhte Prävalenz der arteriellen Hypertonie wurde allerdings bei Patienten mit zervikalen Dissektionen mit nachfolgenden Hirninfarkten [3] und bei Männern [4] nachgewiesen.

Milde Hyperhomocysteinämien finden sich gehäuft bei Dissektionspatienten. Es ist allerdings unklar, ob diese geringe Erhöhung der Homocysteinwerte einen Risikofaktor für die Dissektion darstellt oder lediglich ein Zufallsbefund ist [5].

Andere vaskuläre Risikofaktoren, wie Rauchen, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie, unterscheiden sich in der Häufigkeit ihres Auftretens nicht bei Dissektionspatienten und gesunden Personen [2].

Diese Befunde suggerieren insgesamt aber doch, dass das vaskuläre Risikoprofil bei Patienten mit Dissektionen nicht vernachlässigt werden sollte.

### Kürzlich durchgemachte Infektionen

Eine Assoziation von Dissektionen mit kürzlich durchgemachten Infektionen wurde beschrieben. Prädisponierend könnten durch Infektionen verursachte Endothelinrisse oder prothrombotische Mechanismen sein [6, 7]. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Studien infolge von Selektionsbias und fehlender Verblindung beschränkt.

### Genetische Faktoren

Selten stehen zervikale Dissektionen mit einer bekannten monogenetischen Bindegewbserkrankung, vor allem dem vaskulären Ehlers-Danlos-Syndrom, in Zusammenhang [8]. Genetische Faktoren könnten jedoch eine Rolle bei „sporadischen“ Dissektionen als Teil einer multifaktoriellen Veranlagung spielen. So wurden Familien mit einer erhöhten Prävalenz an Dissektionen beschrieben. Außerdem fanden sich bei bis zu 68 % der Patienten Bindegewebsanomalien [9]. In mehreren genetischen Assoziations- und Mutationsstudien fanden sich Hinweise auf verschiedene Kandidatengene [1]. Aller-

Eingelangt am 26. April 2011; angenommen am 28. April 2011; Pre-Publishing Online am 30. Mai 2011

Aus der <sup>1</sup>Abteilung für Neurologie, Stadtspital Triemli, Zürich, und der <sup>2</sup>Neurologischen Universitätsklinik, Inselspital, Bern, Schweiz

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Krassen Nedeltchev, Abteilung für Neurologie, Stadtspital Triemli, CH-8063 Zürich, Birmensdorferstrasse 497;  
E-Mail: krassen.nedeltchev@triemli.stzh.ch

dings weisen diese Studien ebenfalls nicht unerhebliche methodische Mängel auf.

### Körpergröße und -gewicht, Body-Mass-Index

Eine Fall-Kontroll-Studie fand einen Zusammenhang mit der Körpergröße (größere Patienten erlitten häufiger Dissektionen), einem niedrigeren durchschnittlichen Körpergewicht und einem geringeren mittleren Body-Mass-Index bei Dissektionspatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen [4]. Die Ursache hierfür könnte z. B. in einem größeren Bewegungsradius der Halswirbelsäule oder einer vermehrten Anzahl von Bindegewebserkrankungen (z. B. Marfan-Syndrom) in dieser Gruppe zu finden sein. Allerdings fehlen bislang Daten, die diese Hypothesen bestätigen oder widerlegen würden.

## ■ Klinische und radiologische Kennzeichen

### Klinik

Die klinischen Symptome zerebraler Ischämien aufgrund von Gefäßdissektionen unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denen bei Ischämien anderer Ätiologie. Bestimmte Symptome können jedoch auf eine Dissektion hinweisen:

#### Nacken- oder Kopfschmerzen

Charakteristisch sind neuartige Nacken- oder Kopfschmerzen, die meist einige Minuten oder auch mehrere Tage vor einem Schlaganfall auftreten. Selten können Kopfschmerzen auch bei anderen ischämischen Schlaganfällen vorkommen, wie z. B. bei einer Sinusvenenthrombose, einer zerebralen Vaskulitis oder einem häufig medikamentös ausgelösten Vasokonstriktionssyndrom. Der Schmerzcharakter bei Dissektionen ist unspezifisch und kann manchmal dem einer Migräne oder einem Clusterkopfschmerz ähneln. Die Kopfschmerzen werden eher als stark und pochend beschrieben, wohingegen Nackenschmerzen eher einschnürend und von moderater Intensität sind [10].

#### Horner-Syndrom

Ein neu aufgetretenes Horner-Syndrom, welches mit Kopf- oder Nackenschmerzen assoziiert ist, sollte immer als Warnsymptom für eine ipsilaterale Karotidisdissektion gelten. Eine zeitnahe bildgebende Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße ist in solchen Fällen dringend indiziert.

#### Hirnnervenparesen

Weniger häufig kommen Hirnnervenparesen vor. In absteigender Reihenfolge sind der Nervus hypoglossus, der N. glossopharyngeus und der N. vagus betroffen [11]. Schädigungsmechanismus ist hier häufig eine Nervenkompression durch eine vergrößerte Arteria carotis. Sehr selten sind auch Hirnnervenischämien beschrieben, die jedoch häufiger die weiter kranial gelegenen Hirnnerven betreffen.

#### Zervikale Myelon- oder Nervenwurzelischämien

Ein weiteres, sehr seltenes Symptom sind zervikale Myelon- oder Nervenwurzelischämien bei Dissektion der A. vertebralis.

### Radiologie

Dissektionen können sich als irregulär konfigurierte, langstreckige Stenose, als spitz zulaufender Gefäßverschluss oder als dissektionsbedingtes Aneurysma präsentieren. In einer

Studie mit 46 Dissektionspatienten traten am häufigsten Stenosen (48 %), gefolgt von Verschlüssen (35 %) und Aneurysmen (17 %) auf. Die häufigste Lokalisation einer Dissektion der Arteria carotis ist der einige Zentimeter distal der Bifurkation gelegene Abschnitt. Dissektionen der A. vertebralis sind am häufigsten im V3-Segment zwischen Foramina transversa und Foramen magnum lokalisiert [12]. Der fehlende Nachweis einer Dissektion durch die unten genannten bildgebenden Untersuchungsmethoden schließt diese jedoch nicht vollständig aus, z. B. bei früher Rekanalisation oder zu frühem oder zu spätem Untersuchungszeitpunkt. Eine radiologische Darstellung des supraaortalen Gefäßsystems ist für die Diagnose einer Gefäßdissektion essenziell.

#### Konventionelle Katheterangiographie

Vor dem MRT-Zeitalter war die konventionelle Katheterangiographie zum Nachweis von Dissektionen die Methode der Wahl. Heute wird diese Methode sowohl wegen des invasiven Untersuchungscharakters als auch wegen der fehlenden Visualisierung eines Gefäßwandhämatoms nicht mehr empfohlen.

#### Magnetresonanztomographie

Als Goldstandard für die Diagnose von Dissektionen gilt heute die Magnetresonanztomographie (MRT). Das typische intramurale Hämatom lässt sich mittels MR-Angiographie und vor allem in axialen Sequenzen des Halses darstellen. Dabei zeigt sich in den fettgesättigten axialen T1-Sequenzen ein erweitertes Gefäß mit einem randständigen hyperintensiven Signal, das ein häufig stenosiertes Gefäßlumen umschließt. In den ersten Tagen kann dieses Wandhämatom jedoch noch isointens sein und damit dem Nachweis entgehen. Andere spezifische MRT-Zeichen einer Dissektion sind eine Vorwölbung der Tunica intima in das Gefäßlumen (so genannter „Intimaflap“) oder die Darstellung eines falschen Lumens. Auch langstreckige Stenosen oder dissektionsbedingte Aneurysmen können mittels MRT nachgewiesen werden. Bei okkludierten Gefäßen ohne sichtbares Wandhämatom ist die Diagnose einer DZHA zunächst nicht möglich. Erst nach vollständiger oder partieller Rekanalisation deuten Zeichen, wie z. B. residuelle Stenosen oder Aneurysmen, auf eine ätiologisch zugrunde liegende Dissektion hin. Möglicherweise kann in Zukunft durch hochauflösende MRT-Geräte mit höheren Feldstärken besser zwischen Wandhämatom und intraluminalen Thrombus unterschieden werden [13].

#### CT-Angiographie

Auch die CT-Angiographie kann zum Nachweis einer DZHA angewendet werden (Abb. 1). Gewöhnlich wird sie bei Kontraindikationen für ein MRT oder fehlender Verfügbarkeit eines Magnetresonanztomographs eingesetzt. Mittlerweile gilt die CT-Angiographie sogar als nahezu gleichwertige Untersuchungsmethode im Vergleich zum MRT. Nachteilig wirkt sich jedoch die Strahlenexposition aus [12, 14].

#### Doppler- und Duplexsonographie

Die Doppler- und Duplexsonographie ist eine weitere Option in der Diagnostik einer Dissektion. Vorteile sind die weite Verbreitung und die einfache Anwendung, wobei der Untersucher eine ausreichende Erfahrung vorweisen sollte. Nachteilig ist die eingeschränkte Beurteilbarkeit von schädelbasis-

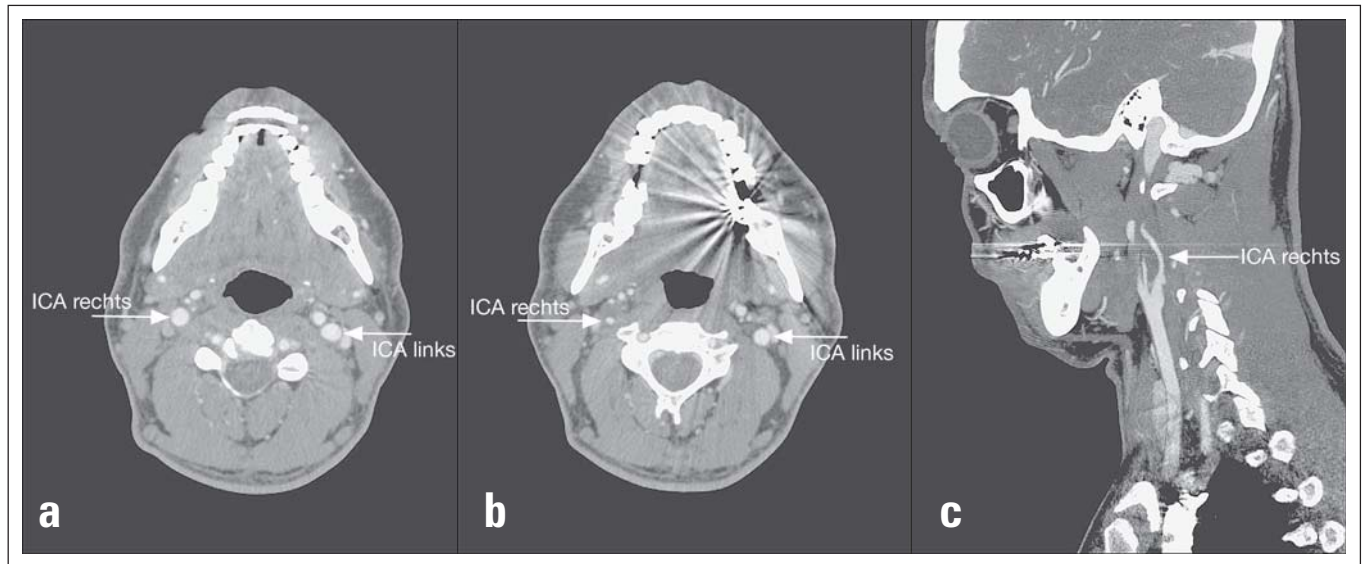


**Abbildung 1:** Fallbeispiel eines 40-jährigen Patienten mit langstreckiger Dissektion der Arteria carotis interna (ICA) rechts. CT des Schädels mit CT-Angiographie am Tag der zerebralen Ischämie (3 Tage nach dem Beginn der lokalen Symptome): **(a)** beidseits noch regelrechtes Lumen der ICA rechts kurz nach der Bifurkation; **(b)** deutliche Lumenreduktion im weiteren Verlauf der ICA rechts; **(c)** langstreckige Stenose der ICA rechts.

nahen Prozessen und der Foramina transversa. Insgesamt wird die diagnostische Sensitivität der Duplexsonographie bei Dissektionen mit zerebralen Ischämien eher als hoch bewertet [15], bei Dissektionen mit nur lokalen Symptomen jedoch eher als schlecht [16]. Dissektionen mit Ischämien liegen wahrscheinlich mehr hämodynamisch kompromittierende Prozesse zugrunde, die mittels Duplexsonographie nachgewiesen werden können.

## ■ Behandlung

### Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulation?

MRT-Studien zeigen, dass zerebrale Ischämien bei Dissektionen hirnzuführender Arterien vor allem durch thrombembolische Ereignisse verursacht werden [15]. Unterstützend fanden sich in duplexsonographischen Untersuchungen an Patienten mit Dissektionen der A. carotis interna Hinweise auf Mikroembolien in nachgeschalteten Hirnarterien [17]. Insgesamt scheint daher einer antithrombotischen Therapie eine besondere Bedeutung in der Sekundärprophylaxe zuzukommen.

Bisher gibt es keine randomisierte Vergleichsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Thrombozytenaggregationshemmern versus Vitamin-K-Antagonisten untersucht hat. Eine prospektive Studie über die medikamentöse Behandlung von Dissektionspatienten mit diesen beiden Substanzen wird allerdings gerade durchgeführt (CADISS) [18]. Der Einschluss von Studienpatienten läuft noch bis mindestens Ende 2011. Bisherige Standardbehandlung war eine zunächst intravenöse Heparinisierung, gefolgt von einer oralen Weiterbehandlung mit Marcoumar. Eine antithrombotische Therapie mit Acetylsalicylsäure wurde sowohl in der Praxis als auch in Studien häufig angewendet, z. B. bei Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation oder bei Karotidisdissektionen ohne zerebrale Ischämien. In einer nicht-randomisierten Studie an 298 Dissektionspatienten unterschied sich das Outcome der beiden medikamentösen Therapieoptionen nicht signifikant. Ischämische Ereignisse waren über einen Beob-

achtungszeitraum von 3 Monaten generell selten (ASS 2,1 %, Antikoagulation 5,9 %). Auch hämorrhagische Ereignisse traten gleich häufig auf (ASS 1 %, Antikoagulation 2 %) [19]. Insgesamt konnte in einer aktuellen Metaanalyse von 36 Beobachtungsstudien mit 1285 Patienten keine Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen nachgewiesen werden [20].

Aktuell gibt es nur empirische Entscheidungshilfen, wann eine Antikoagulation der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern vorgezogen werden sollte [21]. Eine Antikoagulation wird demnach eher (1) bei Gefäßverschlüssen oder hochgradigen Stenosen, (2) bei intraluminalen Thromben, (3) bei multiplen ischämischen Läsionen in abhängigen Stromgebieten oder (4) bei detektierbaren Mikroembolien in der transkraniellen Dopplersonographie empfohlen. Dagegen wird einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern der Vorzug gegeben bei: (1) Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation, (2) Dissektionen mit ausschließlich lokalen Symptomen, (3) großen zerebralen Ischämien mit dem Risiko einer hämorrhagischen Transformation oder (4) intrakraniell gelegenen Dissektionen aufgrund der Gefahr einer Subarachnoidalblutung. In einer retrospektiven monozentrischen Studie trat allerdings unter Antikoagulation bei intrakraniellen nicht-aneurysmatischen Dissektionen keine Subarachnoidalblutung auf [22]. Eine klare Evidenz für die Überlegenheit einer Antikoagulation gegenüber Acetylsalicylsäure bei intrakraniellen Dissektionen gibt es jedoch nicht.

Die Dauer einer gerinnungsaktiven Behandlung ist letztendlich unklar und wird in den meisten Fällen nicht mehr als 6 Monate durchgeführt. Eine längere oder sogar dauerhafte Behandlung wird häufig bei residuellen Stenosen, Verschlüssen oder dissektionsbedingten Aneurysmen empfohlen.

### Akutbehandlung von dissektionsbedingten Ischämien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenösen, intraarteriellen oder mechanischen Thrombolyseverfahren bei dis-

sektionsbedingten zerebralen Ischämien wurden bisher nicht in randomisierten Studien untersucht.

Bemerkenswert ist, dass Dissektionspatienten nicht aus den intravenösen Thrombolysestudien ausgeschlossen worden sind. Generell gilt die intravenöse Thrombolyse auch bei dieser Patientengruppe als sicher. Bei > 50 Patienten mit Dissektionen, die mit intravenöser Thrombolyse behandelt wurden, traten weder neue lokale Symptome auf, noch kam es zu einer Gefäßruptur mit nachfolgender Subarachnoidalblutung [23]. Demgegenüber wurden Patienten mit Dissektionen von den intraarteriellen Thrombolysestudien ausgeschlossen, da katheterbasierte iatrogene Komplikationen befürchtet wurden (z. B. Gefäßrupturen, Katheterisierung des falschen Lumens, iatrogene Embolien). In mehreren kleinen Fallserien wurde jedoch keine dieser Komplikationen beobachtet [24]. Grundsätzlich kann vermutlich auch eine intraarterielle Thrombolyse bei Patienten mit Gefäßdissektionen sicher und erfolgreich durchgeführt werden.

Die elektive chirurgische oder endovaskuläre Behandlung von dissektionsbedingten Stenosen wird in der Regel nicht empfohlen. Das Risiko von rezidivierenden ischämischen Ereignissen nach Dissektionen ist generell gering und korreliert kaum mit der Existenz residueller Stenosen oder dissektionsbedingter Aneurysmen. Nur bei rezidivierenden Ischämien trotz optimaler medikamentöser Behandlung kann die Indikation einer endovaskulären Behandlung erwogen werden [25].

### Behandlung von dissektionsbedingten Aneurysmen

In 3 Beobachtungsstudien wurde der Langzeitverlauf von dissektionsbedingten Aneurysmen über 3–6,5 Jahre verfolgt. Die insgesamt 82 Patienten mit 91 Aneurysmen erhielten zur Sekundärprophylaxe vorwiegend Acetylsalicylsäure. 64–100 % der Aneurysmen persistierten im Verlauf, davon waren 15–30 % sogar Größenregredient. Der Verlauf war generell gutartig. Es traten weder Rupturen noch zerebrale Ischämien oder neue fokale Defizite auf. Ein konservatives Vorgehen bei dissektionsbedingten Aneurysmen scheint daher insgesamt gerechtfertigt [26–28].

### ■ Outcome

#### Rekanalisation

Nach dissektionsbedingten Stenosen oder Verschlüssen kommt es in 60 % der Fälle innerhalb der ersten 6 Monate zu einer Rekanalisation des betroffenen Gefäßes. Dissektionen mit ausschließlich lokalen Symptomen wiesen eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Rekanalisation auf, wohingegen ein Verschluss eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine Rekanalisation bedeutete [29]. In einer anderen Studie betrug die Rate kompletter oder hämodynamisch relevanter (mit < 50 % Reststenose) Rekanalisationen knapp 72 %. Fast alle kompletten Rekanalisationen traten in den ersten 9 Monaten nach Ereignis auf [30].

#### Risiko für erneute zerebrale Ischämien

Das Risiko erneuter zerebraler Ischämien nach Dissektionen ist gering. In einer retrospektiven Analyse von 298 Dissektionspatienten zeigten sich in den ersten 3 Monaten nach Er-

eignis ischämische Schlaganfälle in 0,3 %, transitorisch ischämische Attacken in 3,4 % und retinale Ischämien in 1 % der Fälle [19]. Die Wahrscheinlichkeit von Rezidivischämien nach > 3 Monaten wird auf 0,3–1,4 % geschätzt [31, 32].

### Rezidiv-Dissektionen

Rezidiv-Dissektionen sind ebenfalls selten. Sie treten vorwiegend in den ersten 2 Monaten auf, möglicherweise als Folge anderer akuter Erkrankungen [33]. Spätere Rezidive werden mit einer Häufigkeit von 0,9–8 % angegeben, wobei diese Daten aus spitalsbasierten Patientenregistern stammen [32, 34]. In einer bevölkerungsbasierten Studie traten über einen Beobachtungszeitraum von 7,8 Jahren dagegen keine Rezidiv-Dissektionen auf [35]. Risikofaktoren für Rezidive sind ein junges Alter, familiär gehäufte Dissektionen, das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom und eine fibromuskuläre Dysplasie [34].

### Mortalität

Die Mortalität in der akuten Phase einer Dissektion liegt bei < 5 % [32, 35]. Möglicherweise wird diese Zahl jedoch unterschätzt, da bei schweren, noch nicht diagnostizierten Dissektionen auch frühe Todesfälle vorkommen können. So wurden in einer Studie Karotidisdissektionen als Hauptursache von malignen Mediainfarkten angesehen [36]. Das funktionelle Outcome ist bei ca. 75 % der Dissektionspatienten gut [37]. Risikofaktoren für ein schlechtes funktionelles Outcome sind zerebrale Ischämien, ein Gefäßverschluss [38], eine Dissektion der Arteria carotis interna [39], das Alter und ein initial hoher NIHSS-Score [40].

### ■ Relevanz für die Praxis

1. Ein Zusammenhang zwischen zervikalen Dissektionen und vaskulären Risikofaktoren konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden.
2. Die Magnetresonanztomographie gilt heute als Goldstandard für die Diagnose von Dissektionen.
3. Aktuell liegen keine randomisierten Vergleichsstudien vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Thrombozytenaggregationshemmer versus Vitamin-K-Antagonisten bei zervikalen Dissektionen untersucht haben.
4. Eine gerinnungsaktive Behandlung wird in der Regel nicht > 6 Monate durchgeführt.
5. Eine intravenöse Thrombolyse sollte Dissektionspatienten nicht vorenthalten werden.

### ■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Literatur:

1. Rubinstein SM, Peerdeman SM, van Tulder MW, et al. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke* 2005; 36: 1575–80.
2. Arnold M, Pannier B, Chabriat H, et al. Vascular risk factors and morphometric data in cervical artery dissection: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 232–4.
3. Pezzini A, Caso V, Zanferrari C, et al. Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection. A case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 95–7.
4. Arnold M, Kappeler L, Georgiadis D, et al. Gender differences in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2006; 67: 1050–2.
5. Benninger DH, Herrmann FR, Georgiadis D, et al. Increased prevalence of hyperhomocysteinemia in cervical artery dissection causing stroke: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 241–6.

6. Grau AJ, Bugge F, Ziegler C, et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997; 28: 1724–9.
7. Guillon B, Berthet K, Benslamia L, et al. Infection and the risk of spontaneous cervical artery dissection: a case-control study. *Stroke* 2003; 34: e79–e81.
8. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 1994; 25: 889–903.
9. Brandt T, Hauser I, Orberk E, et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol* 1998; 44: 281–5.
10. Arnold M, Cumurciuc R, Stapf C, et al. Pain as the only symptom of cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1021–4.
11. Sturzenegger M, Huber P. Cranial nerve palsies in spontaneous carotid artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1191–9.
12. Provenzale JM. MRI and MRA for evaluation of dissection of craniocerebral arteries: lessons from the medical literature. *Emerg Radiol* 2009; 16: 185–93.
13. Naggara O, Oppenheim C, Toussaint JF, et al. Asymptomatic spontaneous acute vertebral artery dissection: diagnosis by high-resolution magnetic resonance images with a dedicated surface coil. *Eur Radiol* 2007; 17: 2434–5.
14. Leclerc X, Godefroy O, Salhi A, et al. Helical CT for the diagnosis of extracranial internal carotid artery dissection. *Stroke* 1996; 27: 461–6.
15. Benninger DH, Georgiadis D, Kremer C, et al. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous carotid dissection. *Stroke* 2004; 35: 482–5.
16. Arnold M, Baumgartner RW, Stapf C, et al. Ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection with isolated Horner syndrome. *Stroke* 2008; 39: 82–6.
17. Srinivasan J, Newell DW, Sturzenegger M, et al. Transcranial Doppler in the evaluation of internal carotid artery dissection. *Stroke* 1996; 27: 1226–30.
18. Antiplatelet therapy vs. anticoagulation in cervical artery dissection: rationale and design of the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS). *Int J Stroke* 2007; 2: 292–6.
19. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, et al. Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology* 2009; 72: 1810–5.
20. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD000255.
21. Engelter ST, Brandt T, Debette S, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007; 38: 2605–11.
22. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007; 38: 1837–42.
23. Georgiadis D, Baumgartner RW. Thrombolysis in cervical artery dissection. *Front Neurol Neurosci* 2005; 20: 140–6.
24. Arnold M, Nedeltchev K, Sturzenegger M, et al. Thrombolysis in patients with acute stroke caused by cervical artery dissection: analysis of 9 patients and review of the literature. *Arch Neurol* 2002; 59: 549–53.
25. Georgiadis D, Caso V, Baumgartner RW. Acute therapy and prevention of stroke in spontaneous carotid dissection. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28: 365–70.
26. Benninger DH, Gandjour J, Georgiadis D, et al. Benign long-term outcome of conservatively treated cervical aneurysms due to carotid dissection. *Neurology* 2007; 69: 486–7.
27. Guillon B, Brunereau L, Biousse V, et al. Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial internal carotid artery dissection. *Neurology* 1999; 53: 117–22.
28. Touze E, Randoux B, Meary E, et al. Aneurysmal forms of cervical artery dissection: associated factors and outcome. *Stroke* 2001; 32: 418–23.
29. Nedeltchev K, Bickel S, Arnold M, et al. R2-recanalization of spontaneous carotid artery dissection. *Stroke* 2009; 40: 499–504.
30. Baracchini C, Tonello S, Meneghetti G, et al. Neurosonographic monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections: a prospective study. *Neurology* 2010; 75: 1864–70.
31. Kremer C, Mosso M, Georgiadis D, et al. Carotid dissection with permanent and transient occlusion or severe stenosis: Long-term outcome. *Neurology* 2003; 60: 271–5.
32. Touze E, Gauvrit JY, Moulin T, et al. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology* 2003; 61: 1347–51.
33. Dittich R, Nassenstein I, Bachmann R, et al. Polyarterial clustered recurrence of cervical artery dissection seems to be the rule. *Neurology* 2007; 69: 180–6.
34. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med* 1994; 330: 393–7.
35. Lee VH, Brown RDJ, Mandrekar JN, et al. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology* 2006; 67: 1809–12.
36. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al. Early hemispheric infarction in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 1888–93.
37. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344: 898–906.
38. Dziewas R, Konrad C, Dräger B, et al. Cervical artery dissection – clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol* 2003; 250: 1179–84.
39. Arauz A, Hoyos L, Espinoza C, et al. Dissection of cervical arteries: Long-term follow-up study of 130 consecutive cases. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 150–4.
40. Arnold M, Bousser MG, Fahrni G, et al. Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke* 2006; 37: 2499–503.

#### Dr. med. Stefan Wolff

Facharzt für Neurologie. Ausbildung zum Neurologen im Alfred-Krupp-Krankenhaus, Essen, und in der Neurologischen Universitätsklinik Bern, wo er zuletzt im Stroke-Team und neurosonologischen Labor tätig war. Zurzeit Oberarzt in der Neurologischen Klinik des Stadtspitals Triemli in Zürich.

Schwerpunkte: Diagnostik und Therapie von Schlaganfällen, Spezialsprechstunde für Patienten mit Multipler Sklerose.



Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

**ABILIFY 5 mg Tabletten, ABILIFY 10 mg Tabletten, ABILIFY 15 mg Tabletten, ABILIFY 30 mg Tabletten, ABILIFY 10 mg Schmelztabletten, ABILIFY 15 mg Schmelztabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX12 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** ABILIFY 5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil: 67 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 10 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil: 62,18 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 15 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil: 57 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 30 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil: 186,54 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 10 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 10 mg Aripiprazol. Sonstige Bestandteile: 2 mg Aspartam (E951) je Schmelztablette. ABILIFY 15 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 15 mg Aripiprazol. Sonstige Bestandteile: 3 mg Aspartam (E951) je Schmelztablette. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tabletten: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Magnesiumstearat. ABILIFY 5 mg Tabletten: Indigocarmine, Aluminiumsalz (E132). ABILIFY 10 mg und 30 mg Tabletten: Eisen(III)-oxid (E172). ABILIFY 15 mg Tabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). Schmelztabletten: Calciummetasilicat, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Siliciumdioxid, Xylitol, Mikrokristalline Cellulose, Aspartam (E951), Acesulfam-Kalium, Vanille-Aroma (enthält Vanillin und Ethylvanillin), Weinsäure, Magnesiumstearat. ABILIFY 10 mg Schmelztabletten: Eisen(III)-oxid (E172). ABILIFY 15 mg Schmelztabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). **ANWENDUNGSGEBIETE:** ABILIFY ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre angezeigt. ABILIFY ist für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Patienten angezeigt, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

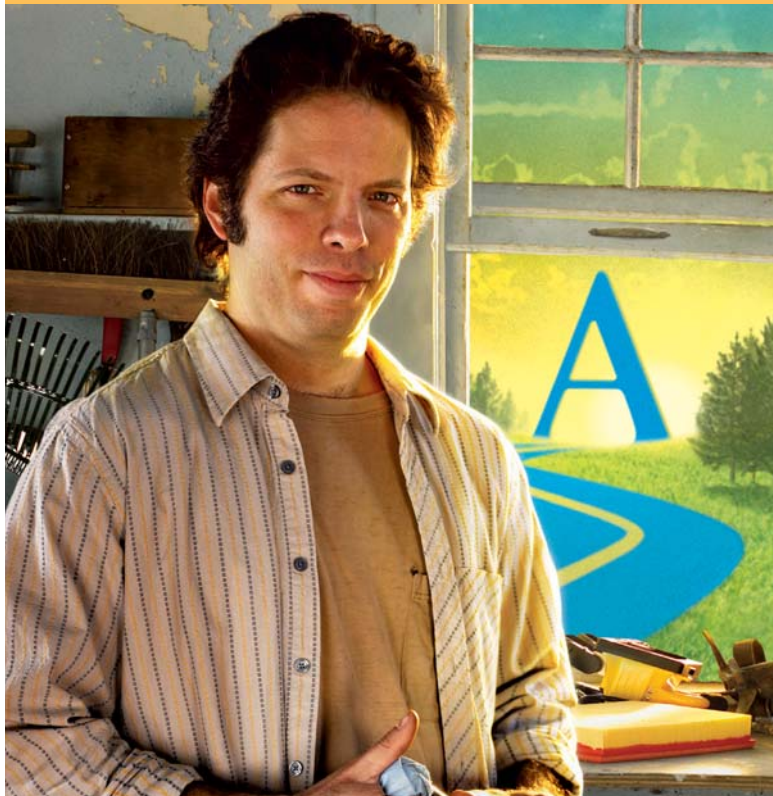
**ABILIFY 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX12 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml enthält 1 mg Aripiprazol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** 200 mg Fructose je ml 400 mg Saccharose je ml 1,8 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) je ml 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (E216) je ml Natriumedetat, Glycerol, Milchsäure, Propylenglycol, Natriumhydroxid, Gereinigtes Wasser, Natürliche Orangen-Creme mit anderen natürlichen Aromen. **ANWENDUNGSGEBIETE:** ABILIFY ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre angezeigt. ABILIFY ist für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Patienten angezeigt, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

**ABILIFY 7,5 mg/ml Injektionslösung. Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX12 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml enthält 7,5 mg Aripiprazol. Jede Durchstechflasche enthält 9,75 mg Aripiprazol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose, HeptanatriumsalzWeinsäure (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** ABILIFY Injektionslösung ist zur schnellen Kontrolle von Agitiertheit und Verhaltensstörungen bei Patienten mit Schizophrenie oder bei Patienten mit manischen Episoden der Bipolar-I-Störung angezeigt, wenn eine orale Therapie nicht angebracht ist. Sobald es klinisch angezeigt ist, sollte die Behandlung mit Aripiprazol-Injektionslösung beendet und mit der oralen Anwendung von Aripiprazol begonnen werden. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Hulton House, Highbridge Business Park, Oxford Road, Uxbridge – Middlesex UB8 1HU – Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +431-60143-0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **STAND DER INFORMATION:** 01/2011. **Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Für Ihre Patienten mit  
Bipolar-I-Störung



Machen Sie ABILIFY®  
zu Ihrer **1. Wahl in  
der Manie.** Helfen Sie  
Ihren **Patienten ins  
Leben zurückzufinden.**



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

  
**ABILIFY®**  
Aripiprazol

**Heute für morgen behandeln**

## WISSENSCHAFTLICHE SEMINARE

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Medizinische Universität Wien**

**Leiter:** O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. med. S. Kasper und Univ.-Prof. Dr. med. J. Wancata

**Thema:** ICD-10: F2 (Schizophrenie)

**Zeit:** Wintersemester 2011/2012, Donnerstag, 14<sup>00</sup>–15<sup>30</sup> Uhr

**Ort:** Hörsaal B, Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien

**Organisation:** Ass.-Prof. Dr. B. Schmid-Siegel und Ao. Univ.-Prof. Dr. M. Willeit

(E-Mail: [brigitte.schmid-siegel@meduniwien.ac.at](mailto:brigitte.schmid-siegel@meduniwien.ac.at) und [sci-biolpsy@meduniwien.ac.at](mailto:sci-biolpsy@meduniwien.ac.at))

### **06. 10. 2011: Anatomie und Physiologie des dopaminergen Systems**

Ao. Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

### **13. 10. 2011: König Ludwig von Bayern: Wahn oder Intrige?**

Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. med. Heinz Häfner, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland

### **20. 10. 2011: Diskriminierung und Stigmatisierung schizophrener Patienten: Der Pentalog**

Ao. Univ.-Prof. Dr. Michaela Amering, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### **27. 10. 2011: Pathogenese der Schizophrenie**

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Gründer, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen (RWTH), Aachen, Deutschland

### **03. 11. 2011: Kosten der Schizophrenie**

PD Dr. Reinhold Kilian, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II, Universität Ulm, Günzburg, Deutschland

### **10. 11. 2011: Psychotische Erkrankungen während und nach der Schwangerschaft**

Ass.-Prof. Dr. Brigitte Schmid-Siegel, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### **24. 11. 2011: Manfred Bleuler: Eine Katamnese bei schizophrenen Patienten**

Dr. Rainer Kaufmann, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### **01. 12. 2011: Schizophrenie und Delinquenz**

Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stompe, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### **15. 12. 2011: Omega-3-Fettsäuren in der Schizophrenieprävention**

Dr. Nilufar Mossaheb, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien

### **12. 01. 2012: Umwelt-Gen-Interaktionen der Schizophrenie**

Ao. Univ.-Prof. DDr. Gabriele Sachs, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### **19. 01. 2012: Biologische Befunde bei Hochrisikopersonen für Schizophrenie**

Dr. Martin Bauer, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### **26. 01. 2012: Aktuelle Forschung**

**Die Veranstaltung wird im Rahmen des Diplomfortbildungsprogramms der Österreichischen Ärztekammer im Ausmaß von 2 Stunden je Vortrag für das Fach Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin angerechnet.**

## **37. Jahrestagung der Sektion „Intrakranieller Druck, Hirndurchblutung und Hydrozephalus“ der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie e.V.**

28.–29. Oktober 2011

Tübingen, Hörsaal der Universitäts-HNO-Klinik

D-72076 Tübingen, Elfriede-Aulhorn-Straße 5

### **Schwerpunkte:**

- Intrakranieller Druck
- Hirndurchblutung
- Hydrozephalus
- Freie Themen

### **Wissenschaftliche Leitung:**

Prof. Dr. med. Martin U. Schuhmann  
Dr. med. Marco Skardelly

### **Weitere Informationen:**

[marco.skardelly@med.uni-tuebingen.de](mailto:marco.skardelly@med.uni-tuebingen.de)  
[www.sektionstagung-icp.de](http://www.sektionstagung-icp.de)

# Endovaskuläre Behandlungsmöglichkeiten des akuten ischämischen Schlaganfalls

M. Killer-Oberpfalzer, E. Broussalis, E. Trinka

**Kurzfassung:** Der akute ischämische Schlaganfall ist nach wie vor eine Erkrankung mit schwerwiegendem Krankheitsbild und einer hohen Sterberate. Bisher bildet die Therapie mit einem intravenösen (i.v.) gewebespezifischen Plasminogenaktivator („tissue-type plasminogen activator“ [tPA]) die einzige etablierte Behandlungsform. Dennoch erhalten nur etwa 3–10 % der Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall diese Behandlung.

Basierend auf den Daten der ECASS-III-Studie wurde das Zeitfenster für die wirksame Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalls mit i.v. tPA von 3 auf 4,5 Stunden nach Symptombeginn erweitert. Darüber hinaus und zusätzlich zur intravenösen Therapie hat die interventionelle Schlaganfalltherapie eine wichtige Rolle in der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls eingenommen.

Derzeit werden neue, vielversprechende mechanische Behandlungsmethoden, die in diesem Review vorgestellt werden, als Routinetherapien etabliert, um weiter verbesserte Ergebnisse für Schlaganfallpatienten zu erzielen.

**Schlüsselwörter:** endovaskuläre Schlaganfalltherapie, Clot-Retriever, Thrombektomie, Thrombolyse

**Abstract: Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke.** Acute ischemic stroke remains a condition of high morbidity and mortality. So far, the only established therapy is intravenous tissue-type plasminogen activator (tPA). Only 3–10 % of patients with acute ischemic stroke receive this treatment.

Based on data from the ECASS III study, the time window for beneficial treatment of ischemic stroke with intravenous tPA was extended from 3 to 4.5 hours after onset of stroke symptoms. Beyond that window of opportunity and additionally to intravenous treatment, interventional stroke therapy has assumed an important role for treatment of acute ischemic stroke.

Currently, new promising mechanical treatment options, which are presented in this review, are on the way to be established as routine procedures to achieve further improved outcome for stroke patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 229–34.**

**Key words:** endovascular treatment of stroke, clot retrieval, thrombectomy, thrombolysis

## ■ Einleitung

Der Schlaganfall ist nach dem Herzinfarkt und der Krebserkrankung die dritthäufigste Todesursache in der westlichen Welt und die häufigste Ursache für schwere Behinderungen [1]. 30–50 % der überlebenden Schlaganfallpatienten erlangen keine funktionelle Unabhängigkeit mehr und 15–30 % davon bleiben dauerhaft behindert. Der Schlaganfall ist somit eine massive finanzielle und persönliche Bürde in unserer Gesellschaft [2]. Für den akuten Schlaganfall gilt immer: Je früher eine Behandlung erfolgt, desto besser ist das Ergebnis. Um dies zu erreichen, wurden Protokolle etabliert, um Patienten innerhalb des therapeutischen Zeitfensters thrombolytischen und mechanischen Rekanalisationstherapien zuzuführen.

Die Auswertung der bedeutendsten, randomisierten, placebo-kontrollierten i.v. rtPA-Schlaganfallstudien belegte einen positiven Nutzen von i.v. rtPA für bis zu 3 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptome [3–6]. Die ECASS-III-Studie zeigt einen Nutzen für i.v. rtPA-Therapie auch für den Zeitbereich zwischen 3 und 4,5 Stunden [7]. Trotz dieser Ergebnisse liegt die Rekanalisationsrate von i.v. rtPA bei einem proximalen Arterienverschluss nur zwischen 10 und 30 %.

Die relativ hohe Blutungsrate in Kombination mit niedrigen vollständigen Rekanalisationsraten zeigt die Grenzen aus-

schließlicher pharmakologischer Therapien. Besonders beim distalen Karotis- oder bei Basilararterien-Verschluss kann meist keine bedeutende Rekanalisation erzielt werden. Thrombozytenreiche Gerinnsel, alte und verkalkte Gerinnsel und Fettembolien können meist gar nicht aufgelöst werden.

## ■ Endovaskuläre Therapie des akuten Schlaganfalls

Als Vorteile verspricht die endovaskuläre Therapie gegenüber i.v. rtPA höhere Rekanalisationsraten, Reduktion der Medikamentendosis und potenziell längere Zeitfenster für die Behandlung. Dennoch muss der mögliche Nutzen der endovaskulären Therapie gegen die Risiken der Behandlung abgewogen werden. Intraarterielle (i.a.) Schlaganfalltherapie wird mit einem 5–7%igen Risiko für klinisch signifikante Komplikationen [8] und einem 6–15%igen Risiko für eine symptomatische ICH [9, 10] in Verbindung gebracht.

Patienten mit einem leichten Schlaganfall, die mit i.v. rtPA behandelt werden, haben eine Chance auf ein positives Behandlungsergebnis von 82 %, wobei das Risiko einer symptomatischen Blutung und Tod bei 3 bzw. 1 % liegt [11]. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Patienten von einer endovaskulären Schlaganfalltherapie profitieren würden, da die zerebralen Angiogramme oft keinen Gefäßverschluss zeigen [12]. Die Mehrzahl der Schlaganfallzentren wendet die i.a. Schlaganfalltherapie nur bei Patienten mit schweren Schlaganfällen (NIHSS > 10) an [12].

Um eine Reperfusion der verschlossenen Gefäße zu erlangen, werden verschiedene Strategien der endovaskulären Therapie angewendet. Die meisten Techniken zielen darauf ab, den verschließenden Thrombus zu entfernen und aufzulösen, um wieder einen antegraden Durchfluss herzustellen. Manche Techniken nutzen jedoch das kollaterale Gefäßsystem des

Eingelangt am 12. April 2011; angenommen nach Revision am 19. Juni 2011; Pre-Publishing Online am 26. Juli 2011

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. med. Monika Killer-Oberpfalzer, Forschungsinstitut für Neurointervention/Universitätsklinik für Neurologie der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Universitätsklinikum Salzburg, Christian-Doppler-Klinik, A-5020 Salzburg, Ignaz-Harrer-Straße 79; E-Mail: m.killer@salk.at

**Tabelle 1:** Strategien der endovaskulären Schlaganfallbehandlung

| Interventionelle Methode                                | Medizinprodukt           | Reperfusion |           |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|-----------|
|                                                         |                          | Antegrad    | Retrograd |
| Intraarterielle Thrombolyse                             | Mikrokatheter            | x           |           |
| Mechanische Thrombusfragmentierung                      | Mikrodraht, Laser        | x           |           |
| Perkutane transluminale Angioplastie                    | Mikrokatheter mit Ballon |             |           |
| Aspiration des Thrombus                                 | Führungskatheter         | x           |           |
| Endovaskuläre Thrombektomie                             | Clot-Retriever           | x           |           |
| Erweiterte Fibrinolyse                                  | Ultraschall              | x           |           |
| Stentimplantation                                       | Stent                    | x           |           |
| Temporärer endovaskulärer Bypass                        | Stent                    | x           |           |
| Durchflusssteigerung                                    | Ballonkatheter           |             | x         |
| Transarterielle oder transvenöse retrograde Reperfusion | Ballonkatheter           |             | x         |

Gehirns, um den Durchfluss retrograd zu steigern. Die verschiedenen interventionellen Methoden sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

### Intraarterielle Thrombolyse

Der theoretisch größte Vorteil der i.a. Thrombolyse gegenüber der i.v. Thrombolyse ist, dass Mikrokathetertechniken einen direkten Zugang zum verschlossenen intrakraniellen Gefäß ermöglichen und der fibrinolytische Wirkstoff mittels Mikrokatheter auch direkt in den Thrombus eingebracht werden kann. Dadurch wird eine geringere Dosis des fibrinolytischen Wirkstoffs benötigt, um eine höhere lokale Konzentration zu erzielen als bei der systemischen Lyse, idealerweise wird dadurch eine vollständigere Rekanalisation möglich. Darüber hinaus kann das Risiko für Komplikationen, die aus der systemischen Lyse resultieren, einschließlich einer intrakraniellen Blutung, theoretisch reduziert werden. Daher kann das Zeitfenster für die Behandlung mit endovaskulären Techniken über das typische i.v. Zeitfenster auf 6–8 Stunden hinaus ausgedehnt werden. Dies ist besonders bedeutsam aufgrund der niedrigen Anzahl an Patienten, die innerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters vorstellig werden [12, 13].

Die ersten Ergebnisse einer i.a. Verabreichung thrombolytischer Wirkstoffe, hauptsächlich in der posterioren Zirkulation, wurden in den 1980er-Jahren veröffentlicht. Insgesamt wurde eine Rekanalisationsrate von 60 % und eine Sterberate von 90 % unter den nicht-rekanalisierten Patienten gegenüber 31 % bei zumindest teilweise rekanalisierten Patienten dokumentiert [14, 15].

Eine Analyse von Patienten, die mit Urokinase behandelt wurden, zeigte eine Rekanalisationsrate von > 75 % bei zusätzlichem Einsatz endovaskulärer Techniken (wie mechanische Fragmentierung des Thrombus, Thrombusabsaugung, perkutane transluminale Angioplastie und Stentimplantation) [6].

### Kombinierte intravenöse und intraarterielle Thrombolyse

Verschiedene Studien evaluierten die Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit einer kombinierten i.v. rtPA und i.a. Thrombolyse bei Patienten mit akutem Schlaganfall. Dieser Ansatz hat das Potenzial, die Vorteile der i.v. rtPA (schneller und einfacher Einsatz) mit den Vorteilen der i.a. Therapie

(gezielte Therapie, titrierte Dosierung, mechanische Hilfsmittel für die Rekanalisierung und höhere Rekanalisationsraten) zu vereinen und so die Rekanalisationsgeschwindigkeit und deren Frequenz zu steigern.

Die „Emergency Management of Stroke Bridging Trial“- (EMS-) Studie konnte keinen Unterschied in den 7–10-Tages- oder 3-Monats-Ergebnissen zwischen der i.v. rtPA und der i.v. Placebogruppe nachweisen, die beide anschließend sofort einer intraarteriellen Therapie mit rtPA zugeführt wurden, allerdings wurden mehr Todesfälle in der i.v./i.a. Gruppe dokumentiert [16]. Die interventionelle Schlaganfallmanagementstudie „Interventional Management of Stroke (IMS I) Study“ untersuchte einen kombinierten Ansatz von i.v. und i.a., um eine Rekanalisation bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall zu erzielen [17]. Die 90-Tages-Sterberate unter den IMS-I-Studienpatienten war mit 16 % zahlenmäßig zwar niedriger, aber statistisch nicht signifikant unterschiedlich zu den Sterberaten der Placebopatienten (24 %) oder zu rtPA-behandelten Patienten (21 %) in der NINDS-rtPA-Schlaganfallstudie.

### ■ Intraarterielle mechanische Therapien

Die Grenzen der i.a. Lyse hängen unmittelbar mit den Eigenschaften des Thrombus zusammen. Die Wirksamkeit des pharmakologischen Mittels kann je nach Gerinnseltyp variieren. Gerinnsel, die reich an weißen Blutplättchen sind, zeigen eine höhere Resistenz gegenüber der Lyse als frische Gerinnsel mit mehrheitlich roten Blutzellen. *De-novo*-Herzgerinnsel und paradoxe venöse Gerinnsel sprechen besser auf die Therapie an als verkalkte Gerinnsel, die von arteriosklerotischen Ablagerungen stammen.

Mit Zulassung des ersten mechanischen Clot-Retrievers durch die „US Food and Drug Administration“ im Jahr 2004 änderte sich der therapeutische Zugang dramatisch [18]. Die mechanische Fragmentierung eines Thrombus vergrößert die Oberfläche und damit einhergehend die Angriffsfläche für fibrinolytische Wirkstoffe. Somit kann die Geschwindigkeit gesteigert werden, mit der die Thrombolyse stattfindet. Die Dosierung und der Einsatz von chemischen Thrombolysewirkstoffen sind geringer oder können vermieden werden, besonders bei Patienten mit Kontraindikationen zur thrombo-

lytischen Therapie. Das therapeutische Zeitfenster kann über 6–8 Stunden hinaus ausgedehnt werden. Mithilfe von Clot-Retrievern kann die Wahrscheinlichkeit gesteigert werden, einen Thrombus zu fassen und Gefäßpfropfen aus Cholesterolin, Kalzium oder anderem Material arteriosklerotischer Läsionen zu beseitigen [9, 18].

Die Nachteile des mechanischen Zugangs sind vor allem die Schwierigkeit, den Retriever in den intrakraniellen Kreislauf einzubringen, mögliche schwere Verletzungen der Blutgefäße (es kann zu Vasospasmus, Perforation oder Reißen der Blutgefäße kommen) und ein Verstopfen von entfernten, bis dahin nicht betroffenen Gefäßarealen durch Stücke des zerteilten Thrombus.

### Mechanische Thrombusfragmentierung

In der mechanischen Gerinnselferteilung werden verschiedene Techniken angewendet. Am häufigsten wird der Thrombus mit einem Mikroführungsdraht fragmentiert [19]. Alternativ kann auch eine Schlinge (z. B. Amplatz goose-neck micro-snare, Microvena) eingebracht werden, die mehrmals durch die Okklusion geführt wird, um den Thrombus zu zerstören [19]. Eine Schlinge kann auch für eine Gerinnselfextraktion eingesetzt werden, vor allem wenn der Thrombus eine feste Konsistenz hat.

Um mithilfe von Lasertechnologie die intrakraniellen Blutgerinnsel zu zerstören, wandelt der EPAR (Endovasix, Belmont, CA, USA) an seiner Glasfaserspitze die fiberoptisch von der Laserquelle zur Katheterspitze übertragene photonische Energie in Schallenergie um. Thrombusmaterial wird durch seitliche Öffnungen in die Katheterspitze eingesaugt, durch die Schallenergie emulgiert und in Form kleinster Partikel (subkapilläre Größe) herausgespült. Mit diesem System konnte in einer Pilotstudie mit 34 Patienten eine Gefäßrekanalisation in 61,1 % erzielt werden. Blutungen traten bei 5,9 % auf und die Sterberate lag bei insgesamt 38,2 % [20].

### Perkutane transluminale Angioplastie

Die Durchführbarkeit und hohe Wirksamkeit der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) bei einem akuten Schlaganfall wurde nachgewiesen [21]. Partielle oder vollständige Rekanalisation konnte bei 91 % der Patienten erzielt werden, die mit direkter PTA behandelt wurden, gegenüber 64 %, die ausschließlich eine thrombolytische Therapie erhielten. Blutungen traten bei 3 % der PTA-Patienten auf versus 19 % bei thrombolytisch therapierten Patienten, und zu einem guten Ergebnis kamen 73 % der PTA-Patienten versus 50 % der thrombolytischen Patienten [22].

### Endovaskuläre Thromboaspiration

Der Einsatz eines großen 7- oder 8-F-Führungskatheters mit Ansaugspitze ist eine einfache und bewährte Technik, die bisher eingesetzt wurde, um den okkludierenden Thrombus zu entfernen und den Durchfluss bei symptomatischem akutem A.-carotis-interna-Verschluss wiederherzustellen. Der Führungskatheter wird dabei langsam zurückgezogen, um eine vollständigere Entfernung des Thrombus zu ermöglichen [23].

Eine Thrombektomie mittels Absaugung oder Thromboaspiration unter Einsatz eines Mikro- oder Führungskatheters bie-

tet sich vor allem für frische Gerinnsel an. Aspirationsbehelfe verursachen weniger Embolien und Vasospasmen, können aber schwierig in die intrakranielle Zirkulation einzubringen sein.

Das Penumbra-System (Penumbra, Alameda, CA, USA) besteht aus einem Mikrokatheter und einem Separator, der durch den Katheter eingeschoben und zurückgezogen wird, um das Gerinnsel zu fragmentieren, und einer Saugvorrichtung, um es zu beseitigen. Dieses System wurde in einer Pilotstudie mit 23 Patienten getestet. Ein gutes Ergebnis nach 30 Tagen wurde bei 45 % der Patienten dokumentiert. Die Sterberate betrug 45 %. Jedoch wurde der Einsatz der begleitenden i.a. Thrombolyse mit einem häufigeren Auftreten von Blutungen in Verbindung gebracht [24].

Der Angiojet (Possis Medical, Minneapolis, MN, USA) ist ein endovaskuläres rheolytisches Thrombektomieinstrument, das lokale Wirbelsaugkraft, die durch Hochdruckstrahlen aus Kochsalzlösung erzeugt wird, mit mechanischer Zerstückelung kombiniert. Die so entstehenden Gerinnselfragmente werden dann in den 4- oder 5-F-Zugangskatheter eingesaugt, der jedoch nicht elastisch genug ist, um eine Navigation in die intrakraniellen Arterien zu erlauben. Der NeuroJet (Possis Medical) wurde speziell für die intrakranielle Navigation entwickelt. Bedauerlicherweise führten das Auftreten von Gefäßverletzungen sowie die mangelnde Fähigkeit, durch den Karotissiphon zu navigieren, zum Abbruch der Pilotstudie [25].

### Endovaskuläre Thrombektomie

Unter endovaskulärer Thrombektomie versteht man die Extraduktion des Thrombus mithilfe eines endovaskulären Hilfsmittels durch einen Katheter. Dadurch soll eine schnelle Rekanalisation und Wiederherstellung des Durchflusses bei einem reduzierten Risiko von distalen embolischen Komplikationen gewährleistet werden. Die endovaskuläre Thrombektomie wird alleine oder in Verbindung mit thrombolytischen Medikamenten angewendet. Die Grenzen dieser Hilfsmittel zeigen sich in der intrakraniellen Navigation und der Erfassung des Thrombus innerhalb der gewundenen zerebralen Gefäße und dem Risiko einer Gefäßwandschädigung oder Perforation. Einige der Instrumente erfassen den Thrombus proximal, andere sind korbähnlich und haben einen distalen Zugang zum Gerinnsel.

Das Merci Retrieval System (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) besteht aus einem Nitinolendraht mit integriertem Formspeichereffekt, der mit Platin umhüllt ist, um die Sichtbarkeit unter der Durchleuchtung zu verbessern. Der Nitinolendraht wird durch einen Mikrokatheter distal zum Thrombus eingebracht. Nach dem Zurückziehen des Mikrokatheters nimmt der Draht eine Form an, die an einen Korkenzieher erinnert, und wird langsam unter kontinuierlicher Aspiration durch einen Ballonführungskatheter zurückgezogen. Weit > 10.000 Patienten wurden bisher mit dem Merci Retrieval System behandelt. Mit einem 4,3-F-Katheter („distal access catheter“ [DAC]) kann dem System eine zusätzliche koaxiale Stütze beigefügt werden, um eine verbesserte Leistungsfähigkeit zu erzielen und gleichzeitig die Möglichkeit für eine Thromboaspiration oder Thrombolyse zu eröffnen.

Das Merci-Thrombektomiesystem wurde in der MERCI- und Multi-MERCI-Studie untersucht, die eine Rekanalisationsrate von bis zu 55 % der behandelbaren Gefäße verzeichneten, sogar 68 % nach i.a. rtPA- oder mechanischer Begleittherapie. Klinisch signifikante Komplikationen durch diese Behandlung traten bei 5,5 % und Blutungen bei 9,8 % der Patienten auf [9, 18].

Der Phenox Clot Retriever (Phenox, Bochum, Deutschland) erhielt die CE-Zertifizierung für die Behandlung eines akuten Schlaganfalls im Jahr 2006. Er besteht aus einem hochflexiblen Drahtkern aus einer Nitinol-Platin-Legierung, der mit steifen, senkrecht ausgerichteten Polyamid-Mikrofilamenten von konischer Form eingefasst ist. Der Phenox Clot Retriever wird mittels eines Mikrokatheters, der distal zum Thrombus eingeführt wird, in das Zielgefäß eingebracht und langsam unter kontinuierlicher Aspiration durch den Führungskatheter zurückgezogen. Die kleinste Version dieses Instruments wird für die Rekanalisation von distalen mittleren zerebralen Arterien- (MCA-) Ästen verwendet [26]. Vor Kurzem wurde die zweite Generation des Instruments (Phenox Clot Retriever Cage) entwickelt, bei dem ein Nitinolkorb in das ursprüngliche Design eingebaut wurde. Der Phenox Clot Retriever Cage wurde für die Behandlung von Thromben mit festerer Konsistenz entwickelt und erzielte eine Rekanalisationsrate von 56,4 % in einer Studie unter 45 Schlaganfallpatienten ohne Nachweis Device-abhängiger Erkrankungen oder Sterberaten [27].

Als Körbchen präsentiert sich das Catch-System (Balt Extrusion, Montmorency, France), die Weiterentwicklung eines selbstexpandierenden geflochtenen Nitinolstents. Der Nitinolkorb ist am distalen Ende geschlossen, am proximalen Ende ist ein Paar Nitinoldrähte zum Einführen und Zurückziehen verankert [28]. Ein direkter Vergleich zwischen dem Merci- und dem Catch-Device in einem Tierversuch hat die Überlegenheit des Merci-Retrievers gezeigt, der eine höhere Gesamtrekanalisationsrate erzielte (90 vs. 70 %), eine höhere Erfolgsrate beim ersten Rekanalisationsversuch vorweisen konnte und eine niedrigere Rate der Thrombusfragmentation/distalen Embolisation verzeichnete [29].

Der Alligator Retriever (Chestnut Medical Technologies, Menlo Park, CA, USA) ist ein Retriever mit 4 Greifklemmen, die an der Spitze eines elastischen Drahtes befestigt sind. Dieses Instrument wurde für die Behandlung intrakranieller Gerinnsel (vorwiegend MCA) bei 6 Patienten verwendet. Bei allen Patienten konnte eine rasche Gerinnselentfernung und eine klinische Verbesserung erzielt werden [30].

Der In-Time Retriever (Boston Scientific, Natick, MA, USA) besitzt 4–6 Drahtschlingen, die dazu tendieren, sich zu biegen, wenn der Retriever geöffnet wird, hat jedoch keine spezifische Öffnung, um den Embolus einzufangen. Dieses Instrument wurde erfolgreich in Fallstudien eingesetzt [19].

### Erweiterte Fibrinolyse

Der MicroLysUS-Infusionskatheter (EKOS, Bothell, WA, USA) ist ein Mikrokatheter zur kontinuierlichen Medikamenteninfusion kombiniert mit einem Hochfrequenzultraschall mit niedriger Energie. Der Ultraschall induziert Veränderun-

gen im Fibrinnetzwerk des Thrombus und ermöglicht somit die Ausbildung von kleinen, so genannten „microstreams“ von Plasma durch den Thrombus. Hierdurch soll die Penetration und somit die Wirkung von rtPA im Thrombus verbessert werden.

In einer Pilotstudie wurden 14 Patienten mit i.a. rtPA oder Reteplase-Infusion mittels EKOS-Mikrokatheter bei gleichzeitiger Sonographie für  $\leq 60$  Minuten behandelt. Eine Rekanalisation wurde bei 57 % der Patienten erzielt und ein gutes klinisches Ergebnis konnte bei 43 % verzeichnet werden. Die Sterberate lag bei 36 %. Ein Vergleich der angiographischen Ergebnisse zwischen Patienten, die in der IMS-II-Studie mit dem EKOS-Katheter und IMS-I-Patienten, die mit einem Standardmikrokatheter behandelt wurden, zeigte eine Rekanalisationsrate von 73 versus 56 %. Der EKOS-Katheter ist Gegenstand weiterführender Untersuchungen in der IMS-III-Studie [6].

### Stentimplantation

Eine Stentimplantation in einem akut verschlossenen intrakraniellen Gefäß kann eine schnelle Rekanalisation ermöglichen, indem der Thrombus zwischen dem Stent und der Gefäßwand eingeklemmt wird. Daraufhin kann eine Thrombusentfernung entweder durch eine endogene oder pharmakologische Thrombolyse erfolgen [6]. Die Behandlung mit ballonmontierten Stents zeigte eine Rekanalisationsrate von 79 % ohne vermehrten Auftritt von symptomatischen intrakraniellen Blutungen [31]. Auch intrakranielle selbstexpandierbare Stents werden in der akuten Schlaganfalltherapie verwendet, obwohl sie primär für die Behandlung von breitbasigen Aneurysmen entwickelt wurden: der Neuroform- (Boston Scientific), der Enterprise- (Cordis, Miami Lakes, FL, USA), der LEO- (Balt Extrusion, Montmorency, France) und der Solitaire/Solo-Stent (ev3 Endovascular, Plymouth, MN, USA). Der Wingspan-Stent (Boston Scientific) ist für die Behandlung von intrakraniellen arteriosklerotischen Läsionen zugelassen. Kommen diese Stents während der Schlaganfallbehandlung zum Einsatz, werden während der Behandlung oder sofort danach Gp-IIb/IIIa-Inhibitoren verabreicht, um eine akute Stentthrombose zu vermeiden. Unabhängige Fallberichte und Studien dokumentieren eine erfolgreiche intrakranielle Rekanalisation unter Einsatz dieser Stents [32–34].

### Temporärer endovaskulärer Bypass

Die Notwendigkeit einer starken antithrombotischen Therapie nach einer Stentimplantation bleibt eine der wesentlichen Einschränkungen für deren Einsatz beim akuten Schlaganfall. Jedoch erlauben neuartige geschlossenzellige Stents das Zurückziehen und die Entfernung des Stents nach Rekanalisation. Eine dem Eingriff folgende duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie, die das Blutungsrisiko des Infarkts steigern könnte, ist nicht mehr notwendig. Daten über den Gebrauch des Solitaire/SOLO-Devices mit ausgezeichnetem Erfolg als temporärer endovaskulärer Bypass wurden veröffentlicht [35]. Ein klinischer Fall mit Einsatz eines Enterprise-Stents resultierte in sofortiger Rekanalisation eines Mediaverschlusses, der gegen i.v. und i.a. rtPA, i.a. Abciximab und mechanische Manipulation resistent war und bestätigt somit das therapeutische Konzept [35].

Einer der neuesten Retriever ist das Trevo™-System (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA). Die Hauptkomponente des Trevo-Systems ist der Stentretreiver™, ein nicht absetzbarer Stent, der den Durchfluss im verstopften Gefäßbereich wiederherstellen und das Gerinnsel unter Aspiration in den Führungskatheter beseitigen kann.

Ähnliche stentartige Retriever sind das Mindframe-System (Intersect Partners LLC, San Clemente, CA, USA) oder das Bonnet (Phenox, Bochum, Deutschland), die nach demselben Prinzip funktionieren.

### ■ Alternative Reperusionsstrategien

Die alternativen Reperusionsstrategien nutzen das Kollateral-Gefäßsystem des Gehirns ebenso wie den retrograden Durchfluss.

Retrograde Reperfusion und Flussumkehr sind experimentelle Behandlungstechniken, die eine komplette Umkehr der zerebralen Zirkulation verursachen. Das venöse System wird mit arteriellem Blut bis in das Kapillarbett durchblutet, das physiologisch nahe der verschlossenen Arterie liegt.

### Durchfluss-Steigerung

Allgemeine Reperfusion oder Durchflusssteigerung zielt darauf ab, den Blutfluss im Gehirn zu steigern („cerebral blood flow“ [CBF]), um das Gehirngewebe distal zum verstopften Thrombus über leptomeningeale Areale zu durchbluten. Diese retrograde Reperfusion kann zu besseren Rekanalisationsraten führen, wenn sie zusätzlich zur antegraden Reperusionsbehandlung eingesetzt wird. Der Anstieg des CBF soll einen gezielten lokalen Einsatz thrombolytischer Medikamente beim Gerinnsel ermöglichen und theoretisch zu einer besseren Rekanalisation mit systematischer Thrombolyse führen.

Eine Durchflusssteigerung kann mechanisch mit dem NeuroFlo-Device (CoAxia, Maple Grove, MN, USA) erzielt werden. Der NeuroFlo-Device ist ein dualer Ballonkatheter, der die Aorta ober- und unterhalb des Beginns der Nierenarterie teilweise verschließt. Der Blutfluss zum Gehirn soll dadurch vergrößert und der durch den Schlaganfall verursachte Schaden reduziert werden. Die erst kürzlich abgeschlossene Phase-III-Studie SENTIS („Safety and Efficacy of NeuroFlo Technology in Ischemic Stroke“) hat die Sicherheit und Wirksamkeit des NeuroFlo™-Katheters für Patienten mit ischämischem Schlaganfall untersucht. Die Ergebnisse wurden bislang noch nicht veröffentlicht.

### ■ Schlussfolgerungen und Relevanz für die Praxis

Die Vorteile der pharmakologischen gegenüber der mechanischen Thrombolyse sind wie folgt: Die Medikamente sind einfacher zu handhaben und die Behandlung kann schneller erfolgen. Künftige Generationen von Lysemedikamenten und Thrombozytenaggregationshemmern könnten noch schneller, wirksamer und spezifischer sein. Der Nachteil ist, dass die Behandlung oft ohne Erfolg bleibt



# Quetialan®

Von Beginn an gut verträglich<sup>1</sup>

- Behandlung von Schizophrenie<sup>2</sup>
- Behandlung von manischen Episoden in Zusammenhang mit bipolarer Erkrankung<sup>2</sup>
- Individuelle Dosierung durch teilbare Tabletten (100 mg und 300 mg)<sup>2</sup>

*gemeinsam*  
für Ihre Patienten



GEROT LANNACH

Österreichische Qualität schafft Vertrauen  
Ihr Partner in der Neurologie und Psychiatrie

Fachkurzinformation siehe Seite 270

01/03/2011

und, obwohl sie rasch eingeleitet werden kann, die Wirkung langsam eintritt und das Risiko lokaler und systemischer Blutungskomplikationen evident wird.

Die grundlegenden Nachteile eines invasiven Eingriffs sind zusätzliche Risiken und hohe Kosten verglichen mit i.v. rTPA, die gegen die Erzielung höherer Reperfusionen abgewogen werden müssen.

Der gegenwärtige vielversprechende Therapieansatz beim akuten ischämischen Schlaganfall kombiniert den Einsatz medikamentöser Therapie mit fibrinolytischen Medikamenten mit dem endovaskulären Gebrauch von mechanischen Instrumenten. Künftige Studien werden weitere kombinierte Behandlungsstrategien mit Neuroprotektoren, Antithrombosenmitteln und ergänzenden mechanischen Strategien erforschen.

## ■ Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

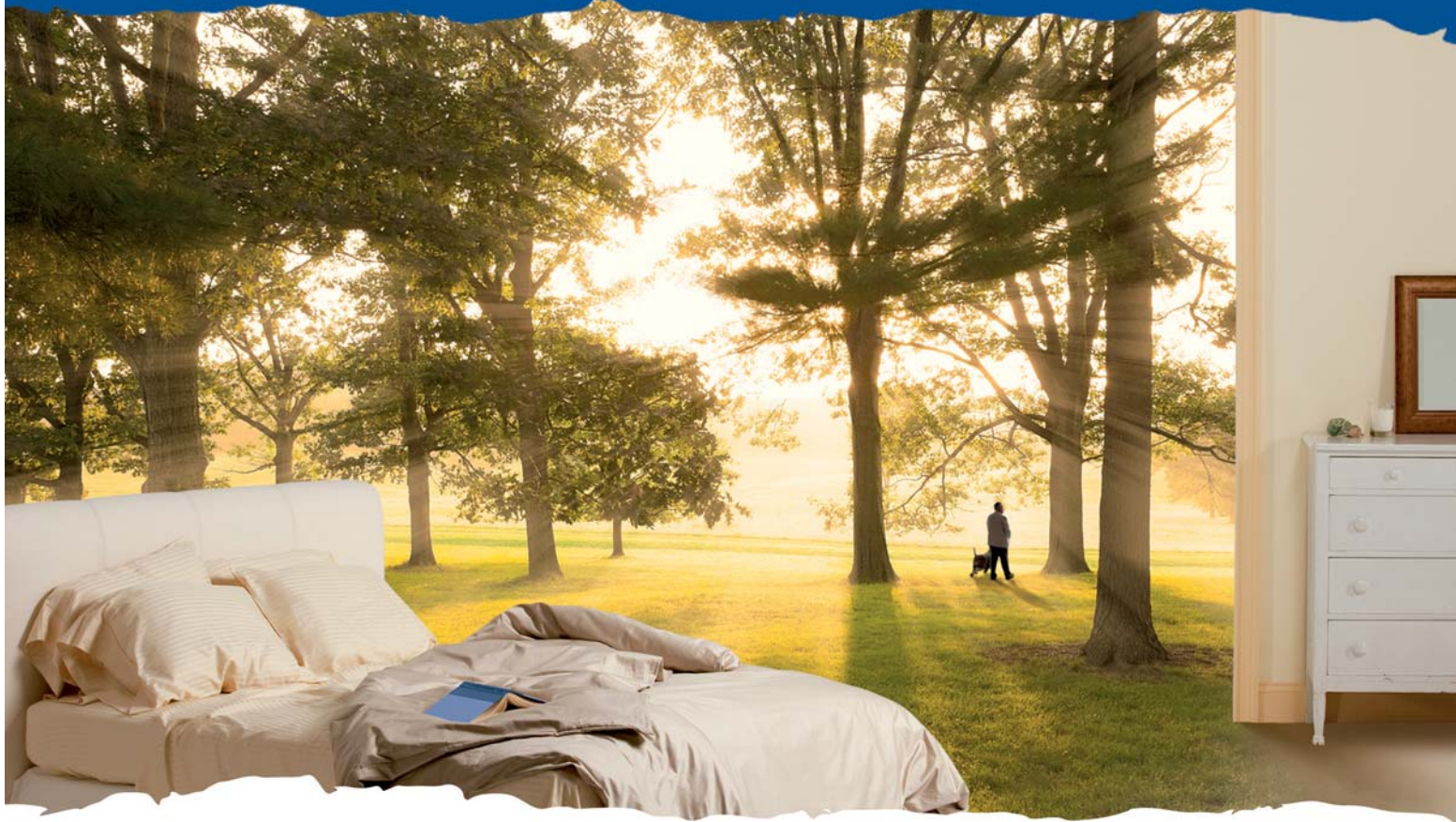
- Stroke – 1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy: report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989; 20: 1407–31.
- Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics: 2008 update – a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
- rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.
- Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke – a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 1167–74.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rtPA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–74.
- Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke. Part 1: drugs, devices, and data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 649–61.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–29.
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282: 2003–11.
- Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205–12.
- The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007; 38: 2127–35.
- The NINDS Stroke Study Investigators. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 243–52.
- Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, et al. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 2121–5.
- Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, et al.; MERCI and Multi MERCI Writing Committee. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. *Stroke* 2007; 38: 1274–80.
- Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; 4: 401–4.
- Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988; 19: 1216–22.
- Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999; 30: 2598–605.
- IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35: 904–11.
- Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005; 36: 1432–8.
- Bergui M, Stura G, Daniele D, et al. Mechanical thrombolysis in ischemic stroke attributable to basilar artery occlusion as first-line treatment. *Stroke* 2006; 37: 145–50.
- Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke* 2004; 35: 1112–6.
- Ueda T, Hatakeyama T, Kohno K, et al. Endovascular treatment for acute thrombotic occlusion of the middle cerebral artery: local intra-arterial thrombolysis combined with percutaneous transluminal angioplasty. *Neuroradiology* 1997; 39: 99–104.
- Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, et al. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33: 2872–6.
- Breckenfeld C, Remonda L, Nedeltchev K, et al. Endovascular neuroradiological treatment of acute ischemic stroke: techniques and results in 350 patients. *Neurol Res* 2005; 27 (Suppl 1): S29–S35.
- Bose A, Henkes H, Alfke K, et al. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1409–13.
- Molina CA, Saver JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke* 2005; 36: 2311–20.
- Liebig T, Reinartz J, Hannes R, et al. Comparative in vitro study of five mechanical embolectomy systems: effectiveness of clot removal and risk of distal embolization. *Neuroradiology* 2008; 50: 43–52.
- Henkes H, Reinartz J, Lowens S, et al. A device for fast mechanical clot retrieval from intracranial arteries (Phenox clot retriever). *Neurocrit Care* 2006; 5: 134–40.
- Chapot R. First experience with the Catch, a new device for cerebral thrombectomy. *Intervent Neuroradiol* 2005; 11: 58.
- Breckenfeld C, Schroth G, El-Koussy M, et al. Mechanical thromboembolism for acute ischemic stroke: comparison of the catch thrombectomy device and the Merci Retriever in vivo. *Stroke* 2008; 39: 1213–9.
- Kerber CW, Wanke I, Bernard J Jr, et al. Rapid intracranial clot removal with a new device: the alligator retriever. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 860–3.
- Levy EI, Ecker RD, Horowitz MB, et al. Stent-assisted intracranial recanalization for acute stroke: early results. *Neurosurgery* 2006; 58: 458–63.
- Zaidat OO, Wolfe T, Hussain SI, et al. Interventional acute ischemic stroke therapy with intracranial self-expanding stent. *Stroke* 2008; 39: 2392–5.
- Fitzsimmons BF, Bessie T, Nelson PK. Rapid stent-supported revascularization in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1132–4.
- Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, et al. First Food and Drug Administration-Approved Prospective Trial of Primary Intracranial Stenting for Acute Stroke. SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke). *Stroke* 2009; 40: 3552–6.
- Kelly ME, Furlan AJ, Fiorella D. Recanalization of an acute middle cerebral artery occlusion using a self-expanding, reconstrainable, intracranial microstent as a temporary endovascular bypass. *Stroke* 2008; 39: 1770–3.

## PD Dr. med. Monika Killer-Oberpfalzer

Geboren 1963. 1993 Promotion Medizin, 1999 Fachärztin für Neurochirurgie, 2002 International Master (MSc) of Neurovascular Diseases, 2003 Ernennung zur Oberärztin, seit 2006 Leitung des Forschungsbereichs experimentelle Angiographie an der Christian-Doppler-Klinik Salzburg, seit 2007 Leitung der klinischen Neurointervention an der Neurologischen Universitätsklinik Salzburg, 2009 Habilitation in Neurointervention.



Bei allen Stadien des idiopathischen Parkinson Syndroms



## Bessere Tage, bessere Nächte durch 24h kontinuierliche Wirkstoffabgabe

- Verbessert die Motorik<sup>1</sup>
- Verbessert die nächtlichen Symptome und den Schlaf<sup>2,3</sup>
- 1x täglich<sup>4</sup>

**07:30**  
**Erholt Aufwachen**

**16:00**  
**Gartenarbeit**

**19:30**  
**Spaziergang  
mit dem Hund**

# Neurochirurgische OP-Indikationen bei malignen Mediainfarkten

A. Gruber, E. Knosp

**Kurzfassung:** Bei Patienten mit malignen Mediainfarkten kann durch dekompressive Hemikraniectomie (DHC) die unter konservativem Management bei 80 % liegende Mortalität auf < 30 % gesenkt werden. Überleben und gutes neurologisches Outcome nach Mediainfarkt und DHC sind vor allem dann zu erwarten, wenn jüngere Patienten (< 60 Jahre) früh (< 48 Stunden nach Symptombeginn) zur Operation gelangen. Für > 60-jährige Patienten sowie für den Zeitraum > 48 Stunden nach Symptombeginn gibt es derzeit keine sicheren Daten und die Entscheidung über eine mögliche Operation muss einzelfallabhängig erfolgen. Die diesen Überlegungen zugrunde liegenden Metaanalysen weisen methodische Probleme, konkret *Post-hoc*-Subgruppenanalysen (2009) und eine Modifikation des primären Studienendpunkts (2007) auf. Die Grund-

aussage der Studien und damit die Rationale für DHC bei malignem Mediainfarkt bleiben davon jedoch unberührt.

**Schlüsselwörter:** maligner Mediainfarkt, dekompressive Hemikraniectomie, Hamlet-Studie, Decimal-Studie, Destiny-Studie

**Abstract: Indications for Surgery in Malignant Infarctions of the Middle Cerebral Artery.** Recently published, prospective randomized clinical trials for early decompressive hemicraniectomy (DHC) in malignant infarctions of the middle cerebral artery have disclosed significantly improved survival (29 % for conservative management vs 78 % for craniectomy) for

young (< 60 yrs) patients undergoing early (< 48 hours) DHC. For patients presenting later than 48 hours after symptom onset and those above 60 years of age, the decision to perform DHC must be individualised, since randomised trial evidence is currently not available. The scientific basis to perform DHC is derived from 3 individual trials and 2 meta-analyses. Methodological problems, including *post-hoc* subgroup analysis and deviation from the primary study endpoint in the original pooled analysis, have been recognised but are unlikely to invalidate the previously published results. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 236–40.**

**Key words:** malignant middle cerebral artery infarction, decompressive hemicraniectomy, Hamlet trial, Decimal trial, Destiny trial

## ■ Einleitung

Aufgrund der ermutigenden Ergebnisse früherer Studien über osteoklastische Entlastungskraniectomien bei malignem Mediainfarkt [1–13], Schädel-Hirn-Trauma [14–16] und aneurysmatischer Subarachnoidalblutung [17–21] wurden in den vergangenen Jahren in 3 europäischen Ländern randomisierte klinische Studien durchgeführt, um den bereits lange vermuteten klinischen Vorteil der dekompressiven Hemikraniectomie (DHC) bei malignem Mediainfarkt dokumentieren zu können. In die DESTINY-Studie [22] wurden 32 Patienten eingeschlossen, von welchen 17 Patienten in den chirurgischen und 15 in den konservativen Arm randomisiert wurden. In der DECIMAL-Studie [23] wurden 20 Patienten operiert und weitere 18 Patienten konservativ behandelt. In die HAMLET-Studie [24] wurden insgesamt 64 Patienten eingeschlossen, von welchen 32 in den chirurgischen und ebenso viele in den konservativen Arm randomisiert wurden.

## ■ Derzeitige Studienlage

Eine Metaanalyse [25] dieser 3 Einzelstudien [22–24] zeigte Vorteile der DHC gegenüber dem konservativen Management. Die Chancen, einen malignen Mediainfarkt zu überleben, erhöhten sich von 29 % in der konservativ behandelten Gruppe auf 78 % in der chirurgischen Gruppe. Den Vorteilen der Chirurgie, d. h. Reduktion der Mortalität und Erhöhung der Zahl funktionell unabhängiger Überlebender, stand eine Verzehnfachung der funktionell abhängigen Patienten nach

DHC gegenüber (31 % chirurgisch vs. 2 % konservativ). Die Zahl schwerster Pflegefälle war in beiden Therapiegruppen annähernd gleich (4 % chirurgisch vs. 5 % konservativ). Wie in diesem Bericht hervorgehoben: „*The choice of performing decompressive surgery in an individual patient with space-occupying hemispheric infarction will therefore depend on the willingness to accept survival with moderate disabilities*“ [25].

## ■ Kritikpunkte

Die Ergebnisse der vorzeitig beendeten DESTINY- und DECIMAL-Studien [22, 23] wurden gemeinsam mit den vorläufigen Daten der zu diesem Zeitpunkt noch laufenden HAMLET-Studie 2007 veröffentlicht [25]. Nach der ebenfalls vorzeitigen Beendigung der HAMLET-Studie wurden 2009 deren Ergebnisse sowie eine neuerliche Metaanalyse der 3 nun beendeten Einzelstudien publiziert [26]. Nach Veröffentlichung dieser Analysen [25, 26] wurde Kritik an der Interpretation der Studiendaten geübt und die Gültigkeit der Studienergebnisse im klinischen Alltag hinterfragt [27]. Obwohl es unwahrscheinlich ist, dass die Formalfehler dieser Analysen [25, 26] zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse geführt haben, sollen diese im Anschluss beschrieben werden, um die gegenwärtige Studienlage besser darstellen zu können.

Bei Durchsicht der Analysen aus 2007 und 2009 [25, 26] entsteht der Eindruck, dass das Datenmaterial der 3 Einzelstudien [22–24] lediglich zusammengefasst wurde, um mit höheren Fallzahlen statistisch robustere Aussagen treffen zu können. Im Detailstudium zeigen sich allerdings Modifikationen von in die Analysen einfließenden und für spätere Kernaussagen wesentlichen Parametern. In der Analyse aus 2009 [26] wurde eine Subgruppe der HAMLET-Studie, nämlich jene Patienten, welche zwischen Stunde 48 und 96 nach Symptombeginn randomisiert worden waren, in manchen Berechnun-

Eingelangt am 12. März 2011; angenommen am 12. April 2011; Pre-Publishing Online am 30. Mai 2011

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Gruber, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: andreas.gruber@meduniwien.ac.at

Abbildung siehe Printversion

**Abbildung 1a:** Auswirkung der unterschiedlichen Studiendatenpräsentation auf die Interpretation von Studienergebnissen und den Nutzen der dekompressiven Hemikrani-ektomie bei malignem Mediainfarkt. Gepoolte Studiendaten unter Ausschluss der spätrandomisierten (> 48 h) Patienten (n = 109). Reprinted from [The Lancet Neurology, vol 8; Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemikraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial, pp. 326–33. © 2009, with permission from Elsevier].

gen ausgeblendet, um die Resultate auf die binnen 48 Stunden nach Schlaganfall randomisierten Patienten beschränken zu können. Während die Gesamtzahl der in die 3 Einzelstudien [22–24] eingeschlossenen Patienten 134 betrug, fanden sich in der angesprochenen Analyse [26] (Abb. 1a) nur jene 109 Patienten, welche innerhalb der ersten 48 Stunden randomisiert worden waren. Auf diesen Umstand wurde in einer späteren *Lancet*-Publikation hingewiesen und eine Gegendarstellung unter Einschluss aller Studienpatienten abgedruckt –

„Reassessment of the HAMLET Study“ [27] (Abb. 1b). Die Autoren dieser Gegendarstellung [27] waren *Lancet*-Reviewer, die bereits während des Review-Prozesses schwere Bedenken gegen die gewählte Form der Präsentation der HAMLET-Studienergebnisse [26] geäußert hatten. Sie sprachen von „massage of data“ [28] und argumentierten, dass „the primary outcome shows a non-significant trend towards benefit in all three trials – an absolute risk reduction of 13 % in the combined outcome of death and severe disabilities. The correct

Abbildung siehe Printversion

**Abbildung 1b:** Gesamte Studienpopulation (n = 134). Reprinted from [The Lancet Neurology, vol 8; Mitchell P, Gregson BA, Crossman J, Gerber C, Jenkins A, Nicholson C, Todd NV, Ross N, Bhattathiri P, Nissen J, Crawford PJ, Wynne-Jones G, Sengupta RP, Graham L, Gani A, et al. Reassessment of the HAMLET study, pp. 602–3. © 2009, with permission from Elsevier].

Nach Ausschluss der spätrandomisierten Patientengruppe (Abb. 1a, *Post-hoc*-Analyse [26]) zeigen sich die Vorteile („absolute risk reduction“ [ARR]) der dekompressiven Hemikraniektomie (DHC) in allen Outcome-Gruppen (Tod, mRS > 4, mRS > 3) klarer. Je nachdem, wie gutes Outcome definiert wurde (mRS 0–3, wie in den ursprünglichen Studienprotokollen, oder mRS 0–4, d. h. *Post-hoc*-Modifikation des primären Studienendpunkts [25]) zeigt sich in den beiden Darstellungen (Abb. 1a, 1b) ein unterschiedlicher Nutzen der DHC nach malignem Mediainfarkt.

conclusion from this result is that there is insufficient evidence to inform routine clinical practice, and that a further trial should be undertaken.“ Vor dem Hintergrund der klar für die DHC sprechenden Datenlage wurde auf die Durchführung einer weiteren Studie – trotz wissenschaftlich methodischer Bedenken gegen die Art der Datenpräsentation – verzichtet. In der Analyse aus 2007 [25] wurde der an sich sekundäre Studienendpunkt „Modified Rankin Score (mRS) 0–4“ neben der Reduktion der Mortalität als zentrale Aussage der Studie reportiert, obwohl in den publizierten Protokollen der 3 Einzelstudien [22–24] das neurologische Outcome zwischen mRS 0–3 und mRS 4–6 dichotomiert und als primärer Endpunkt festgelegt worden war. Durch diese methodisch unüblichen Modifikationen liegt den als wissenschaftliche Basis für die DHC herangezogenen Analysen [25, 26] eine im Detail unausgewogene Darstellung der Ergebnisse zugrunde, weshalb bei unkritischer Betrachtung unzulässige Schlüsse über mögliche Indikationen und klinischen Nutzen der DHC gezogen werden könnten.

### Primärer Studienendpunkt

Für die DESTINY-Studie wurde ein sequenzielles Studiendesign gewählt, weshalb im Studienprotokoll zwischen einem „first end point“, einem „secondary end point“ und einem „primary end point“ unterschieden wurde. Im Detail sollte die Studie in einer ersten Phase dokumentieren, dass die DHC die Überlebensrate nach 30 Tagen erhöht („first end point“). Dieser Nachweis gelang mit hoher Signifikanz ( $p = 0,02$ ). Danach sollte bewiesen werden, dass die DHC auch das Überleben in gutem neurologischem Zustand (mRS 0–3 vs. mRS 4–6) nach 6 Monaten verbessern kann („primary end point“). Um diesen Nachweis erbringen zu können, rechneten die Untersucher in ihrem ursprünglichen Protokoll damit, 68 Patienten einschließen zu müssen. Die Studie wurde gestoppt, da der Nachweis des Überlebens mit gutem neurologischem Outcome nicht erbracht werden konnte ( $p = 0,23$ ) und nach neuer Berechnung mindestens 188 Patienten hätten eingeschlossen werden müssen („DESTINY failed to show statistically significant results for the primary endpoint“). In die DECIMAL-Studie, welche für 60 Patienten ausgelegt war, wurden insgesamt 38 Patienten eingeschlossen, danach wurde die Studie wegen schleppendem Recruitment gestoppt („the data safety monitoring committee recommended stopping the trial because of slow recruitment“). Auch in dieser Studie wurde „Überleben in gutem neurologischem Zustand (mRS 0–3)“ als primärer Studienendpunkt gewählt. Die Studie konnte eine 52%ige absolute Risikoreduktion in Bezug auf den sekundären Studienendpunkt „Überleben“, jedoch keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,18$ ) in Hinblick auf den primären Studienendpunkt „gutes neurologisches Outcome“ dokumentieren. Zum Zeitpunkt der 2007 publizierten Metaanalyse [25] war der für ursprünglich 112 Patienten ausgelegte HAMLET-Trial noch nicht abgeschlossen, sodass nur 23 Patienten daraus in die Metaanalyse einfließen konnten. Später wurde die Studie nach 64 Patienten nach einer internen „futility analysis“ gestoppt, da die Daten in Hinblick auf den primären Studienendpunkt „gutes neurologisches Outcome (mRS 0–3)“ eine Risikoreduktion von 0 % zwischen der konservativen und der chirurgischen Gruppe zeigten („the reason for stopping the trial was that it was highly unlikely that a statistically significant difference would be seen for the

primary outcome measure between the two treatment groups with the planned sample size.“). Weiters wurde berichtet: „The results show that surgical decompression within 4 days of symptom onset does not reduce poor outcome in patients with space-occupying hemispheric infarction, despite a substantial reduction in case fatality.“

Hinsichtlich des primären Studienendpunkts (mRS 0–3 vs. mRS 4–6) zeigte somit keine der 3 Studien [22–24] einen statistisch signifikanten Vorteil für die DHC ( $p$ -Wert: 0,18–0,23). Rückblickend kann durchaus eingeworfen werden, dass die Untersucher die primären Endpunkte ihrer Studien schlecht gewählt hatten, was sich auch daran zeigt, dass die gewählten sekundären Endpunkte (mRS 0–4 vs. mRS 5–6 sowie mRS 0–5 vs. mRS 6) in den Einzelstudien statistisch signifikante Vorteile für DHC erbrachten. Die 2007 publizierte Metaanalyse [25] zog Kritik auf sich, weil sie 3 Einzelstudien, deren ausdrücklicher primärer Endpunkt „neurologisches Outcome mRS 0–3 vs. mRS 4–6“ war, poolte und nach einem anderen Endpunkt – welcher verwirrenderweise ebenso „gutes neurologisches Outcome“ genannt wurde, aber nun auch die Patienten in mRS 0–4 umfasste – analysierte. Die Verallgemeinerbarkeit der Daten ist also dahingehend eingeschränkt, dass im Gegensatz zur üblichen Terminologie, im Widerspruch zum ursprünglichen Studienprotokoll und entgegen den Regeln der „good scientific practice“ (GCP) mRS 4 nachträglich auch als günstiges neurologisches Outcome definiert wurde.

### Zeitintervall

Die in die 3 Einzelstudien eingeschlossenen Patientengruppen unterschieden sich in Alter und Zeitabstand zwischen Schlaganfall und Randomisierung voneinander. In die DESTINY-Studie wurden Patienten zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr eingeschlossen, sofern zwischen Schlaganfall und Randomisierung nicht mehr als 36 Stunden lagen und die DHC innerhalb der nächsten 6 Stunden durchgeführt werden konnte. Überleben in mRS 0–3 nach 6 Monaten wurde als primärer Studienendpunkt festgelegt. In der DECIMAL-Studie wurden Patienten zwischen dem 18. und 55. Lebensjahr aufgenommen, wenn zwischen Schlaganfall und möglicher DHC nicht mehr als 30 Stunden (6 Stunden zwischen Randomisierung und DHC) lagen. Überleben mit „moderate disability, i. e. mRS  $\leq 3$ “ nach 6 Monaten wurde als primärer Studienendpunkt definiert. In die HAMLET-Studie wurden Patienten zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr aufgenommen, wobei in dieser Studie das Zeitintervall zwischen Schlaganfall und DHC 96 Stunden betragen durfte. Als primärer Studienendpunkt wurde ebenfalls „good neurologic outcome, i. e. mRS 0–3“ festgelegt, in dieser Studie allerdings erst nach 12 Monaten. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, wurden in manchen der 2009 angestellten Berechnungen [26] nur die innerhalb der ersten 48 Stunden randomisierten Patienten der HAMLET-Studie eingeschlossen. Dieser Umstand ist methodisch problematisch, weil (1) diese Subgruppe der HAMLET-Studie *post hoc* definiert und (2) der natürliche Verlauf der spätrandomisierten Patienten in der HAMLET-Studie anders – nämlich günstiger – war.

Im Detail ergibt sich im nicht-chirurgischen Arm der HAMLET-Studie eine Mortalität von 78 % (14/18) für die in-

nerhalb der ersten 48 Stunden randomisierten und von 36 % (5/14) für die spätrandomisierten Patienten, was einer statistisch hochsignifikanten Risikodifferenz von absolut 42 % entspricht. Unter diesem Gesichtspunkt war es durchaus verständlich, die Subgruppe der spätrandomisierten Patienten nicht für diese Analyse heranzuziehen und den – methodisch problematischen – Versuch zu unternehmen, nachträglich eine viel homogenere – und wahrscheinlich auch biologisch sinnvollere – Gruppe von binnen 48 Stunden randomisierten Patienten in eine Metaanalyse einfließen zu lassen. Für die klinische Entscheidung zur DHC bei malignem Mediainfarkt bedeutet das, dass die vorliegenden Studien nur für die innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn durch frühe ischämische Parenchymschwellung dekompressierenden Patienten – vorbehaltlich der oben genannten methodischen Bedenken – eine gesicherte Evidenz für die Überlegenheit der Chirurgie liefern. Konkret bedeutet das für die Gruppe der innerhalb der HAMLET-Studie frührandomisierten Patienten, dass die „number needed to treat“ (NNT) zur Verhinderung von neurologischem Outcome mRS 4–6 bei 6, die NNT zur Verhinderung von neurologischem Outcome mRS 5–6 bei 2 und die NNT zur Vermeidung von Mortalität bei 2 liegen. Diese Zahlen sind beeindruckend und auch durch das methodische Problem nicht zu entkräften, dass die Metaanalysen [25, 26] erst durch Elimination der innerhalb der HAMLET-Studie spätrandomisierten Schlaganfallpatienten und durch Modifikation des primären Studienendpunkts signifikante Ergebnisse bezüglich des günstigen neurologischen Outcomes liefern konnten. Vor dem Hintergrund des klinisch günstigeren Verlaufs einer spät einsetzenden ischämischen Parenchymschwellung und der oben dargestellten signifikanten Risikodifferenz zwischen den beiden Patientengruppen muss die Entscheidung über DHC ab dem dritten Tag nach Symptombeginn einzelfallabhängig erfolgen und kann sich nicht auf die publizierten Studienergebnisse stützen. In den Resultaten der HAMLET-Studie wird ausgeführt, dass „*surgical decompression does, however, reduce the probability of a poor outcome in patients who were randomised within 48 hours of symptom onset. Whether there is any benefit of surgical decompression on the third or fourth day after stroke onset is unknown.*“ Unzulässig ist auch der Umkehrschluss, d. h. die derzeitige Studienlage rechtfertigt keine „vorbeugende“ DHC innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn bei großen, aber nicht wesentlich raumfordernden Infarkten und klinisch stabilen Patienten.

### Patientenalter

In die genannten Einzelstudien [22–24] wurden Patienten bis zum 55. bzw. bis zum 60. Lebensjahr eingeschlossen, wobei unerwarteter Weise die Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren besonders von einer DHC profitierte, während dieser Vorteil bei jüngeren Patienten nicht im selben Ausmaß beobachtet wurde. Ältere Fallserien konnten keinen relevanten Vorteil der DHC bei Schlaganfallpatienten > 60 Jahre zeigen, in einem 273 Patienten umfassenden Review beschrieb die Stanford-Gruppe um Steinberg et al. ein signifikant schlechteres Outcome für ältere Schlaganfallpatienten nach DHC [29]. Obwohl die Hälfte der Patienten mit malignem Mediainfarkt älter als 60 Jahre ist, gibt es derzeit keine aus randomisierten Studien gesicherten Daten über das neurologische Outcome älterer Patienten nach DHC. Mittlerweile soll eine

multizentrische Studie (DESTINY II) [30] diese Patienten (≥ 61 Jahre) mit malignen Mediainfarkten einschließen, innerhalb der ersten 48 Stunden zwischen konservativem Management und Chirurgie randomisieren und die Rolle der DHC in dieser Population klären. Interessanterweise wurde in dieser Studie – offensichtlich unter dem Eindruck der in diesem Artikel beschriebenen Probleme mit ungünstig gewählten primären Studienendpunkten und deren nachträglicher Adaptierung – als primärer Studienendpunkt ein neurologisches Outcome mRS 0–4 vs. mRS 5–6 gewählt. Der derzeitigen Studienlage nach kann über den möglichen Nutzen der DHC in der Gruppe der > 60-jährigen Schlaganfallpatienten keine sichere Aussage getroffen werden und die Entscheidung muss bis zum Vorliegen der Ergebnisse der DESTINY-II-Studie einzelfallabhängig erfolgen.

### ■ Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Überleben und gutes neurologisches Outcome nach malignem Mediainfarkt und DHC sind vor allem dann zu erwarten, wenn jüngere Patienten (< 60 Jahre) früh (< 48 Stunden nach Symptombeginn) zur Operation gelangen. Für diese Patientengruppe liegt ausreichende Evidenz vor, um die DHC zu indizieren. Für > 60-jährige Patienten sowie für den Zeitraum > 48 Stunden nach Symptombeginn gibt es derzeit keine sicheren Daten und die Entscheidung über eine mögliche Operation muss einzelfallabhängig erfolgen. Die diesen Überlegungen zugrunde liegenden Metaanalysen [25, 26] weisen methodische Probleme, konkret *Post-hoc*-Subgruppenanalysen (2009) und eine Modifikation des primären Studienendpunkts (2007) auf. Die Grundaussage der Studien und damit die Rationale für DHC bei malignem Mediainfarkt bleiben davon jedoch unberührt.

### ■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

### Literatur:

- Jourdan C, Convert J, Mottolise C, et al. [Evaluation of the clinical benefits of decompression hemicraniectomy in intracranial hypertension not controlled by medical treatment]. *Neurochirurgie* 1993; 39: 304–10.
- Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 1888–93.
- Rieke K, Schwab S, Krieger D, et al. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 1576–87.
- Wirtz CR, Steiner T, Aschoff A. Hemicraniectomy with dural augmentation in medically uncontrollable hemispheric infarction. *Neurosurg Focus* 1997; 2: 1–4.
- Rengachary SS, Batnithky S, Morantz RA, et al. Hemicraniectomy for acute massive cerebral infarction. *Neurosurgery* 1981; 8: 321–8.
- Delashaw JB, Broaddus WC, Kassell NF, et al. Treatment of right hemispheric cerebral infarction by hemicraniectomy. *Stroke* 1990; 21: 874–81.
- Cho DY, Chen TC, Lee HC. Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Surg Neurol* 2003; 60: 227–32.
- Mori K, Nakao Y, Yamamoto T, et al. Early external decompressive craniectomy with duroplasty improves functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction: timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction. *Surg Neurol* 2004; 62: 420–9.
- Kondziolka D, Fazl M. Functional recovery after decompressive craniectomy for cerebral infarction. *Neurosurgery* 1988; 23: 143–7.
- Carter BS, Oglivly CS, Candia GJ, et al. One year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery* 1997; 40: 1168–76.
- Holtkamp M, Buchheim K, Unterberg A, et al. Hemicraniectomy in elderly patients

with space occupying media infarction: improved survival but poor functional outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 226–8.

12. Foerch C, Lang JM, Krause J, et al. Functional impairment, disability, and quality of life outcome after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurosurg* 2004; 101: 248–54.

13. Pillai A, Menon SK, Kumar S, et al. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction: an analysis of long-term outcome and factors in patient selection. *J Neurosurg* 2007; 106: 59–65.

14. Sakas D, Bullock MR, Teasdale GM. One-year outcome following craniotomy for traumatic brain injury: Evaluation of the effects at one year. *Crit Care Med* 2003; 10: 2535–8.

15. Albanese J, Leone M, Alliez JR, et al. Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: Evaluation of the effects at one year. *Crit Care Med* 2003; 10: 2535–8.

16. Timofeev I, Hutchinson PJ. Outcome after surgical decompression of severe traumatic brain injury. *Injury* 2006; 37: 1125–32.

17. Smith ER, Carter BS, Ogilvy CS. Proposed use of prophylactic decompressive craniotomy in poor graded aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients presenting with associated large Sylvian haematoma. *Neurosurgery* 2002; 51: 117–24.

18. Schirmer CM, Hoit DA, Malek AM. Decompressive hemicraniectomy for the treatment of intractable intracranial hypertension

after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 987–92.

19. Buschmann U, Yonekawa Y, Fortunati M, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with subarachnoid haemorrhage and intractable intracranial hypertension. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2007; 149: 59–65.

20. D'Ambrosio AL, Sughrue ME, Yorgason YG, et al. Decompressive hemicraniectomy for poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients: clinical outcome and quality of life assessment. *Neurosurgery* 2005; 56: 12–20.

21. Mitka M. Hemicraniectomy improves outcomes for patients with ruptured brain aneurysms. *JAMA* 2001; 286: 2084–91.

22. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, et al. Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY): A randomized controlled trial. *Stroke* 2007; 38: 2518–25.

23. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* 2007; 38: 2506–17.

24. Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, et al. Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials* 2006; 7: 29.

25. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis

of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215–22.

26. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 326–33.

27. Mitchell P, Gregson BA, Crossman J, et al. Reassessment of the HAMLET study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 602–3.

28. Mendelow AD. Personal communication.

29. Arac A, Blanchard V, Lee M, et al. Assessment of outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 60 years of age. A review. *Neurosurg Focus* 2009; 26: 1–6.

30. Jüttler E, Bösel J, Amiri H, et al. DESTINY II: Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery II. *Int J Stroke* 2011; 6: 79–86.

#### Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Gruber

Geboren 1968. Medizinstudium in Wien, Ausbildung zum Facharzt für Neurochirurgie an der Univ.-Klinik für Neurochirurgie Wien. Ausbildung in endovaskulärer Neurochirurgie und neurochirurgischer Intensivmedizin. Notarzt. Venia docendi 2001, ao. Univ.-Prof. 2002. Leitender Oberarzt der Intensivstation der Univ.-Klinik für Neurochirurgie.

Schwerpunkte der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit in den Bereichen vaskuläre und endovaskuläre Neurochirurgie sowie neurochirurgische Intensivmedizin.



## 47. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie

7.–8. Oktober 2011

Wien, Aula der Wissenschaften

### Schwerpunkt:

Risiko Geschlecht: Geschlechtsspezifische Unterschiede in Prävalenz und Therapie von neurochirurgischen Erkrankungen

### Organisation:

Neurochirurgische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

### Tagungspräsident:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Günther Kleinpeter

### Tagungssekretär:

Dr. Camillo Sherif

### Ankündigung:

[http://www.mediaplan.co.at/kongress/dokumente/NEUROCHIR11\\_Ankuendigung.pdf](http://www.mediaplan.co.at/kongress/dokumente/NEUROCHIR11_Ankuendigung.pdf)

### Anmeldeformular:

[http://www.mediaplan.co.at/kongress/dokumente/NEUROCHIR11\\_Anmeldeformular.pdf](http://www.mediaplan.co.at/kongress/dokumente/NEUROCHIR11_Anmeldeformular.pdf)

# Valdoxan®

DAS ERSTE MELATONERGE ANTIDEPRESSIVUM

## Die Innovation in der Therapie der Depression

[www.valdoxan.at](http://www.valdoxan.at)

- Woche 24** 8 von 10 Patienten ohne Rückfall<sup>3</sup>
- Woche 12** 3 von 4 Patienten sind Remitter<sup>2</sup>
- Woche 6** 3 von 4 Patienten sind Responder<sup>1</sup>
- Woche 1** Verbesserung von Stimmung, Vigilanz und Schlafqualität<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Woche 1 und 6 : Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. J Clin Psychiatry. 2007;68:1723-1732. <sup>2</sup> Woche 12: Kennedy et al. J Clin Psychopharmacol 2008;28:329-333 <sup>3</sup> Woche 24: Goodwin GM, Rouillon F, Emsley R. Eur Neuropsychopharmacol. 2007;17(suppl 4):S361. Abstract P2038

**Fachkurzinformation:** **Bezeichnung:** VALDOXAN 25 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 25 mg Agomelatin. Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat 61,84 mg. **Hilfsstoffe:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Stearinsäure (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid. Filmüberzug: Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Glycerol, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E171). Die Tinte für den Aufdruck enthält Schellack, Propylenglycol und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. Valdoxan wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Eingeschränkte Leberfunktion (d.h. Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) (siehe Abschnitt 4.5). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX22. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** LES LABORATOIRES SERVIER, 22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Frankreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

# Kleinhirninsult: Neurochirurgisches Vorgehen bei einer akuten, nicht-neoplastischen Raumforderung in der hinteren Schädelgrube

F. Marhold<sup>1</sup>, S. Berger-Brabec<sup>1</sup>, M. Schilling<sup>2</sup>, K. Ungersböck<sup>1</sup>

**Kurzfassung:** Eine Kleinhirnblutung oder ein Kleinhirninfrakt ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Die akute Raumforderung in der hinteren Schädelgrube kann zur Hirnstammeinklemmung führen. Wenn der Hirnstamm nicht durch eine Blutung oder einen Infarkt beeinträchtigt ist, ist bei vielen Patienten eine Dekompression die Therapie der Wahl. Wir haben die Literatur verglichen, eine retrospektive Analyse unserer Patienten durchgeführt und das chirurgische Management zusammengefasst.

Bei einer Kleinhirnblutung ist das Ziel eine Dekompression, also die Raumforderung zu beheben; nur wenige Patienten werden ausschließlich mit einer externen Ventrikeldrainage behandelt. Im Gegensatz dazu werden deutlich mehr Patienten mit einem Kleinhirninfrakt ausschließlich mit einer externen Ventrikeldrainage behandelt. Allerdings kann auch bei diesen Patienten eine Dekompression bzw. Nekroresektomie notwendig werden.

Der optimale Zeitpunkt für eine Dekompression ist nicht eindeutig geklärt. Kleinhirnblutungen werden meist initial dekompriert und entleert, während eine Dekompression bei Kleinhirninfrakten oft erst nach klinisch-neurologischer Verschlechterung durchgeführt wird. Nichtsdestoweniger gibt es Patienten mit großen Kleinhirnblutungen, deren Hämatom auf-

grund eines sehr guten klinisch-neurologischen Zustands nicht ausgespült wird.

Patienten mit einer akuten Raumforderung der hinteren Schädelgrube sollten interdisziplinär in einem neurologisch-neurochirurgischen Zentrum behandelt werden. Das ist die Voraussetzung, um eine eventuelle chirurgische Therapie unverzögert durchführen zu können.

**Schlüsselwörter:** Kleinhirninsult, Kleinhirnblutung, Schlaganfall, hintere Schädelgrube, Raumforderung

**Abstract: Stroke in the Cerebellum: Neurosurgical Approach of a Sudden Non-Neoplastic Mass Effect in the Posterior Fossa.**

Cerebellar hemorrhage or cerebellar ischemic stroke is a life-threatening disease due to the acute mass effect compressing the structures of the posterior fossa. If there are no serious adverse effects on the brainstem decompressive surgery remains the treatment of choice in many patients. We reviewed the literature and analyzed the records of our patients retrospectively with regard to the surgical management.

In contrast to cerebellar ischemic stroke removal of the mass effect is the main objective in

neurologically worse patients with cerebellar hemorrhage. Only few patients are treated solely by means of an external ventricular drainage. In cerebellar ischemic stroke, more patients are treated only with external ventricular drainage against obstructive hydrocephalus. However, decompression of the posterior fossa or removal of the necrotic cerebellar tissue may also be necessary.

The timing of decompression is still controversial. Whilst decompression in cerebellar hemorrhage is conducted immediately in most cases, decompression in cerebellar ischemic stroke is often delayed until neurological worsening. Nevertheless, there are also patients with large cerebellar hemorrhages who do not require hematoma removal due to their good neurological condition.

An acute mass effect of the posterior fossa should be managed interdisciplinarily. These patients need to be treated in a neurologic-neurosurgical team approach. Only then a possible surgical response is immediately feasible. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 242–52.**

**Key words:** cerebellar hemorrhage, cerebellar ischemic stroke, stroke, posterior fossa, mass effect

## ■ Einleitung

Häufigste Ursache einer akuten Raumforderung der hinteren Schädelgrube sind ein akutes zerebelläres Hämatom oder eine zunehmende Parenchymschwellung nach Ischämie. Fünf bis 13 % aller spontanen intrakraniellen Blutungen betreffen das Kleinhirn [1–7], 2–11 % der Patienten mit zerebralem Insult erleiden diesen im Kleinhirn [8–10]. Risikofaktoren und verschiedene Pathologien, die zu einer akuten Raumforderung in der hinteren Schädelgrube führen können, sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Eine akute Raumforderung in der hinteren Schädelgrube ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild. Aufgrund definierter Platzverhältnisse und eines grundsätzlich geringeren Volumens der hinteren Schädelgrube sind die räumlichen Kompensationsmöglichkeiten des Liquorkompartments bei

plötzlich auftretenden Raumforderungen stark begrenzt. Eine Kompression des vierten Ventrikels oder des Aquaeductus mesencephali kann zusätzlich zu einem akuten obstruktiven Hydrozephalus führen und in weiterer Folge durch die intrakranielle Drucksteigerung einen *Circulus vitiosus* bewirken.

Eine akute Raumforderung kann auch direkte kompressive Effekte auf den Hirnstamm bewirken. Eine mögliche Kompensation durch Gewebeverlagerung findet nach kaudal in das Foramen magnum oder nach kranial in den Tentorium-

**Tabelle 1:** Übersicht über Risikofaktoren und Erkrankungen, die zu einer akuten Raumforderung in der hinteren Schädelgrube führen können.

| Kleinhirnblutung           | Kleinhirninsult                   |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Hypertonie                 | Hypertonie                        |
| Atherosklerose             | Atherosklerose                    |
| Arteriovenöse Malformation | Vorhofflimmern (paradoxe Embolie) |
| Aneurysma                  | Endokarditis mit Vegetationen     |
| Kavernom                   | Hämatologische Erkrankungen       |
| Hämatologische Erkrankung  | Nach Reanimation                  |
| Lebererkrankung            | Vertebral-, Basilarisdissektion   |
| Diabetes mellitus          | Vasospasmus                       |

Eingelangt am 21. April 2011; angenommen am 13. März 2011; Pre-Publishing Online am 4. Juli 2011

Aus den Abteilungen für <sup>1</sup>Neurochirurgie und <sup>2</sup>Radiologie, Landeskrankenhaus St. Pölten

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Franz Marhold, Neurochirurgische Abteilung, Landeskrankenhaus St. Pölten, A-3100 St. Pölten, Propst-Führer-Straße 4; E-Mail: franz.marhold@stpoelten.lknoe.at

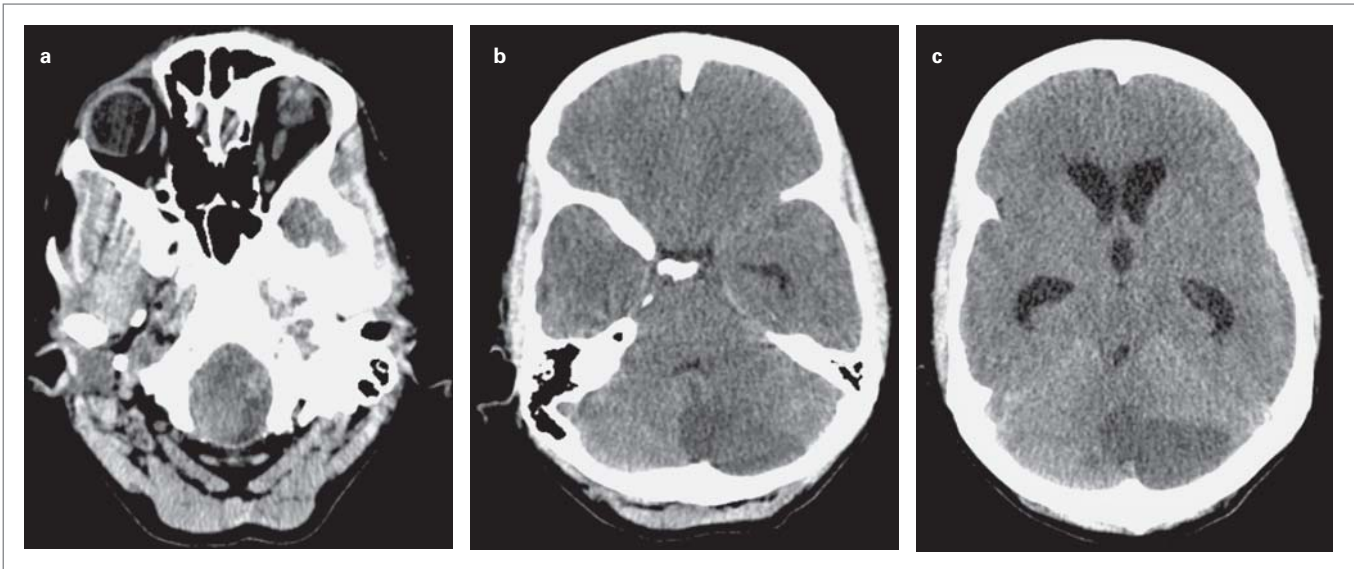


**Abbildung 1a–c:** 44-jährige Frau mit PICA-Insult links: präoperativ. **(a)** Tonsillentieftand im Foramen magnum, **(b)** demarkierter PICA-Insult links, Verstreichung der basalen Zisternen, Kompression des vierten Ventrikels, „tight posterior fossa“, **(c)** supratentorieller Hydrozephalus.

schlitz statt, was zu einer Mittelhirn- oder Hirnstamm-einklemmung führt.

Seit der verbreiteten Verfügbarkeit der Computertomographie (CT) und in weiterer Folge auch der Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels hat der Kleinhirnsult als möglicher neurochirurgischer Notfall, der operativ behandelt werden kann, mit der Kleinhirnblutung an Bedeutung gleichgezogen [11].

Bei welchen Patienten eine Operationsindikation besteht, der optimale Zeitpunkt und die Art des Eingriffs sind Gegenstand intensiver Diskussion [8, 11]. Verschiedene radiologische Parameter, die klinisch-neurologische Symptomatik, das Alter und mögliche Komorbiditäten beeinflussen die Entscheidungsfindung zur Operation und die Art der Operation.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Übersicht über die Literatur und anhand eigener Daten eine Übersicht über das operative Management am Landeskrankenhaus St. Pölten zu geben.

## ■ Methode

Die vorliegende Übersicht basiert auf einer Literaturrecherche in der elektronischen Zeitschriftendatenbank PubMed. Es wurden englische und deutsche Publikationen verwendet und die Literaturlisten dieser Artikel auszugsweise inkludiert.

Anhand eigener Daten wurden 51 Patienten retrospektiv analysiert, die im Zeitraum von April 2002 bis Dezember 2010 aufgrund eines zerebellären Hämatoms oder eines Kleinhirnsults operiert wurden.

## ■ Präoperative Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt nahezu ausschließlich über eine neurologische Abteilung und wird nach exakter Anamnese und klinisch-neurologischem Aufnahmezustand eingeleitet. Die kraniale Computertomographie (CCT) ist im Rahmen der Akutdiagnostik die bildgebende Methode der Wahl. Zur Beurtei-

lung einer möglichen neurologischen Verschlechterung wird der Patient regelmäßig neurologisch untersucht. Um den Grad der Bewusstseinsstörung zu quantifizieren, bietet sich die Glasgow Coma Scale (GCS) an [12].

Eine Kleinhirnblutung stellt sich als hyperdense, intraaxial imponierende Läsion im CCT dar. Ein Kleinhirnsult ist hypodens, meist scharf demarkiert und kann oft einem Gefäßterritorium einer Kleinhirnarterie zugeordnet werden. Sollte der Verdacht eines Sults bestehen, dieser aber (noch) nicht demarkiert sein, muss das CCT innerhalb von 12–24 Stunden, jedoch nicht früher als 6 Stunden nach Beginn der Symptomatik, wiederholt werden. Um unmittelbar eine Ischämie darzustellen, die im CCT nicht demarkiert ist, ist die Magnetresonanz-Perfusion die Methode der Wahl. Die Verfügbarkeit einer kranialen MRT und der Zustand des Patienten limitieren die Durchführung einer MRT im Rahmen der Akutsituation.

Im Rahmen einer CCT-Untersuchung kann eine Computertomographie-Angiographie (CTA) angeschlossen werden, um rasch Blutungsursachen zu definieren bzw. Gefäßstenosen oder -verschlüsse zuordnen zu können.

Weiters müssen die verschiedenen Komorbiditäten und die eingenommenen Medikamente bekannt sein. Wichtig ist, sämtliche Untersuchungen als Momentaufnahme eines dynamischen Prozesses zu betrachten und diese entweder regelmäßig oder bei jeder klinisch-neurologischen Verschlechterung des Patienten zu wiederholen.

## ■ Operatives Vorgehen

### Insult

Grundsätzlich ist das Ziel beim Kleinhirnsult, eine Dekompression der hinteren Schädelgrube zu erreichen, um dem schwellenden Hirn möglichst viel Platz zu ermöglichen. Das bedeutet die Durchführung einer subokzipitalen osteoklastischen Kraniotomie über beide Seiten (Abb. 1). Von entscheidender Bedeutung ist die Eröffnung des Foramen magnum, um eine ausreichende Dekompression der zere-

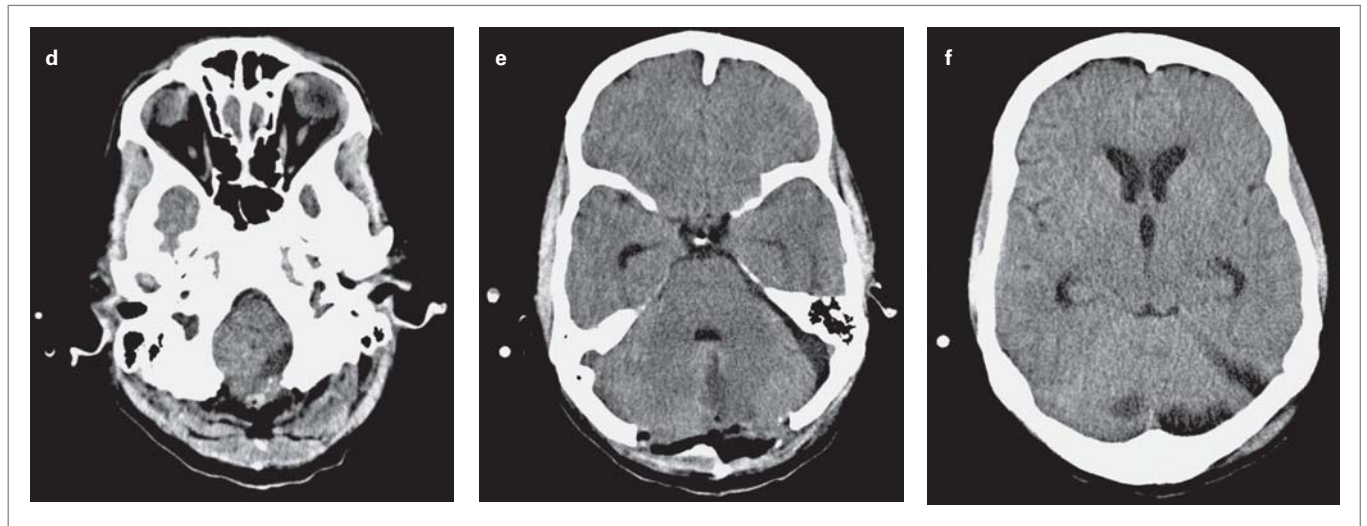


**Abbildung 1d-f:** 44-jährige Frau mit PICA-Insult links: postoperativ. **(d)** Eröffnung des Foramen magnum, **(e)** große subokzipitale osteoklastische Trepanation beidseits, partielle Nekrosektomie, basale Zisternen einsehbar, **(f)** Hydrozephalus deutlich rückläufig.

bellären Tonsillen zu erreichen. Bei einseitigem Insult sollte trotzdem die Kraniotomie auf die Gegenseite ausgedehnt werden. Dies kann am besten durch einen Zugang in der Mittellinie erreicht werden, was auch den Vorteil hat, schonend zwischen den Muskelbäuchen des Musculus trapezius, semispinalis capitis und splenius capitis einzugehen und so das Muskeltrauma zu minimieren.

Nach der Kraniotomie wird die Dura Y-förmig eröffnet, erst ab diesem Moment kann das schwellende Hirn sinnvoll ausweichen. Zur Duraerweiterung werden Muskelfaszie oder Duraersatzmaterialien verwendet. Zur Vermeidung von Liquorfisteln ist ein mehrschichtiger Wundverschluss erforderlich.

Optional können auch – vor allem bei massiver Schwellung – Teile des ischämisch-malazischen Gewebes reseziert werden. In der Literatur ist kein signifikanter Unterschied im Outcome beschrieben worden, wenn eine Nekrosektomie durchgeführt wurde [13]. Ebenso liegt es letztendlich in der Entscheidung des Neurochirurgen, ob der hintere Atlasbogen mit reseziert werden soll.

## Blutung

Um eine Entlastung der hinteren Schädelgrube im Rahmen einer zerebellären Blutung zu erreichen, kann das neurochirurgische Vorgehen auch etwas abweichen. Eine Blutung auszuspielen bedeutet, die Raumforderung zu entfernen (Abb. 2–4). Dies kann auch über einen unilateralen Zugang erreicht werden, bei sehr guter intraoperativer Hämostase kann gelegentlich sogar der Knochendeckel wieder eingesetzt werden (nur im Rahmen des Primäreingriffs, Abb. 4). Der Hautschnitt sollte jedoch so gewählt sein, dass es möglich ist, auf eine intraoperative Schwellung des Kleinhirns reagieren zu können und eine ausreichende Dekompression anzuschließen.

## Externe Ventrikeldrainage

Beim Legen einer externen Ventrikeldrainage im Rahmen einer akuten Schwellung in der hinteren Schädelgrube ist immer auf einen ausreichend hohen Abflusswiderstand der Wassersäule zu achten. Zu beachten ist die vor allem in der Literatur beschriebene Möglichkeit einer Hirnstamm-einklemmung nach kranial durch den Tentoriumschlitz. Die

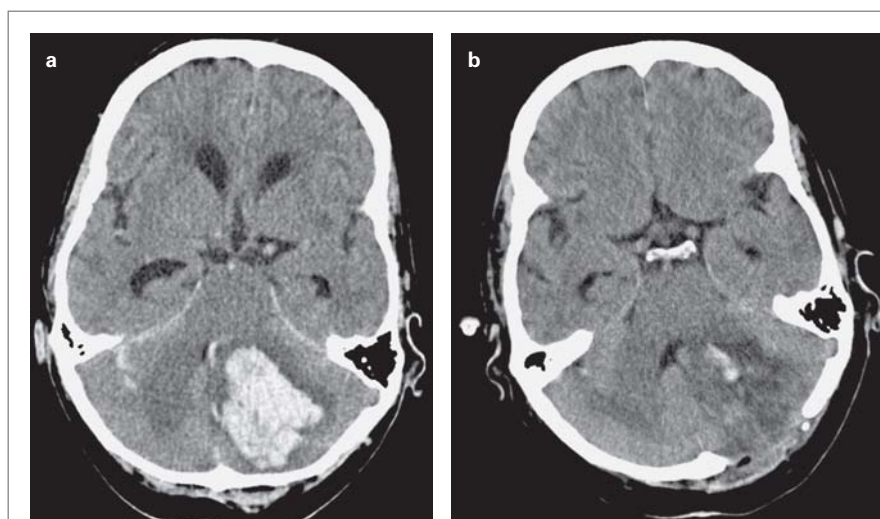


**Abbildung 2:** 77-jährige Frau mit großer Hemisphärenblutung links. **(a)** Große unilaterale Blutung, Kompression und Verlagerung des vierten Ventrikels, Hydrozephalus, „tight posterior fossa“, **(b)** laterale subokzipitale osteoklastische Trepanation links, Blutungsentleerung, der vierte Ventrikel ist noch verlagert, aber weniger komprimiert.

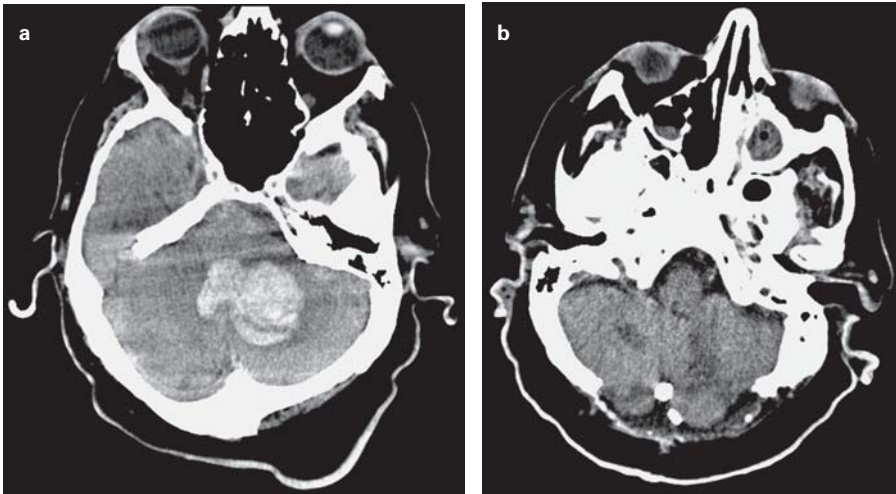


**Abbildung 3:** 77-jähriger Mann mit Kleinhirnsult links: **(a)** lateromediane Blutung mit Einbruch in den vierten Ventrikel mit Ventrikeltamponade, Verlagerung des Hirnstamms nach ventral, **(b)** mediane subokzipitale osteoklastische Trepanation, Blutungsentleerung, die basalen Zisternen sind wieder frei, Hämoclips am Sinus occipitalis.

Tropfkammer wird daher initial mindestens 15 cm (besser 20 cm) über Tragusniveau positioniert.

## ■ Ergebnisse

### Symptomatik

Kleinhirnblutungen werden oft durch eine plötzliche starke Kopfschmerzattacke auffällig. In weiterer Folge kann es – je nach Größe der Blutung – zu einer rasch zunehmenden neurologischen Verschlechterung des Patienten kommen. Bei Kleinhirnsulten ist der initiale Verlauf meist weniger foudroyant, die neurologische Verschlechterung beginnt oft erst mit zunehmender Schwellung. Raco beschreibt in seiner Übersicht an 122 operierten Patienten, dass initial starke Kopfschmerzen in 80 % der Patienten mit Kleinhirnblutung vorhanden waren, während diese lediglich bei 40 % der Patienten mit Kleinhirnsult vorkamen. Übelkeit und Erbrechen betrafen Patienten mit Blutung in 65 % und Patienten mit Insult in 46 %. Eine Schwindelsymptomatik kommt eher bei Patienten mit Insult als mit Blutung vor (44 % vs. 21 %). Eine initiale Bewusstseinsstrübung – gemessen mittels GCS – entwickelten doch eher Patienten mit Blutung als mit Insult [11, 14], wahrscheinlich bedingt durch den bereits initial raumfordernden Effekt einer Blutung.

Je nachdem, ob das Gefäßterritorium der Arteria cerebelli superior (SCA), der Arteria cerebelli inferior anterior (AICA) oder der Arteria cerebelli inferior posterior (PICA) betroffen ist, zeigen sich unterschiedliche neurologische Symptome, wie Stamm- und Extremitätenataxie, Nystagmus, vestibuläre Symptome, Dysmetrie oder kontralaterale Schmerz- und Temperaturempfindungseinschränkung, sowie Schwindel, Kopfweh und Gleichgewichtsstörungen [11, 15–18].

### Radiologie

Bei jedem auffälligen Befund im CCT in der hinteren Schädelgrube sollte mit der nächstgelegenen Neurochirurgie Kontakt aufgenommen werden.

In Tabelle 2 sind die verschiedenen bildgebenden Parameter angeführt, die für eine mögliche Dekompression herangezogen werden müssen. Hervorzuheben ist das Konzept der „tight posterior fossa“ von Weisberg, durch das das Ausmaß

der Schwellung in der hinteren Schädelgrube mittels CCT beschreibbar gemacht wurde [19].

Blutungen, die zusätzlich in das Ventrikelsystem einbrechen, haben eine schlechtere Prognose [20]. Sollte im weiteren Verlauf eine permanente Liquorableitung mittels Shunt notwendig sein, so betrifft dies auch meist jene Patienten. Blutungen, die entweder direkt oder über den Boden des vierten Ventrikels in den Hirnstamm einbrechen, haben eine sehr schlechte Prognose, eine eventuelle Indikation zur Dekompression muss in diesen Fällen streng gestellt werden.

Ähnliches gilt für suspektierte Hirnstammisulten, wobei hier die sichere Diagnostik derselben mittels CCT aufgrund von Artefakten der schädelbasisnahen CCT-Schichten deutlich erschwert ist. Die sichere Beurteilung von Hirnstammisulten benötigt bildgebend eine MRT.

Eine Blutung im Kleinhirnwurm führt früher zu einer obstruktiven Liquorzirkulationsstörung als eine Blutung in den Kleinhirnhemisphären, wahrscheinlich bedingt durch die Nähe zum Aquädukt und vierten Ventrikel. Raco beschreibt daher, dass eine Wurmb Blutung von  $35 \times 25$  mm oder eine Hemisphärenblutung von  $40 \times 30$  mm aufgrund der mit hoher Wahrscheinlichkeit beginnenden Liquorobstruktion eine Indikation zur Dekompression darstellt [11]. Die Größe der Blutung alleine ist allerdings nicht ausreichend, um eine Operationsindikation zu stellen. Die Entscheidung zur De-

**Tabelle 2:** Radiologische Parameter, die zur Beurteilung einer eventuellen Operationsindikation herangezogen werden müssen.

| Kleinhirnblutung                   | Kleinhirnsult                |
|------------------------------------|------------------------------|
| Lokalisation                       | Lokalisation                 |
| Größe                              | Größe                        |
| Ventrikeleinbruch                  | Betroffenes Gefäßterritorium |
| Blut im Hirnstamm                  | Einblutung in den Insult     |
| Hydrozephalus                      | Hydrozephalus                |
| Perifokales Ödem                   | Perifokales Ödem             |
| Hirnstammkompression               | Hirnstammkompression         |
| Obliteration der basalen Zisternen | Hirnstamminfarkt             |

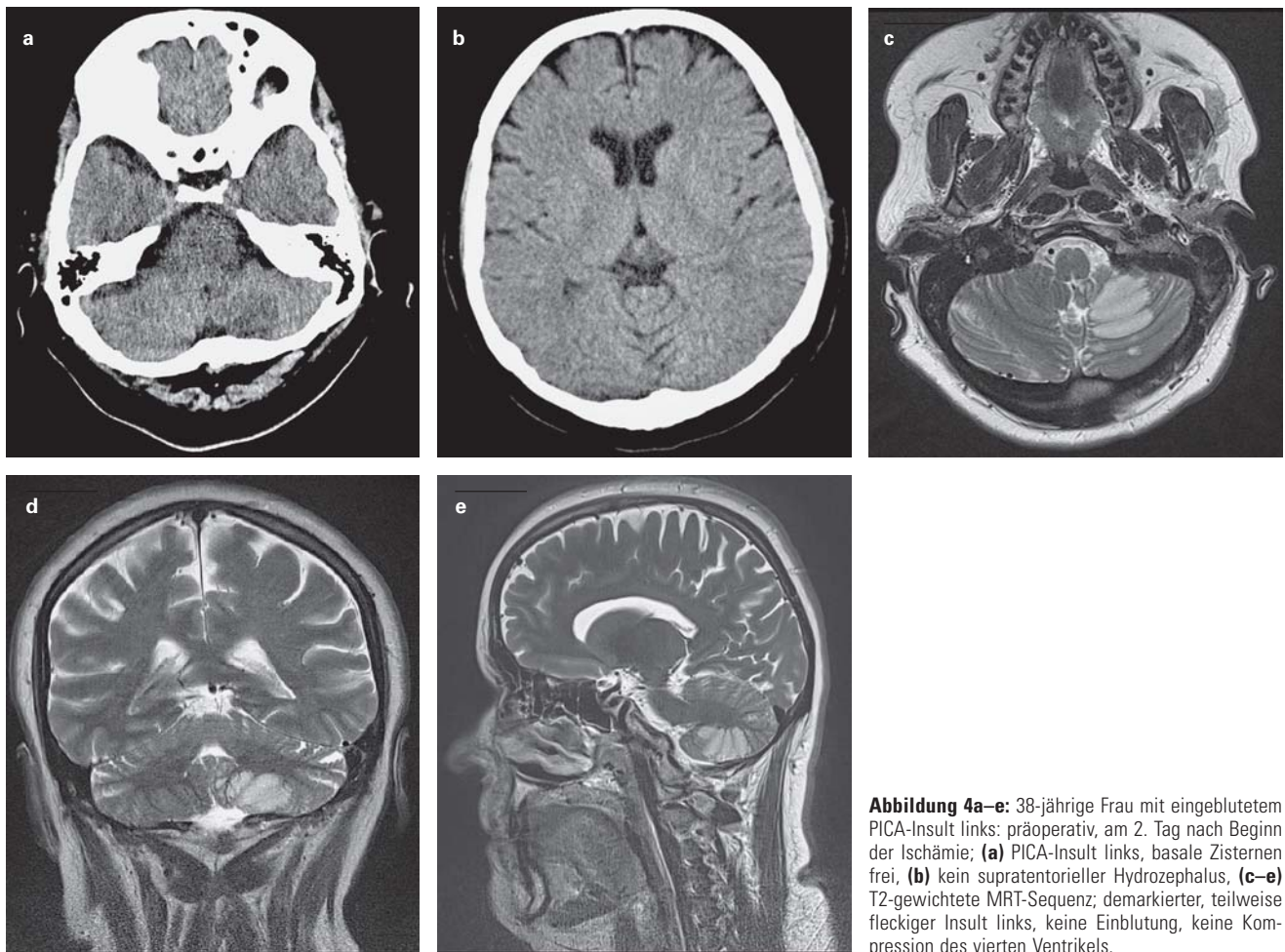


**Abbildung 4a–e:** 38-jährige Frau mit eingeblutetem PICA-Insult links: präoperativ, am 2. Tag nach Beginn der Ischämie; **(a)** PICA-Insult links, basale Zisternen frei, **(b)** kein supratentorieller Hydrozephalus, **(c–e)** T2-gewichtete MRT-Sequenz; demarkierter, teilweise fleckiger Insult links, keine Einblutung, keine Kompression des vierten Ventrikels.

kompression hängt – neben der klinisch-neurologischen Symptomatik – von weiteren bildgebenden Faktoren ab, wie dem Ausmaß der Kompression des vierten Ventrikels [1] bzw. des Hirnstamms, dem Grad der zerebellären Atrophie sowie der Anatomie und dem Volumen der hinteren Schädelgrube [11].

Wenn bei einem Kleinhirninsult das Gefäßterritorium der PICA betroffen ist, besteht die größte Gefahr darin, dass sich eine maligne Schwellung entwickeln kann, welche bei einem isolierten Infarkt der AICA oder der SCA ungewöhnlich ist [21, 22]. Das Outcome bei einem beidseitigen PICA-Insult ist nicht unbedingt schlechter als bei einem einseitigen und sollte daher kein Ausschlusskriterium für eine Dekompression sein [21].

### Outcome

Anhand der vorliegenden Literatur ist das Outcome der Patienten nur eingeschränkt vergleichbar, da unterschiedliche Patientenkollektive, Einschlusskriterien und Outcomeparameter verwendet wurden.

### Blutung

Die Gesamtmortalität variierte in den vergangenen 30 Jahren zwischen 8 und 40 % [1, 23–25]. Vor Einführung der CCT-Diagnostik betrug die Mortalität bis zu 75 % [1]. In einer aktuellen Arbeit war die Mortalität zum Zeitpunkt des Follow-up 25 %, 28 % der Patienten waren schwer beeinträchtigt (Glasgow Outcome Score [GOS] 2, 3) [26] und 47 % hatten ein

gutes Outcome (GOS 4, 5) [25]. Ein GCS > 12 Punkte präoperativ zeigte eine signifikante Korrelation mit einem guten Outcome, eine radiologisch nachgewiesene Hirnstammkompression oder verstrichene basale Zisternen („tight posterior fossa“) [19] korrelierten mit schlechterem Outcome [25]. Die Hämatomgröße – differenziert in > oder < 4 cm – zeigte keine signifikante Korrelation mit einem schlechten Outcome.

In ihrem aktuellen Bericht zur „key hole craniotomy“ zeigten Tokimura et al. einen signifikanten Unterschied im Outcome (Gruppe 1 GOS 4,5 vs. Gruppe 2 GOS 1–3) hinsichtlich des GCS präoperativ, der Hämatomgröße und einer eventuellen Hirnstammkompression. Alter, Geschlecht, Hämatomlokalisierung oder Blut im vierten Ventrikel zeigten keinen signifikanten Unterschied der beiden Outcomegruppen [24]. Eine Hämatomausspülung erst nach klinisch-neurologischer Verschlechterung kann trotzdem in bis zu 90 % zu einer guten Erholung führen [23].

### Insult

Die Gesamtmortalität bei zerebellären Insulten, welche operativ therapiert wurden, variiert in der Literatur zwischen 0 und 40 % [8, 13, 21, 27–29], wobei bis zu 50 % der Patienten entweder versterben oder eine schwere Beeinträchtigung davontragen (GOS 1, 2) können [21]. Patienten mit einem zusätzlichen Hirnstamminfarkt zeigten ein signifikant schlechteres Outcome. Andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, GCS präoperativ, Komorbiditäten oder das Vorhandensein eines

beidseitigen Infarkts zeigten keinen Hinweis auf ein signifikant schlechteres Outcome [21]. Wenn die Gesamtmortalität zusätzlich bei konservativ behandelten Patienten erfasst wird, ist diese deutlich geringer [8, 29, 30]. Als wichtigster Outcomeparameter wurde der Grad der Bewusstseinsstörung vor der Operation definiert [8]. Daraus ergibt sich die Wichtigkeit, diesen Patienten keine Sedativa oder sedierende Schmerzmittel in einer Phase zu verabreichen, in welcher eine Dekompression notwendig werden könnte.

## ■ Eigene Daten

Im Zeitraum von April 2002 bis Dezember 2010 wurden 51 Patienten aufgrund einer akuten Raumforderung der hinteren Schädelgrube, die durch ein spontanes zerebelläres Hämatom oder einen Insult verursacht war, im Landesklinikum St. Pölten operativ behandelt. Blutungen aufgrund einer Gefäßpathologie (Aneurysma, arteriovenöse Malformation), eingeblutete Tumoren und traumatische Blutungen sind aus dieser Serie ausgeschlossen.

In den Abbildungen 1–4 sind ein Patient mit Insult (Abb. 1), 2 Patienten mit Blutung (Abb. 2, 3) und ein Patient mit einem eingebluteten Insult (Abb. 4) dargestellt. Vor allem bei den Blutungen kamen unterschiedliche operative Verfahren zur Anwendung.

Die präoperative radiologische Bildgebung ist in Tabelle 3 zusammengefasst, aufgrund unvollständiger Datensätze konnten diese in 76 % (39/51) ausgewertet werden. Tabelle 4 beschreibt die Demographie und die Art der Operation bei allen Patienten.

Das mittlere Alter betrug gesamt 68 Jahre und zeigte eine minimale Tendenz für ein jüngeres Alter bei Patienten mit Insulten, die nicht eingeblutet haben (63 Jahre). Die älteste Gruppe waren Patienten mit einem eingebluteten Insult (74 Jahre).

Aus der Gesamtzahl der Patienten hatten  $\frac{2}{3}$  eine Kleinhirnschlagblutung (63 %) und  $\frac{1}{3}$  einen Kleinhirnschlag (37 %). Bei Blutungen war das Geschlechterverhältnis nahezu ausgewogen (weiblich:männlich = 1,1:1), bei Insulten zeigten sich deutlich mehr Männer betroffen (weiblich:männlich = 1:1,7). 68 % (17/25) der Blutungen betrafen eine Kleinhirnschlaghemisphäre, in 12 % (3/25) bestand eine reine Wurmblutung und in 20 % (5/25) betraf die Blutung sowohl die Hemisphäre als auch den Kleinhirnwurm. 88 % (7/8) der Patienten, bei welchen der Kleinhirnwurm betroffen war, und 85 % (11/13) der Patienten mit PICA-Beteiligung hatten einen Blutungseinbruch in den vierten Ventrikel. Eine Blutung im Stromgebiet der SCA führte in 75 % (6/8) zu einer deutlichen Obliteration der basalen Zisternen und in 63 % (5/8) zu einer Hirnstammkompression.

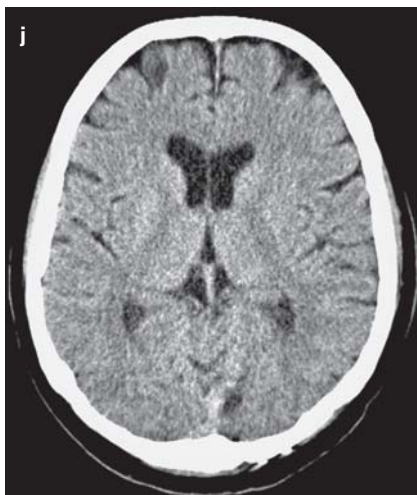
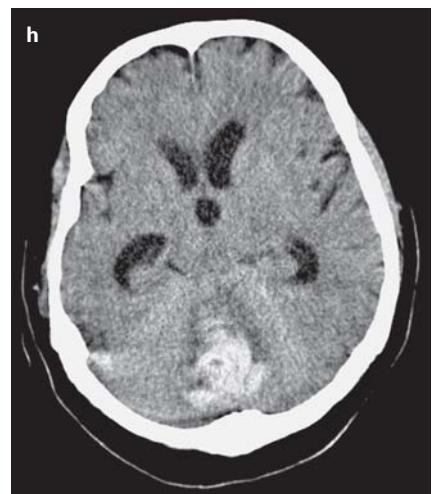
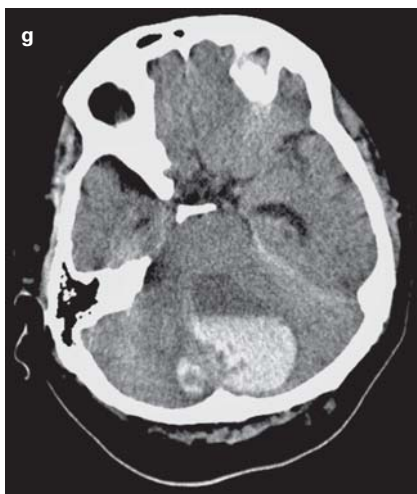
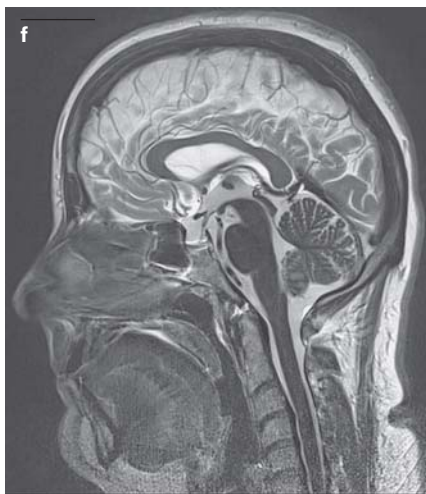


**Abbildung 4f–j:** 38-jährige Frau mit eingeblutetem PICA-Insult links: (f–h) präoperativ, (i, j) postoperativ, (f) T2-gewichtete MRT-Sequenz am 2. Tag nach Beginn der Ischämie: fleckiger Insult in den Tonsillen, kein Hydrozephalus, basale Zisternen frei, keine Hirnstammverlagerung, (g) große lateromediane Blutung am 12. Tag mit Einbruch in den hinteren und unteren Kleinhirnwurm, Spiegelbildung des Hématoms, vierter Ventrikel obliteriert, Hirnstamm nach ventral verlagert, aufstauendes Temporalhorn links, (h) Blutung am 12. Tag median im Oberwurmgebiet, Hydrozephalus, (i) mediane subokzipitale osteoplastische Trepanation, Blutungsentleerung, partielle Nekrosektomie, (j) kein supratentorieller Hydrozephalus.

**Tabelle 3:** Radiologische Analyse eigener Daten unmittelbar vor dem operativen Eingriff. Bei Blutungen in den Kleinhirnhemisphären wurde versucht, das Gefäßterritorium zu lokalisieren.

|                                             | Lokalisation  | n | Hydro | Hirnstammkompression | Hirnstamm-insult | Basale Zisternen verstrichen | 4. Ventrikel | 3. Ventrikel | Seitenventrikel |
|---------------------------------------------|---------------|---|-------|----------------------|------------------|------------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| <b>Blutung</b><br><b>n = 25</b>             | Vermis        | 3 | 2     | 1                    | 1                | 2                            | 3            | 2            | 2               |
|                                             | PICA          | 8 | 3     | 2                    | 0                | 5                            | 6            | 2            | 3               |
|                                             | SCA           | 8 | 6     | 5                    | 1                | 6                            | 5            | 2            | 2               |
|                                             | PICA + Vermis | 4 | 3     | 3                    |                  | 3                            | 4            | 4            | 4               |
|                                             | SCA + Vermis  | 1 | 1     | 1                    |                  |                              |              |              |                 |
|                                             | SCA + PICA    | 1 | 1     |                      |                  |                              | 1            | 1            | 1               |
|                                             |               |   |       |                      |                  |                              |              |              |                 |
| <b>Insult</b><br><b>n = 11</b>              | PICA          | 3 | 3     | 3                    | 1                | 3                            | 1            |              |                 |
|                                             | SCA           | 2 | 2     | 2                    | 1                | 2                            |              |              |                 |
|                                             | AICA          | 1 | 1     | 1                    |                  |                              |              |              |                 |
|                                             | PICA + Vermis | 1 | 1     | 1                    |                  |                              | 1            |              |                 |
|                                             | SCA + PICA    | 4 | 1     | 2                    | 1                | 4                            |              |              |                 |
| <b>Eingebluteter Insult</b><br><b>n = 3</b> |               |   |       |                      |                  |                              |              |              |                 |
|                                             | PICA          | 3 | 3     | 2                    |                  | 2                            |              |              |                 |

Vermis: Kleinhirnwurm; PICA: Arteria cerebelli inferior posterior; SCA: Arteria cerebelli superior; AICA: Arteria cerebelli inferior anterior; Hydro: Hydrozephalus

37 % der Patienten erlitten einen Insult. Bei Beteiligung der PICA führten diese Insulte in 71 % (5/7) zu einer Hirnstammkompression, bei Beteiligung der SCA in 67 % (4/6). Dass  $\frac{2}{3}$  der Patienten mit SCA-Insult eine Hirnstammkompression entwickelten, ist kontrovers zu den Berichten von Pfefferkorn und Kase [21, 22]. Bei allen Patienten mit einem eingebluteten Insult war das Stromgebiet der PICA betroffen und auch bei diesen Patienten kam es in 67 % (2/3) zu einer Hirnstammkompression.

Alle Patienten mit einem eingebluteten Insult entwickelten einen Hydrozephalus; insgesamt entwickelten 82 % (42/51) der Patienten einen Hydrozephalus.

In 78 % (40/51) wurde eine kombinierte operative Therapie mittels externer Ventrikeldrainage und Dekompressionsoperation durchgeführt. Bei denjenigen Patienten, die auf-

grund eines Insultes dekomprimiert wurden, wurde zusätzlich zur osteoklastischen Kraniotomie und Duraerweiterungsplastik in 62 % (8/13) eine Nekrosektomie durchgeführt. Shuntpflichtig wurden interessanterweise lediglich Patienten, die einen Insult erlitten hatten.

Nur bei 2 Patienten wurde keine externe Ventrikeldrainage gelegt, alle anderen Patienten erhielten selbige, davon 18 % (9/51) als alleinige Therapie. Da sorgfältig auf einen entsprechend hohen Abflusswiderstand der externen Ventrikeldrainage geachtet wurde, kam es bei keinem unserer Patienten zu Zeichen einer Einklemmung nach kranial.

## ■ Diskussion

Wenn bei Kleinhirnschlägen oder -blutungen die konservative Therapie und die Kompensationsmöglichkeiten wegen zuneh-

**Tabelle 4:** Auswertung des operativen Managements aller Patienten.

|                     | Blutung   | Insult    | Eingebluteter Insult | Gesamt    |
|---------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|
| Alter (Mittelwert)  | 68        | 63        | 74                   | 68        |
| n                   | 32        | 16        | 3                    | 51        |
| w                   | 17        | 5         | 2                    |           |
| m                   | 15        | 11        | 1                    |           |
| Hydrozephalus       | 25 (78 %) | 14 (88 %) | 3 (100 %)            | 42 (82 %) |
| EVD                 | 5         | 3         | 1                    | 9 (18 %)  |
| Dekompression       | 2         | 0         | 0                    | 2 (4 %)   |
| EVD + Dekompression | 25 (78 %) | 13 (81 %) | 2 (67 %)             | 40 (78 %) |
| Nekrosektomie       |           | 8         | 0                    |           |
| Shunt               |           | 3         | 0                    |           |

Im Rahmen einer Dekompression wurde eine Kleinhirnblutung immer ausgespült, während eine Nekrosektomie bei Insult in 8 von 13 Fällen durchgeführt wurde.

EVD: Externe Ventrikeldrainage

mender Schwellung ausgeschöpft sind, es daher entweder zu einer Verschlechterung der Bewusstseinslage oder zu einer Zunahme der Raumforderung bzw. zu einem Verschlusshydrozephalus kommt, ist die Entlastung der hinteren Schädelgrube durch eine Operation die Therapie der Wahl. Hierbei ist der optimale Zeitpunkt zu beachten, welcher in der Literatur kontroversiell diskutiert wird [1, 25]. Patienten mit einem Infarkt der Strukturen der hinteren Schädelgrube sollten daher in einem neurologisch-neurochirurgischen Zentrum behandelt werden, um frühzeitig ein gemeinsames Management definieren zu können. Die frühe Einbindung des Neurochirurgen ist Voraussetzung, um Verzögerungen der operativen Therapie und eine dadurch bedingte steigende Morbidität zu vermeiden.

### Zeitpunkt der Operation

Den optimalen Zeitpunkt für eine dekompressive Operation zu finden bedeutet, diejenigen Patienten zu selektionieren, die sich trotz der konservativen Therapie weiter neurologisch verschlechtern würden, bevor irreversible Schäden am Hirnstamm entstehen. Idealerweise sollte die Entscheidung zur Operation so gewählt werden, dass die Intubation elektiv geplant vorgenommen werden kann, um mögliche (stille) Aspirationen mit den entsprechenden Folgekomplikationen zu vermeiden. Gerade bronchopulmonale Infektionen sind eine häufige Komplikation und mindern das klinisch-neurologische Outcome [11]. Insbesondere bei Kleinhirnblutungen ist die Frage einer prophylaktischen chirurgischen Therapie gegenüber einer „Wait-and-see“-Strategie nicht eindeutig geklärt [13, 21].

### Blutung

Die maximale Ausdehnung der Blutung entsteht meistens bereits initial im Rahmen des Symptombeginns. Es kommt zum Stillstand der Blutung, wenn durch die (Parenchym-) Tamponade und die physiologische Hämostase ein Gleichgewicht erreicht ist, daher variieren Ausdehnung und Größe zerebellärer Blutungen stark. In einer retrospektiven Studie an 57 operierten Patienten wurden 77 % innerhalb der ersten 12 Stunden operiert, bei den restlichen Patienten variierte der Operationszeitpunkt stark zwischen dem ersten und dem 10. Tag nach Symptombeginn [25]. Auch Kirolos berichtet, dass die meisten Patienten, die sich neurologisch verschlechtern und in der Folge operiert werden, dies innerhalb der ersten 12 Stunden tun [1].

Aufgrund eines Resorptionsödems, aber auch durch mögliche Nachblutungen (selten) kann eine Hämatomausspülung auch noch in den folgenden Tagen nach dem Primäreignis notwendig werden. Allerdings konnte ein bestimmter Tag im Verlauf der Blutung, an dem das Resorptionsödem am größten ist und konsekutiv zu einer Hämatomausspülung führt, nicht definiert werden.

### Insult

In einer prospektiven multizentrischen Studie entwickelte sich die neurologische Verschlechterung (Vigilanztrübung) bei 65 % der Patienten zwischen dem zweiten und vierten Tag nach Beginn des Insults, bei 11 % dieser Patienten bereits am ersten Tag [8]. Die meisten Patienten verschlechterten sich am dritten Tag. In einer weiteren Publikation berichtet Jüttler, dass die meisten Patienten ebenso am Tag 3 nach Symptom-

beginn operiert wurden, wobei es auch einzelne Patienten gab, die noch am Tag 10 operiert wurden [13]. Pfefferkorn zeigte, dass das Zeitintervall von Symptombeginn zu Operation im Mittel 2,1 Tage betrug. In dieser Serie gab es auch Patienten, die noch am Tag 9 operiert wurden [21]. Daraus ableitend scheint sich das Ausmaß der größten Schwellung nach einem Insult daher innerhalb der ersten 4 Tage zu entwickeln.

Eine Einblutung in einen Insult, die sich im Prinzip jederzeit entwickeln kann, ist hiervon zu unterscheiden und verstärkt in der akuten Phase die raumfordernde Wirkung eines primär ischämischen Infarkts noch zusätzlich (Abb. 4).

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass eine Blutung, sollte sie deutlich raumfordernd sein, meist primär operiert wurde, während eine Dekompression im Rahmen eines Insults meist sekundär innerhalb der ersten 4 Tage durchgeführt wurde, zu dem Zeitpunkt, als eine neurologische Verschlechterung eintrat.

### Indikation zur Operation, Art der Operation und Outcome

Vor Einführung der CT wurde das Augenmerk auf die vor allem klinische Diagnose einer Kleinhirnblutung gelegt. Ein Kleinhirnschlag als (Differenzial-) Diagnose wurde zumeist in Autopsieserien gestellt [31]. Der erste Bericht einer erfolgreichen Entfernung einer Kleinhirnblutung wurde bereits 1906 publiziert und führte in der Folge zu einer intensiven Beschäftigung damit, wie diese Erkrankung zu diagnostizieren ist (Prä-CT-Ära) [32]. In den 1960er-Jahren wurden größere Serien publiziert, die sich dann vor allem mit der chirurgischen Therapie beschäftigten. Hervorzuheben ist hier das Konzept der „tight posterior fossa“ von Weisberg (1986), welches als Verstreichung (Obliteration) der basalen Zisternen sowie supratentorieller Ventrikelerweiterung aufgrund eines obstruktiven Hydrozephalus definiert ist [19, 33, 34]. Die Beschreibung und genaue Beurteilung des Ausmaßes der Schwellung konnte sich erst mit Beginn der CT-Diagnostik entwickeln.

Dass ein Kleinhirnschlag auch ein neurochirurgischer Notfall sein kann, wurde erst Mitte der 1950er-Jahre beschrieben [35, 36]. Die wenigen folgenden Studien versuchten, allerdings zumeist *post mortem*, eine Korrelation zwischen Klinik und pathologischer Anatomie herzustellen [31, 37]. Erst mit der Einführung der CT wurde eine sichere Unterscheidung zwischen Kleinhirnblutung und -infarkt möglich. Daher entwickelte sich erst in den vergangenen 30 Jahren großes Interesse an der chirurgischen Therapie auch beim Kleinhirnschlag.

Die Kriterien für eine Dekompression bei einer Kleinhirnblutung sind hauptsächlich abhängig von der Größe des Hämatoms, vom klinisch-neurologischen Zustand des Patienten und von der Ausdehnung der Schwellung („tight posterior fossa“) in der hinteren Schädelgrube beziehungsweise einem möglichen Hirnstammschlag bedingt durch die Kompression. In einer rezenten Arbeit konnte die Hämatomgröße alleine nicht als Outcomeprädiktor nachgewiesen werden [25] und auch Kirolos berichtet, dass der Grad der Kompression des vierten Ventrikels entscheidender ist und daher auch große Hämatome,

die nicht ausgespült werden, ein gutes Outcome haben können [1, 26]. Weiters zeigt sich, dass der initiale neurologische Zustand des Patienten und der Grad der Bewusstseinsstörung die Hauptparameter für die Abschätzung des möglichen neurologischen Outcomes sind [25].

In der Literatur wird darüber hinaus eine CT-gezielte stereotaktische Hämatompunktion mit anschließender Fibrinolyse als effektiv beschrieben, um das Hämatom auszuspülen. Diese Methode wird jedoch nicht standardmäßig durchgeführt. Einerseits ist die Durchführung einer stereotaktischen Operation in der Akutphase eingeschränkt, andererseits ist meist eine knöcherne Dekompression das Operationsziel. Sollte jedoch eine stereotaktische Fibrinolyse durchgeführt werden, muss – idealerweise mit einer digitalen Subtraktionsangiographie – eine Gefäßmalformation (Aneurysma, AVM) ausgeschlossen werden, um nicht durch die Fibrinolyse eine Reblutung (Nachblutung) zu induzieren [11, 38].

Kontroversieller wird die Indikation zur Dekompression beim Kleinhirnschlag gesehen: Welches Gefäßterritorium ist betroffen? Wie groß ist der Schlag? Besteht ein möglicher Hirnstammschlag? Sind die basalen Zisternen verstrichen oder besteht eine Liquorzirkulationsstörung? Dies sind wichtige Fragen, um die Indikation zur Operation stellen zu können. Manche Kollegen favorisieren lediglich das Legen einer externen Ventrikeldrainage [11, 23, 29, 39], andere bevorzugen die Dekompression, um der Schwellung Raum zu geben [21], wieder andere favorisieren beide Modalitäten [13]. In einer rezenten Arbeit bezüglich des Langzeit-Outcomes nach Kleinhirnschlag zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben, GCS und Modified Rankin Scale Score (mRS) zum Zeitpunkt der Entlassung zwischen Patienten, die lediglich mit einer EVD oder mit einer Dekompression behandelt wurden [13]. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Langzeitüberleben sowie im funktionellen Langzeit-Outcome, gemessen mit dem mRS oder Barthel-Index (BI). Die Evaluierung mit dem National Institutes of Health Scale Score (NIHSS) zeigte ein schlechteres Outcome für Patienten, die dekomprimiert wurden versus jener, die lediglich eine Ventrikeldrainage erhielten. Dies wurde allerdings klar auf einen Selektionsbias zurückgeführt, da der GCS unmittelbar vor der Operation bei diesen Patienten signifikant besser und auch die Schwellung signifikant geringer war. Dieser Umstand bestätigt die Schwierigkeit, Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien zu vergleichen.

Interessant ist auch die Beobachtung, dass ca. die Hälfte der Patienten, die stuporös waren und dekomprimiert wurden, ein akzeptables Outcome hatten und dass es bei Patienten, die unmittelbar präoperativ entweder wach oder stuporös waren, keinen Unterschied im 3-Monats-Outcome gab [8]. Der Grad der Bewusstseinsstörung präoperativ muss keinen Einfluss auf das Outcome beim zerebellären Schlag haben [21], sofern eine mögliche operative Therapie in der Folge unverzüglich durchgeführt werden kann.

Prospektive randomisierte Studien wären wünschenswert, um die Frage der optimalen Therapie (EVD, EVD und Dekompression, Dekompression alleine oder Dekompression und Nekrosektomie) beantworten zu können. Da es sich bei diesen

Pathologien immer um Akutsituationen mit rascher Entscheidungsfindung handelt, ist die Durchführbarkeit prospektiver randomisierter Studien limitiert.

### Gefahr der Einklemmung nach kranial

Mit Beginn der CT-Diagnostik wurde die Differenzialdiagnose zwischen Kleinhirnschlag und -schlag möglich und in der Folge, vor allem bei Schlägen, wurden externe Ventrikeldrainagen zur Behandlung des obstruktiven Hydrozephalus gelegt. Durch die plötzliche Druckentlastung nach kranial kann eine akute Raumforderung in der hinteren Schädelgrube – entsprechend dem Weg des geringeren Widerstands – dazu führen, dass das geschwollene Gewebe Richtung Tentoriumschlitz drängt und dort an der Tentoriumkante zu einer Einklemmung führt [6, 11, 23, 27, 28, 40–43]. Es ist daher unbedingt auf einen ausreichend hohen Abflusswiderstand – im Sinne eines Gegendrucks der Wassersäule – zu achten, sollte nicht gleichzeitig eine Dekompression der hinteren Schädelgrube durchgeführt werden. Donnauer postuliert diesen Abflusswiderstand mit 15 mmHg [44].

In einer historischen Serie starben 9 von 34 Patienten mit einer Kleinhirnschlag, die mit einer externen Ventrikeldrainage behandelt worden waren. Bei einigen Patienten entwickelte sich eine akute neurologische Verschlechterung, was auf eine Einklemmung nach kranial zurückgeführt wurde [6]. Aber auch in einer rezenten Arbeit klemmten 2 von 26 Patienten mit Kleinhirnschlag nach Legen der EVD nach kranial ein. Ein Patient verstarb in dieser Serie [42]. Es wurde daher postuliert, dass das Legen einer EVD bei einer Kleinhirnschlag nur mit unmittelbar folgender Dekompression der hinteren Schädelgrube durchgeführt werden sollte [11]. Derselbe Autor befürwortet allerdings das Legen einer EVD ohne folgende Dekompression als mögliche Behandlung beim Kleinhirnschlag [29]. Nach Meinung der Autoren hat beim Kleinhirnschlag die Behandlung des obstruktiven Hydrozephalus Priorität, um die Kaskade zu unterbrechen, die zu einer weiteren Schwellung des Kleinhirns führt [29, 45, 46]. Die Gefahr der kranialen Einklemmung kann durch Regulation des Abflusswiderstands sowie kontinuierliches (klinisches) Neuromonitoring minimiert werden [29, 45].

### Alter

Spontane Kleinhirnschläge kommen hauptsächlich zwischen der 6. und 8. Lebensdekade vor [7, 11, 23, 33, 42, 47]. Alter als eigenständiger Prognoseparameter konnte nicht nachgewiesen werden [1, 25].

Da beim malignen Mediainfarkt das Alter als wichtiger Prognoseparameter definiert werden konnte, war es naheliegend, dies auch beim Kleinhirnschlag anzunehmen. Die Ergebnisse sind jedoch unterschiedlich, ein eindeutiger Zusammenhang zwischen höherem Alter und schlechterem Outcome wurde nicht in allen Studien nachgewiesen [8, 13, 21, 45, 48].

Im Mittel ist das Alter der Patienten mit Schlag geringer als der Patienten mit Schlag [11].

### Postoperatives Vorgehen

Patienten die frühzeitig, also vor einer klinisch-neurologischen Verschlechterung, dekomprimiert werden, werden un-

mittelbar nach der Operation extubiert und zumindest für 24 Stunden intensivmedizinisch überwacht, nach einer CCT-Kontrolle werden sie am folgenden Tag auf die Normalstation verlegt. Patienten, die bei klinisch-neurologischer Verschlechterung operiert werden, werden bei unkompliziertem intraoperativem Verlauf intubiert intensivmedizinisch behandelt. Die CCT-Kontrolle folgt innerhalb der ersten 24 Stunden und im Anschluss wird das „weaning“ eingeleitet. Sollte sich intraoperativ ein komplizierter Verlauf entwickeln, wird die CCT-Kontrolle unmittelbar im Anschluss an die Operation beim intubierten Patienten durchgeführt. Das „weaning“ wird in beiden Fällen je nach Ausmaß der Parenchymschwellung, dem Vorhandensein der basalen Zisternen und der Größe des vierten Ventrikels entweder eingeleitet oder für einige Tage

aufgeschoben. In diesen Fällen wird der Patient neurointensivmedizinisch abschwellend therapiert und nach ca. 3–5 Tagen eine neuerliche CCT-Kontrolle durchgeführt. Abschwellende Maßnahmen führen wir mittels hyperosmolarer Mannitlösung, milder Hyperventilation ( $p\text{CO}_2$  33–35 mmHg), Erhöhung des Serum-Natriums auf hochnormale Werte (150 mmol/l) und optimaler Kopflagerung durch. Eine Kortisontherapie geben wir aufgrund der Nebenwirkungen bei einer generalisierten Parenchymschwellung oder einem Resorptionsödem nach Blutung nicht.

## ■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

## ■ Relevanz für die Praxis

Eine akute Raumforderung der hinteren Schädelgrube ist durch begrenzte Kompensationsmöglichkeiten eine lebensbedrohliche Erkrankung. Wenn sämtliche konservative Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind und keine eindeutige Hirnstammeteiligung durch eine Einblutung oder einen Insult vorliegt, ist die Entlastung der hinteren Schädelgrube durch eine Operation die Methode der Wahl.

Der neurologische Zustand des Patienten unmittelbar vor der Operation ist entscheidend für das Outcome, auch wenn erst sekundär im Anschluss an eine neurologische Verschlechterung des Patienten operiert wird. Dies spricht durchaus für eine „Wait-and-see“-Strategie, sofern auf eine neurologische Verschlechterung sofort reagiert werden kann. Die sorgfältige und regelmäßige neurologische Überwachung des Patienten und die frühe interdisziplinäre Zusammenarbeit an einem neurologisch-neurochirurgischen Zentrum ist daher unabdingbare Voraussetzung für ein optimales Patientenmanagement.

Die Möglichkeit einer Einklemmung nach kranial durch Legen einer externen Ventrikeldrainage ist gegeben, sollte aber bei korrekter Handhabung derselben keine wesentliche Rolle spielen.

Zur Beantwortung der optimalen Operationsindikation, insbesondere bei älteren Patienten, wären mehr prospektiv-randomisierte Studien wünschenswert.

## Literatur:

- Kirilloff RW, Tyagi AK, Ross SA, et al. Management of spontaneous cerebellar hematomas: A prospective treatment protocol. *Neurosurgery* 2001; 49: 1378–87.
- Dinsdale HD. Spontaneous haemorrhage in the posterior fossa: a study of primary cerebellar and pontine haemorrhage with observations on their pathogenesis. *Arch Neurol* 1964; 10: 200–17.
- Chin D, Carney P. Acute cerebellar hemorrhage with brainstem compression in contrast with benign cerebellar hemorrhage. *Surg Neurol* 1983; 19: 406–9.
- Heiskanen O. Treatment of spontaneous intracerebral and intracerebellar hemorrhages. *Stroke* 1993; 24 (Suppl): 194–195; discussion 1107–1108.
- Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, et al. Cerebral amyloid angiopathy: A significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci* 1993; 116: 135–41.
- McKissock W, Richardson A, Walsh L. Spontaneous cerebellar haemorrhage: a study of 34 consecutive cases treated surgically. *Brain* 1960; 83: 1–9.
- Kobayashi S, Sato A, Kageyama Y, et al. Treatment of hypertensive cerebellar hemorrhage: surgical or conservative management. *Neurosurgery* 1994; 34: 246–51.
- Jauss M, Krieger D, Hornig C, et al. Surgical and medical management of patients with massive cerebellar infarctions: results of the German-Austrian Cerebellar Infarction Study. *J Neurol* 1999; 246: 257–64.
- Amarenco P, Levy C, Cohen A, et al. Causes and mechanisms of territorial and nonterritorial cerebellar infarcts in 115 consecutive patients. *Stroke* 1994; 25: 105–12.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne stroke registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083–92.
- Raco A. Surgical management of cerebellar hemorrhage and cerebellar infarction. In: Schmidek HH, Roberts DW (eds). *Schmidek and Sweet's Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*. 5th ed, vol 1. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2006; 859–72.
- Teasdale G, Jennet B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1976; 34: 45–55.
- Jüttler E, Schweickert S, Ringleb PA, et al. Long-term outcome after surgical treatment for space-occupying cerebellar infarction: experience in 56 patients. *Stroke* 2009; 40: 3060–6.
- Amarenco P. The spectrum of cerebellar infarctions. *Neurology* 1991; 41: 973–9.
- Hilzenrat N, Zilberman D, Sikuler E. Isolated cerebellar infarction as a presenting symptom of polycythemia vera. *Acta Haematol* 1992; 88: 204–6.
- Amarenco P, Roullet E, Goujon C, et al. Infarction in the anterior rostral cerebellum (the territory of the lateral branch of the superior cerebellar artery). *Neurology* 1991; 41: 253–8.
- Amarenco P, Hauw JJ. Cerebellar infarction in the territory of the anterior and inferior cerebellar artery. *Brain* 1990; 113: 139–55.
- Kase CS, Norrving B, Levine SR, et al. Cerebellar infarction. Clinical and anatomic observation in 66 cases. *Stroke* 1993; 24: 76–83.
- Weisberg LA. Acute cerebellar hemorrhage and CT evidence of tight posterior fossa. *Neurology* 1986; 36: 856–60.
- Melamed N, Satya-Murti S. Cerebellar haemorrhage: a review and reappraisal of benign case. *Arch Neurol* 1984; 41: 425–8.
- Pfefferkorn T, Eppinger U, Linn J. Long-term outcome after suboccipital decompressive craniectomy for malignant cerebellar infarction. *Stroke* 2009; 40: 3045–50.
- Kase CS. Cerebellar infarction. *Heart Dis Stroke* 1994; 3: 38–45.
- Mathew P, Teasdale G, Bannan A, et al. Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 287–92.
- Tokimura H, Tajitsu K, Taniguchi A, et al. Efficacy and safety of key hole craniotomy for the evacuation of spontaneous cerebellar hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50: 367–72.
- Dammann P, Asgari S, Bassiouni H, et al. Spontaneous cerebellar hemorrhage – experience with 57 surgically treated patients and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2011; 34: 77–86.
- Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: A practical scale. *Lancet* 1975; 1: 480–5.
- Chen HJ, Lee TC, Wei CP. Treatment of cerebellar infarction by decompressive suboccipital craniectomy. *Stroke* 1992; 23: 957–61.
- Heros RC. Cerebellar hemorrhage and infarction. *Stroke* 1982; 13: 106–9.
- Raco A, Caroli E, Isidori A, et al. Management of acute cerebellar infarction: One institution's experience. *Neurosurgery* 2003; 53: 1061–6.
- Pernecky A, Ungersböck K. Blutungen und Malazien in der hinteren Schädelgrube – chirurgische oder konservative Therapie? In: Hase U, Reulen HJ (Hrsg). *Die akute Raumforderung in der hinteren Schädelgrube*. Ueberreuter, Wien, 1988; 114–24.
- Sypert GW, Alvord EC Jr. Cerebellar infarction: A clinico-pathological study. *Arch Neurol* 1975; 32: 357–63.
- Ballance H. A case of a traumatic hemorrhage into the left lateral lobe of the cerebellum, treated by operation with recovery. *Surg Gynecol Obstet* 1906; 3: 223–5.
- Taneda M, Hayakawa T, Mogami H. Primary cerebellar hemorrhage. *Quadri-*

geminal cistern obliteration on CT scans as a predictor of outcome. J Neurosurg 1987; 67: 545–52.

34. Laun A, Busse O, Calatayud V, et al. Cerebellar infarcts in the area of the supply of the PICA and their surgical treatment. Acta Neurochir (Wien) 1984; 71: 295–306.

35. Fairburn B, Oliver LC. Cerebellar softening: A surgical emergency. BMJ 1956; 1: 1335–6.

36. Lindgren SO. Infarctions simulating brain tumors in the posterior fossa. J Neurosurg 1956; 13: 575–81.

37. Duncan GW, Parker SW, Fisher CM. Acute cerebellar infarction in the PICA territory. Arch Neurol 1975; 32: 364–8.

38. Neubauer U, Schwenk B. Therapy and prognosis in spontaneous cerebellar hematomas. Adv Neurosurg 1993; 21: 57–60.

39. Shenkin HA, Zavala M. Cerebellar strokes mortality, surgical indications and result of ventricular drainage. Lancet 1982; 320: 429–32.

40. Heros RC. Surgical treatment of cerebellar infarction. Stroke 1992; 23: 937–8.

41. Dunne JW, Chakera T, Kermod S. Cerebellar haemorrhage – diagnosis and treatment: a study of 75 consecutive cases. Q J Med 1987; 64: 739–54.

42. Van Loon J, Van Calenbergh F, Goffin J, et al. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage. A consecutive series of 49 cases and review of the literature. Acta Neurochir (Wien) 1993; 122: 187–93.

3. Ojemann RG, Heros RC. Spontaneous brain hemorrhage. Stroke 1983; 14: 468–75.

44. Donauer E, Loew F, Faubert C, et al. Prognostic factors in the treatment of cerebellar haemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 1994; 131: 59–66.

45. Hornig CR, Rust DS, Busse O, et al. Space-occupying cerebellar infarction: Clinical course and prognosis. Stroke 1994; 25: 372–4.

46. Rousseaux M, Devos P, Lesoin F, et al. "Pseudotumoral" cystic cerebellar infarction with slow evolution. Neurosurgery 1985; 16: 61–3.

47. Auer LM, Auer T, Sayama I. Indications for surgical treatment of cerebellar hemorrhage and infarction. Acta Neurochir (Wien) 1986; 79: 74–9.

48. Mohsenipour I, Gabl M, Schmutzhard E, et al. Suboccipital decompressive surgery in cerebellar infarction. Zentralbl Neurochir 1999; 60: 68–73.

## Dr. med. Franz Marhold

1995–2001 Studium an der Medizinischen Universität Wien, 2002–2003 Turnusausbildung im LKH Bad Ischl und UKH Lorenz Böhler, 2003–2009 Ausbildung zum Facharzt an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Wien und im Landeskrankenhaus St. Pölten, seit 2010 stationsführender Oberarzt im Landeskrankenhaus St. Pölten.

Schwerpunkte: Hirntumoren, Schädelbasischirurgie, Neurotraumatologie, Wirbelsäule.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 221

**ZELDOX® 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg-Hartkapseln; ZELDOX® 10 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** **Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 20 mg, 40 mg, 60 mg oder 80 mg Ziprasidon. **Sonstiger Bestandteil:** Jede 20 mg Kapsel enthält 66,1 mg Lactose-Monohydrat. Jede 40 mg Kapsel enthält 87,83 mg Lactose-Monohydrat. Jede 60 mg Kapsel enthält 131,74 mg Lactose-Monohydrat. Jede 80 mg Kapsel enthält 175,65 mg Lactose-Monohydrat. **Suspension:** 1 ml enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 10 mg Ziprasidon. **Sonstige Bestandteile:** 1 ml enthält 1,36 mg Methyl-4-hydroxybenzoat. 1 ml enthält 0,17 mg Propyl-4-hydroxybenzoat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Hartkapseln:** **Inhalt:** Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Maisstärke, Magnesiumstearat; **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid (E-171), Natriumlaurylsulfat (Natriumdodecylsulfat), Indigotin (E-132, nur bei 20 mg, 40 mg, 80 mg Hartkapseln); **Druckstoffe:** Schellack, wasserfreies Ethanol, Isopropylalkohol, n-Butylalkohol, Propylenglycol, gereinigtes Wasser, Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid, Eisenoxid schwarz (E-172). **Suspension:** Gereinigtes Wasser, Xylitol (E-967), Natriumchlorid, hochdisperses Siliciumdioxid, Kirscharoma, Xanthangummi (E-415), Methyl-4-hydroxybenzoat (E-218), Natriumcitrat (E-331), Citronensäure wasserfrei (E-330), Polysorbat 80 (E-433), Propyl-4-hydroxybenzoat (E-216). **Anwendungsgebiete:** Ziprasidon ist indiziert zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen. Ziprasidon ist indiziert zur Behandlung von manischen oder gemischten Episoden mittleren Schweregrades im Rahmen von bipolaren Störungen bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren (die Prävention von Episoden bipolarer Störungen wurde nicht nachgewiesen – siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Ziprasidon oder einen der sonstigen Bestandteile. Bekannte QT-Intervall-Verlängerung. Angeborenes QT-Syndrom. Kürzlich vorangegangener akuter Myokardinfarkt. Dekompensierte Herzinsuffizienz. Herzrhythmusstörungen, die mit Antiarrhythmika der Klassen IA oder III behandelt werden. Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Arsentrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesylat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid. (Siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antipsychotikum, Indolderivate, ATC-Code N05A E04. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Juli 2010. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

**ZELDOX® 20 mg/ml-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstichflasche enthält Ziprasidonmesilat entsprechend 20 mg Ziprasidon. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Injektionslösung 20 mg Ziprasidon. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pulver: Natrium-β-cyclodextrin-sulfobutylether. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Ziprasidon Injektionslösung ist indiziert für die Akuttherapie von Erregungszuständen bei Patienten mit Schizophrenie für die Dauer von bis zu höchstens drei aufeinander folgenden Tagen, wenn eine orale Therapie nicht geeignet ist. Die Behandlung mit Ziprasidon Injektionslösung sollte so bald wie möglich beendet und auf orales Ziprasidon umgestellt werden. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Ziprasidon oder einen der sonstigen Bestandteile. Bekannte QT-Intervall-Verlängerung. Angeborenes QT-Syndrom. Kürzlich vorangegangener akuter Myokardinfarkt. Dekompensierte Herzinsuffizienz. Herzrhythmusstörungen, die mit Antiarrhythmika der Klassen IA oder III behandelt werden. Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Arsentrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesilat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid. (Siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antipsychotikum, Indolderivate, ATC-Code N05A E04. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Juli 2010. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**



Immer diese  
ständigen Schmerzen in den Füßen.

einschießend

stechend

brennend

will das Haus  
nicht mehr verlassen

nächtliche  
Schmerzen

## Cymbalta® – schmerzreduzierendes Medikament bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie<sup>1,2</sup>

- Rasche und anhaltende Schmerzreduktion<sup>3,4</sup>
- Gute Verträglichkeit<sup>4</sup>
- Verbesserung der Alltagsfunktionen<sup>5</sup>

**1. Wahl  
bei DPNP**

**Kurzfachinformation CYMBALTA 30 (60) mg magensaftresistente Hartkapseln** 2. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 30 (60) mg Duloxetine (als Hydrochlorid). Sonstige Bestandteile: Jede Hartkapsel enthält 8,6 (17,2) mg Sucrose. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression). Zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie. Zur Behandlung der generalisierten Angststörung. Cymbalta wird angewendet bei Erwachsenen. Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung von Cymbalta mit nichtselektiven Monoaminooxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5). Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktions Einschränkung führt (siehe Abschnitt 5.2). Cymbalta darf nicht in Kombination mit Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin (d. h. starken CYP1A2-Inhibitoren) angewendet werden, da die Kombination zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Duloxetine führt (siehe Abschnitt 4.5). Schwere Nierenfunktions Einschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4). Der Beginn einer Behandlung mit Cymbalta ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, der die Patienten der möglichen Gefahr einer hypertensiven Krise aussetzen könnte, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidepressiva ATC-Code: N06AX21. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** **Kapselhülle:** 30 mg: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), essbare Drucktinte grün. 60 mg: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), essbare Drucktinte weiß. Essbare Drucktinte grün enthält: synthetisches Eisen(III)-oxid (E 172), synthetisches Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Propylenglycol, Schellack. Essbare Drucktinte weiß enthält: Titandioxid (E 171), Propylenglycol, Schellack, Povidon. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. Stand der Kurzfachinformation: Januar 2011

1. Bach M et al. Schmerzhafter Polyneuropathie – Stellenwert von Duloxetine in der Behandlung der Diabetischen Polyneuropathie. Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung. 2010;4.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. March 2010. [www.nice.org.uk/guidance/CG96](http://www.nice.org.uk/guidance/CG96)
3. Pritchett VL et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. Pain Med 2007;8(5):397-409.
4. Skjarevski et al. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Diabetes Metab Res Rev 2009; 25: 623-631
5. Armstrong AG et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evaluation of functional outcomes. Pain Med 2007; 8(5):410-418.

Grüne Box (NP)

Lilly

  
**Cymbalta®**  
Duloxetine HCl

# Poststroke-Depression: Diagnostik, Epidemiologie, Verlauf und Ätiopathogenese

H. P. Kapfhammer

**Kurzfassung:** Die Poststroke-Depression stellt eine zentrale psychiatrische Komorbidität nach einem Schlaganfall dar. Zirka 1/3 aller Patienten ist hiervon in unterschiedlichen Abschnitten des ersten Jahres nach einem Schlaganfall betroffen. Der Verlauf ist oft langwierig und kompliziert und besitzt einen bedeutsamen Einfluss auf den Grad der körperlichen Behinderung, das Ausmaß kognitiver Dysfunktionen und die Rate der Mortalität. Eine Poststroke-Depression kann mit den üblichen diagnostischen Kriterien für eine Major oder Minor Depression zuverlässig und valide diagnostiziert werden. Wichtige andere neuropsychiatrische Störungen müssen differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden. Das ätiopathogenetische Verständnis der Poststroke-Depression verweist auf ein multifaktorielles

Modell, das neben psychologischen und psychosozialen Einflüssen auch wichtige neurobiologische Faktoren integriert.

**Schlüsselwörter:** Poststroke-Depression, neuropsychiatrische Störungen, psychologisch, psychosozial, neurobiologisch

**Abstract: Poststroke Depression: Diagnosis, Epidemiology, Course of Illness, and Etiopathogenesis.** Poststroke depression is a crucial psychiatric comorbidity in the wake of the neurological entity stroke. About 1/3 of patients are affected by it during various stages of the first poststroke year. The course of illness very

often is long-lasting and complicated and has a major impact on physical impairment, cognitive dysfunctions, and rate of illness-related mortality. Poststroke depression can be reliably and validly diagnosed according to the well-known diagnostic criteria for major or minor depression. Several other neuropsychiatric syndromes in the aftermath of stroke have to be differentiated. Poststroke depression may best be conceptualized within a multifactorial model equally integrating psychological, psychosocial, and neurobiological factors. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 254–61.**

**Key words:** poststroke depression, neuropsychiatric disorders, psychological, psychosocial, neurobiological

## ■ Einleitung

Schlaganfälle entstehen durch eine plötzliche Unterbindung der Sauerstoffzufuhr des Gehirns auf dem Boden thrombotischer und embolischer Ereignisse oder infolge intrazerebraler Blutungen. Der resultierende Schaden des Gehirmparenchyms führt zu neurologischen Symptomen von > 24 Stunden Dauer. Ischämische Infarkte sind zahlenmäßig am häufigsten. Nach kardiovaskulären und Karzinomkrankungen stehen Schlaganfälle an dritter Stelle der Todesursachenstatistik bei älteren Personen. Aufgrund wesentlicher Verbesserungen in der Primärversorgung sowie rasch erreichbarer Stroke Units in den meisten hochindustrialisierten Gesellschaften ist die Überlebensrate während der vergangenen Jahre deutlich gestiegen [1]. Trotzdem imponieren weiterhin als häufige Folgezustände sowohl eine bedeutsame somatische als auch psychiatrische Morbidität. Körperliche Funktionseinbußen und Behinderungen reduzieren die gesundheitsbezogene Lebensqualität stark, die durch vorliegende psychische Symptome noch weiter beeinträchtigt wird [2].

Auf depressive Verstimmungen als wichtige neuropsychiatrische Folgezustände von Schlaganfällen machten bereits Kraepelin [3] und Bleuler [4] aufmerksam. Beide diskutierten eine komplexe Wechselwirkung von zugrunde liegender depressiver Anlage einerseits und aktuellem zerebralem Krankheitsgeschehen als somatischem Auslöser andererseits. Als prägnanztypische emotionale Syndrome einer direkten Gehirnschädigung diskutierten Goldstein [5] eine „Katastrophenreaktion“ vor allem bei linkshirnigen Läsionen, Babinsky

[6] eine „emotionale Indifferenz“ insbesondere nach rechts-hemisphären Schädigungen sowie Ironside [7] eine „Affektinkontinenz“ in der Form eines pathologischen Lachens und Weinens bei bilateralen Affektionen der kortikobulbären Bahnen.

In der empirischen Forschung der vergangenen Jahrzehnte bildete vor allem die Poststroke-Depression ein zentrales Thema. Sie soll nachfolgend hinsichtlich klinischer Phänomenologie und Diagnostik, Epidemiologie, Verlauf und Ätiopathogenese näher dargestellt werden. Die Poststroke-Depression wird hierbei auch gegenüber anderen bedeutsamen affektiven und kognitiven Folgezuständen abgegrenzt, die in der wissenschaftlichen Literatur bisher aber noch eine geringere Beachtung erfahren haben.

## ■ Epidemiologie der Poststroke-Depression

Die Prävalenz einer so genannten Poststroke-Depression schwankt in den bisher publizierten Studien beträchtlich. Zur großen Streubreite der gefundenen Häufigkeiten tragen zunächst unterschiedliche methodische Instrumente zur Erfassung der depressiven Symptomatik bei. So führt eine Beurteilung über Depressionsskalen generell zu höheren Prävalenzraten als durch strukturierte klinische Interviews ermittelte Diagnosen [8, 9].

Die Zahlenverhältnisse können auch in Abhängigkeit vom Zeitabstand nach dem Schlaganfallgeschehen sowie dem gewählten Untersuchungskontext variieren. In Akutbehandlungs- und Rehabilitationssettings liegen die über klinische Interviews ermittelten Prävalenzzahlen sowohl für Major als auch für Minor Depression bei je ca. 20–22 %, in poliklinischen bzw. ambulanten Versorgungskontexten, die vor allem Patienten in einer Zeitspanne von 3 Monaten bis 3 Jahren nach einem Schlaganfall betreuen, bei je ca. 24 %. Am nied-

Eingelangt am 9. Mai 2011; angenommen nach Revision am 25. Mai 2011; Pre-Publishing Online am 4. Juli 2011

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Hans-Peter Kapfhammer, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 31; E-Mail: hans-peter.kapfhammer@klinikum-graz.at

rigsten sind die Prävalenzraten in Studien an der Allgemeinbevölkerung mit ca. 14 % Major Depression und 9 % Minor Depression [10]. Wenngleich sowohl für die Akutphase als auch den anschließenden Rehabilitationsabschnitt sowie die nachfolgende Wiedereingliederung in den psychosozialen Alltag in den Studien ähnliche Prävalenzzahlen einer Poststroke-Depression ermittelt wurden [11], scheinen jene bereits in der unmittelbaren neurologischen Primärversorgung diagnostizierbaren depressiven Verstimmungen von höherer prognostischer Bedeutung zu sein [12]. Auch ist anzunehmen, dass unterschiedliche pathogenetische Mechanismen für das Auftreten von depressiven Störungen in den aufeinanderfolgenden Abschnitten nach einem Schlaganfall verantwortlich zu machen sind [13].

In den meisten epidemiologischen Studien waren eher jüngere Patienten inkludiert. Gezielte Untersuchungen an älteren Patientengruppierungen jenseits des 55. Lebensjahres, die ein altersassoziiert höheres Schlaganfallrisiko besitzen, weisen auf insgesamt etwas höhere Depressionsraten hin [14]. Da Patienten mit prominenten aphasischen Symptomen oder demenziellen Syndromen in den meisten Poststroke-Depressionsstudien nicht erfasst wurden, dürfte es sich bei den berichteten Häufigkeiten um eine tendenziell unterschätzte depressive Komorbidität handeln. In den bisher publizierten Studien wurden ferner häufig keine näheren Angaben über bereits früher bestehende, durch das akute neurologische Geschehen erneut ausgelöste oder verstärkte Depressionen gemacht. Eine positive Depressionsanamnese bedeutet in der Tat aber ein erhöhtes Risiko eines depressiven Rezidivs nach einem Schlaganfall [15].

## ■ Diagnose der Poststroke-Depression

Eine entscheidende Frage berührt den methodischen Sachverhalt, inwieweit Depressionsskalen und strukturierte klinische Interviews mit präzise definierten diagnostischen Kriterien bei Schlaganfallpatienten eine Depression tatsächlich auch valide erfassen können. Denn die in den vorliegenden Studien eingesetzten Diagnoseinstrumente wurden üblicherweise nur an depressiven Patientengruppen ohne körperliche Erkrankungen empirisch erprobt. So bleibt zunächst offen, ob die somatischen Symptome wie z. B. Energiemangel, Müdigkeit, Appetitverlust und Schlafstörungen, die neben affektiven und kognitiven Symptomen zentral eine Depressionsdiagnose mitbestimmen, Ausdruck einer depressiven Störung sind oder aber die zugrunde liegende körperliche Erkrankung, wie eben den Schlaganfall und seine unmittelbaren somatischen Krankheitsfolgen, selbst charakterisieren [16]. Auch kognitive Beeinträchtigungen wie gestörte Konzentration oder psychomotorische Hemmung könnten bei Schlaganfallpatienten prinzipiell auch stimmungsunabhängige Symptome abbilden, wie umgekehrt ein vorliegendes neuropsychologisches Defizit z. B. einer Anosognosie eine in der Verhaltensbeobachtung zwar aufscheinende, im subjektiven Bericht aber verneinte depressive Verstimmung nur schwer verifizieren ließe. Zudem könnten spezielle affektive Symptome wie z. B. Schuldgefühle unter Umständen nicht jene in anderen Patientengruppen ohne diese körperliche Erkrankung typische Diskriminationseigenschaft besitzen, hingegen andere Symptome wie eine Affektinkontinenz mit prominentem Zwangswenen

leicht als depressive Affektlabilität fehlinterpretiert werden [13].

Die wenigen Studien zu dieser speziellen Fragestellung zeigen, dass die etwa im DSM-IV aufgeführten diagnostischen Kriterien einer Major Depression recht zuverlässig auch eine Poststroke-Depression erkennen lassen [17]. So versuchte eine Untersuchung an Patienten mit akutem Schlaganfall speziell die diagnostische Wertigkeit körperlicher Symptome für die Diagnose einer Major Depression näher zu bestimmen [18]. Von 205 in die Studie aufgenommenen Patienten gaben 41 % eine depressive Verstimmung und 59 % keine Veränderung ihrer Stimmungslage an. Erstere zeichneten sich durch ein jüngeres Lebensalter, schwerwiegendere kognitive Defizite und größere funktionelle Behinderungen aus. Die Ausprägung von sowohl vegetativen als auch psychologischen Symptomen unterschied sich zwischen beiden Gruppen signifikant (aus 8 vegetativen Symptomen:  $3,6 \pm 2,1$  vs.  $0,9 \pm 1,1$ ;  $p < 0,001$ ; aus 13 psychologischen Symptomen:  $4,1 \pm 2,8$  vs.  $0,9 \pm 1,1$ ;  $p < 0,001$ ). Bei insgesamt 46 Patienten ließ sich nach DSM-Kriterien die Diagnose einer Major Depression stellen. In einem weiteren Schritt wurde versucht, die differenzielle klinische Bedeutung sowohl der vegetativen als auch der psychologischen Symptome für die Diagnosestellung nach Standardkriterien zu analysieren. Unter der Hypothese einer Unspezifität von vegetativen Symptomen verringerte sich die Rate der Major Depression lediglich um 1,5 % auf  $n = 43$ . Unter der Hypothese einer möglichen Leugnung des Symptoms „depressive Verstimmung“ bei möglichem Vorliegen anderer psychologischer und vegetativer Symptome stieg die Rate einer möglichen Major Depression um 5 % auf  $n = 56$  an. Die nach Standardkriterien ermittelte Rate einer Major Depression bewegte sich auch bei Beachtung der vegetativen Symptome also in einem relativ engen und für klinische Zwecke sehr brauchbaren Streubereich. Auch in einem 2-jährigen Nachuntersuchungszeitraum an 142 Patienten des ursprünglichen Studiensample ließ sich insgesamt eine recht zufriedenstellende Spezifität der vegetativen Symptome einerseits und der psychologischen Symptome andererseits für die Diagnosestellung einer Major Depression ermitteln [19]. Auch in einer jüngeren Studie fanden sich kaum empirische Belege für relevante Unterschiede in der Phänomenologie einer Poststroke-Depression [20]. Von großer klinischer Bedeutsamkeit erscheint, dass depressive Syndrome vor allem während der ganz akuten Phase nach einem Schlaganfall in einem hohen Prozentsatz von starken Angstaffekten bestimmt werden [12, 21].

## ■ Differenzialdiagnose der Poststroke-Depression

Die korrekte Diagnose einer Depression kann neben den bei somatischen Krankheiten grundlegenden Problemen [16] v. a. in der Akutphase noch durch andere koexistente kognitive, affektive und behaviorale Syndrome erschwert werden (Tab. 1):

### Delir

Symptome eines Delirs liegen gerade während der ersten Woche und besonders nach einem hämorrhagischen Schlaganfall relativ häufig vor (in bis zu 30–40 %) [22]. Das Leit-

**Tabelle 1:** Differenzialdiagnostisch von einer Poststroke-Depression abzugrenzende neuropsychiatrische Syndrome als Schlaganfallfolgen

|                       |                                     |
|-----------------------|-------------------------------------|
| Delir                 | Psychose                            |
| Agitiertheit          | Anosognosie                         |
| Aphasie               | Anosodiaphorie                      |
| Affektive Dysprosodie | Schlafstörung                       |
| Apathie               | Zentrales Poststroke-Schmerzsyndrom |
| Affektinkontinenz     | Organische Persönlichkeitsstörung   |
| Angst                 | Poststroke-Demenz                   |
| Katastrophenreaktion  |                                     |
| Manie                 |                                     |

symptom dieser akuten, organisch bedingten psychischen Störung ist die Bewusstseinsstörung mit oft fluktuierender Intensität. Daneben bestehen eine Desorientiertheit in mehreren Qualitäten, ein inkohärentes Denken, eine ängstlich-depressive Affektlabilität, paranoide Gedanken, optische Halluzinationen sowie psychomotorische Hyper- oder aber auch Hypoaktivität. Gerade letzterer Zustand kann nicht immer leicht von einer Poststroke-Depression abgegrenzt werden. Risikofaktoren für ein Delir sind vorbestehende kognitive Defizite, Zeichen einer zerebralen Atrophie, eine Begleitinfektion, die Schwere sowie anteriore, insbesondere rechte-hemisphäreale Lokalisation eines Schlaganfalls. Das Vorliegen eines Delirs trägt zu einer insgesamt ungünstigeren Prognose bei [23].

### Agitiertheit

Klinisch bestehen Symptome einer psychomotorischen Erregung mit unkontrollierter Aggressivität sowie Verweigerung und Widerstand gegen therapeutische Maßnahmen. Sehr häufig liegt hierbei ein hyperaktives Delir vor. Ärgerlichkeit, schnelle Stimmungsumschwünge und Aggressivität können in leicht mitigierter Form auch eine längerfristige grundlegende affektive Irritierbarkeit der Persönlichkeit charakterisieren [24].

### Aphasie

Je nach Lokalisation und Ausmaß eines Schlaganfalls besteht ein globaler oder spezifizierter Verlust der sprachlichen Fertigkeiten, insbesondere der motorisch-expressiven Sprechfähigkeit oder des rezeptiven Sprachverständnisses. Koexistente aphasische Symptome stellen eine besondere Erschwernis dar, eine depressive Verstimmung in ihrem vollen klinischen Ausmaß ergründen zu können [25]. Alternative Ansätze, über eine subtile Beobachtung anhand von Gestik, Mimik und Verhalten eine Depression diagnostizieren zu wollen [13], sind bisher aber weder validiert noch mit üblichen Diagnoseinstrumenten hinsichtlich möglicher Vorteile verglichen worden [26].

### Affektive Dysprosodie

Hiermit ist ein Verlust jener emotionalen Aspekte der sprachlichen Kommunikation gemeint, die durch Veränderungen in Intensität, Betonung, Rhythmus, Kadenz oder Melodie des sprachlichen Ausdrucks angezeigt werden. Dieses neuropsychologische Defizit geht insbesondere mit rechtshemisphärischen Läsionen einher. Es kann die Diagnose einer vorliegenden Depression dann erschweren, wenn ein Patient zwar über

depressive Symptome klagt, aber nicht depressiv „klingt“ [22].

### Apathie

Ein Verlust von Motivation und Interesse, Spontaneität in Sprechen und Handlung, ein Mangel an emotionaler Reaktivität oder eine soziale Rückzugstendenz kann auch ohne prominente affektive oder kognitive Symptome einer depressiven Verstimmung als eigenständiges Syndrom auftreten und häufig mit Symptomen einer Hypophonie oder Perseveration von motorischen Zwangshandlungen und kognitiven Defiziten vergesellschaftet sein. Apathie resultiert insbesondere aus frontalen und anterior-temporalen Läsionen, speziell wenn hierdurch die fronto-subkortikalen Bahnen rechts betroffen sind [27, 28]. Apathie trägt zu einem ungünstigeren funktionalen Outcome bei [29].

### Affektinkontinenz

Pathologisches Weinen oder Lachen beschreibt eine unwillentliche emotionale Ausdrucksstörung, die in einer früheren neuropsychiatrischen Einschätzung vorrangig mit Läsionen kortikobulbärer Bahnen („pseudobulbärer Affekt“) in Zusammenhang gebracht wurde. Affektinkontinenz tritt aber nicht nur bei pontinen, sondern auch bei subkortikalen und frontalen Schädigungen auf [25]. Die extremen emotionalen Ausbrüche (Lachen, Weinen, Schreien) erscheinen völlig unverhältnismäßig zu den manchmal, aber nicht regelhaft identifizierbaren Auslösereizen. Nicht immer begleitet die motorische Affektexpression auch ein korrespondierendes subjektives Gefühl. Durch die subjektiv nicht kontrollierbaren Episoden eines Affektausdrucks entsteht in den sozialen Interaktionen verständlicherweise eine hohe Irritation. Hieraus kann sich eine sekundäre ängstliche Vermeidung entwickeln. Es besteht möglicherweise ein klinischer, aber pathogenetisch noch kaum verstandener Überlappungsbereich zur Poststroke-Depression [22].

### Angst

Angststörungen treten in einer ähnlichen Häufigkeit wie Depressionen auf, auch sind Angst und Depression sehr oft miteinander vergesellschaftet und dominieren speziell in der unmittelbaren Anfangszeit nach einem Schlaganfallereignis das klinische Zustandsbild [12]. Syndromal können Panikattacken, pathologische Besorgnisse einer generalisierten Angst, ängstliches Vermeidungsverhalten, aber auch posttraumatische Intrusionen vorherrschen [30, 31]. Eine spezielle Variante stellt die Angst vor einem Sturz dar, die mit einer großen Vermeidungshaltung einhergeht und negativ mit rehabilitativen Maßnahmen interagiert [32]. Klinisch-phänomenologisch bestehen Überlappungen zur „open-space phobia“ einerseits [33] und zum „phobischen Schwankschwindel“ andererseits [34].

### Katastrophenreaktion

Goldstein [5] verstand dieses prägnanztypische Syndrom eines stark ängstlich gefärbten, aggressiven, unkooperativen und sich verweigernden Verhaltens in erster Linie als einen maladaptiven, aber psychologisch nachvollziehbaren Versuch, eine durch die neurologischen Einbußen nach einem Schlaganfall extrem verunsicherte Lebenssituation meistern zu wollen. Diese bei ca. 20 % der Patienten zu beobachtende

Verhaltenstendenz tritt nicht häufiger als ursprünglich angenommen bei Vorliegen einer Aphasie auf. Sie weist eine höhere Assoziation zu einer affektiven familiären Belastung und auch zu einer aktuellen Poststroke-Depression auf. Eine stärkere Affektion anteriorer subkortikaler Bereiche kann v. a. in den Basalganglien nachgewiesen werden, sodass eine ausschließlich psychologisch zu konzipierende Verhaltensreaktion unwahrscheinlich ist [31, 35].

### Manie

Hyperaktivität, Gedankenflucht, unentwegtes Sprechen, Größenideen, Schlaflosigkeit und distanzlose Umtriebigkeit definieren klinisch ein manisches Syndrom, das eine relativ niedrige Inzidenz von ca. 1 % aufweist. Eine positive Familienanamnese für bipolar affektive Störungen einerseits und subkortikale Atrophiezeichen andererseits scheinen 2 bedeutende Risikofaktoren zu sein [31].

### Psychose

Paranoide Gedanken und multimodale Halluzinationen können auch ohne weitere Symptome eines Delirs bei klarem Bewusstsein als eigenständige neuropsychiatrische Folgen eines Schlaganfalls auftreten. Die Inzidenz ist mit 1–2 % ebenfalls selten [31]. Missidentifikationssyndrome, wie z. B. Capgras-Syndrom (eine wichtige Person aus vertrauter Umgebung ist durch einen identisch erscheinenden Betrüger ersetzt; „Doppelgängerwahn“) oder Fregoli-Syndrom (Verfolger ist fähig, seine Erscheinungsform zu wechseln, indem er die Gestalt von anderen annimmt), sind typische Manifestationen eines solchen organischen Wahns. Daneben können auch komplex geformte, visuelle und akustische Halluzinationen mit großer sinnhafter Lebendigkeit imponieren. Eine verstärkte rechte-hemisphärische Lokalisation der Läsionen wurde nachgewiesen, häufig auch eine seit dem Schlaganfallgeschehen intermittierende, dann aber sistierende zerebrale Anfallsaktivität [25, 36].

### Anosognosie

Ein neuropsychologisches Nicht-Erkennen-Können z. B. des motorischen Defizits einer Halbseitenlähmung kann nicht allein als psychologische Leugnung verstanden werden, sondern tritt bevorzugt bei rechtshirnigen Läsionen (Insel, Temporal-, Parietallappen, subkortikale Strukturen, v. a. Basalganglien) auf. Die Anosognosie betrifft ca. 10 % der Schlaganfallpatienten und kann auch mit einer Depression koexistieren [35, 37].

### Anosodiaphorie

Dieses neuropsychologische Syndrom ist durch eine emotional indifferente oder auch unkritisch heitere Einstellung gegenüber den neurologischen Defiziten gekennzeichnet [36].

### Schlafstörung

Auch ohne eine zugrunde liegende affektive oder kognitive Störung können hartnäckige Beeinträchtigungen der Ein- und Durchschlafphasen als Folgen eines Schlaganfalls auftreten. Hieraus kann aber im weiteren Verlauf wiederum ein höheres Depressionsrisiko resultieren [38]. Es bestehen ferner Überlappungen auch zum Poststroke-Fatigue-Syndrom, das aber in der Literatur eigenständig thematisiert wird [39–41].

### Zentrales Poststroke-Schmerzsyndrom

Konstante oder intermittierende Schmerzen, ferner auch zahlreiche Dysästhesien vor allem des Wärmeempfindens, eine Hyperalgesie und Allodynie werden gehäuft nach thalamischen Infarkten beobachtet [42, 43]. In einer Verlaufsperspektive ist erneut eine erhöhte Übergangswahrscheinlichkeit in eine depressive Störung zu beachten [44].

### Organische Persönlichkeitsstörung

Nicht immer können nach einem Schlaganfallgeschehen klar umrissene, zeitlich begrenzte affektive und kognitive Störungen diagnostiziert werden. Vielmehr summiert sich eine Fülle von mehr oder weniger ausgeprägten neuropsychologischen Auffälligkeiten oft zu einem recht charakteristischen Gestaltwandel der früheren Primärpersönlichkeit eines betroffenen Patienten. Eine bleibende organische Wesensänderung kann Anzeichen von Apathie und Interessensverlust einerseits, von triebhafter Enthemmung und Impulsivität andererseits, von moroser Stimmungslage, tiefem Misstrauen oder aber emotionaler Indifferenz und Unbekümmertheit aufweisen. Beeinträchtigte selbstreflexive Fertigkeiten, mangelnde Empathie, exekutive kognitive Dysfunktionen und fehlende Einsicht in bestehende gravierende Behinderungen können zu massiven Irritationen im Selbsterleben und zu Verwerfungen in den sozialen Interaktionen führen und somit großes subjektives Leid verursachen [36]. Sekundär können sich hieraus wiederum depressive und auch paranoide Störungen entwickeln und zu einer massiven Verschlechterung der Langzeitprognose beitragen [45].

### Poststroke-Demenz

Das diagnostische Konzept der „vaskulären Demenz“ hat sich klinisch bewährt, wird aber in ätiopathogenetischer Hinsicht intensiv diskutiert [46]. Empirisch scheint gut gesichert, dass ein Schlaganfallereignis das allgemeine Demenzrisiko verdoppelt. Multifaktorielle Einflüsse bestimmen dieses Risiko. Die Poststroke-Demenz stellt eine der entscheidenden Ursachen von bleibender Pflegebedürftigkeit und Abhängigkeit nach einem Schlaganfall dar [47].

## ■ Verlauf und Prognose der Poststroke-Depression

Der Verlauf einer Poststroke-Depression ist nicht allein auf die Akutphase nach einem Schlaganfall beschränkt, sondern gestaltet sich häufig langwierig und kompliziert. Wird eine Remission überhaupt erreicht, so wird sie in der Regel zwischen 1 und 2 Jahren beobachtet [48]. Eine Remission der Poststroke-Depression ist prinzipiell mit und ohne spezifische antidepressive Behandlung möglich. Hinsichtlich der durchschnittlichen „natürlichen“ Laufzeitdauer besteht zwischen einer „primären“ und einer „sekundären“ Depression nach einem Schlaganfall eine große Ähnlichkeit [45]. Es sind auch eine längerfristige Dauer sowie auch ein mögliches Rezidivrisiko im weiteren Verlauf beschrieben worden [49]. Unterschiedliche ätiopathogenetische Mechanismen dürften zu dieser unterschiedlichen Dauer und Laufdynamik führen. Eine Depression nach Schlaganfall ist signifikant mit einer negativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert und trägt umfassend zu einem ungünstigeren funktionellen Outcome bei [50].

In einer Verlaufsperspektive sind bei der Poststroke-Depression mehrere Aspekte von besonderer klinischer Relevanz. Diese betreffen zunächst den Zusammenhang von Depression und körperlicher Behinderung, von Depression und kognitiven Dysfunktionen sowie von Depression und Mortalitätsrisiko. Und sie betreffen schließlich die entscheidende klinische Frage, ob und inwieweit eine antidepressive Behandlung die somatische Morbidität und das funktionelle Outcome beeinflussen kann.

### Poststroke-Depression und körperliche Behinderung

Der Zusammenhang des Ausmaßes neurologischer Defizite mit den hieraus resultierenden negativen Einflüssen auf das Alltagsleben und einer Poststroke-Depression erscheint selbstvident. So kann eine enge Korrelation zwischen dem Grad der körperlichen Behinderung und der Schwere einer depressiven Symptomatik in zahlreichen Studien gefunden werden [8]. Ein bidirektionaler Einfluss ist sehr wahrscheinlich, war aber nur Gegenstand von wenigen Untersuchungen [51]. So wiesen Sinyor et al. [52] als erste Autoren nach, dass eine Poststroke-Depression im ersten Monat nach dem Schlaganfall zu einer signifikanten Verschlechterung der Alltagsbehinderung führte, bei nicht-depressiven Patienten aber in dieser Anfangsperiode mit einer diskreten Besserung oder einer Konstanz der Behinderung einherging. Eine initial diagnostizierbare Major oder Minor Depression übt bei gut vergleichbarem neurologischem Anfangsstatus einen negativen Einfluss auf den Grad der körperlichen Erholung bzw. das Ausmaß der Behinderung infolge neurologischer Defizite auch noch nach 2 Jahren aus. Dieser Effekt ist unabhängig von der Art und der Intensität der Rehabilitation, der Größe und Lokalisation der zerebralen Läsion, soziodemographischen sowie weiteren neurologischen und internistischen Variablen [53]. Von größter Bedeutung für die Behandlungspraxis könnten die Ergebnisse einer Studie von Narushima und Robinson [54] sein. Die Autoren konnten zeigen, dass nur ein frühzeitiger Einsatz von Antidepressiva im ersten Monat nach dem Schlaganfall imstande war, den negativen Langzeiteffekt einer initialen Poststroke-Depression auf die Alltagsbehinderung zu mindern, nicht hingegen eine erst später erfolgende antidepressive Medikation.

### Poststroke-Depression und kognitive Dysfunktionen

Der Zusammenhang von Depression und kognitivem Defizit wird in der Literatur bidirektional diskutiert, einmal kognitive Defizite eher als Folge der Poststroke-Depression selbst gesehen, ein andermal in umgekehrter Richtung interpretiert [27, 45]. Bei älteren Patienten mit einer späten Manifestation einer depressiven Störung wird eine Reihe von kognitiven Leistungseinbußen beschrieben, auch wenn kein akutes zerebrales Ereignis wie ein Schlaganfall der Depression vorausging [55]. Robinson et al. [56] zeigten, dass bei Patienten mit links-hemisphärischem Schlaganfall und Poststroke-Depression die kognitiven Defizite signifikant ausgeprägter waren als bei nicht-depressiven Patienten. Sowohl die Lokalisation als auch das Ausmaß der Depression trugen unabhängig zur Schwere der kognitiven Dysfunktionen bei. Dieser Befund wurde auch in zahlreichen weiteren Studien repliziert [10]. Wiederum von großer klinischer Relevanz ist, dass sich jene Patienten, die

positiv von einer antidepressiven Medikation profitieren, auch signifikant in ihren kognitiven Dysfunktionen verbessern und dass dieser günstige Effekt auch langfristig nachweisbar ist [57–59].

### Poststroke-Depression und Mortalität

Eine Poststroke-Depression ist auch nach Kontrolle verschiedener neurologischer und anderer somatisch-medizinischer Einflussvariablen eigenständig mit einer statistisch signifikant erhöhten Mortalität assoziiert [60–63]. Dieser Zusammenhang konnte für unterschiedliche zeitliche Abschnitte nach einem Schlaganfall, ausgehend von der Akutphase bis noch 10 Jahre später nachgewiesen werden [10]. Der entscheidende pathogenetische Mechanismus dürfte in einer klinisch bedeutsam reduzierten Herzratenvariabilität zu suchen sein, die offenkundig zu einem plötzlichen Herztod prädisponieren kann [64, 65]. Und dieser Zusammenhang von reduzierter Herzratenvariabilität einerseits und Poststroke-Depression andererseits konnte gesichert werden [66]. Ein letztgültiger Beweis, dass eine konsequente antidepressive Behandlung einer Poststroke-Depression auch tatsächlich zu einer Senkung der Mortalitätsrate im weiteren Langzeitverlauf führt, ist für größere Patientengruppen noch nicht erbracht worden. Es existieren aber einige klinisch bedeutsame Befunde, die eine solche Wahrscheinlichkeit anzeigen. So wies eine Studie von Rasmussen et al. [67] nach, dass die prophylaktische Frühgabe von Sertralin nicht nur hochwirksam die Inzidenz einer Poststroke-Depression senkte, sondern auch eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Risiken sowie die Rate der notwendig werdenden Rehospitalisierungen bewirkte. In einer kontrollierten Studie über 12 Wochen reduzierten Fluoxetin und Nortriptylin gegenüber Placebo sowohl bei den depressiven als auch bei den nicht-depressiven Schlaganfallpatienten die Mortalitätsrate signifikant. Dieser Effekt war auch noch in einer 9-Jahres-Follow-up-Untersuchung nachweisbar [68].

### ■ Ätiopathogenese der Poststroke-Depression

Die Ätiopathogenese der Poststroke-Depression ist multifaktoriell. Es müssen zahlreiche Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Ebenen eines biopsychosozialen Modells angenommen werden [10, 16, 69–71]. Bei der Interpretation einzelner untersuchter Einflussfaktoren ist der jeweils zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum zum Schlaganfallereignis zu berücksichtigen (Tab. 2).

### Psychologische Einflussfaktoren

Abhängig von der Akuität vs. Chronizität der Krankheitsstadien, aber auch der Prognose und Aussicht auf Therapie spielen in den persönlichen Bedeutungen einer Erkrankung wie eines Schlaganfalls stets die grundlegenden Themen von Bedrohung und Verlust eine entscheidende Rolle. Während „Bedrohung“ in der Erlebniskonfrontation eher mit Angstaffekten assoziiert ist, stellt „Verlust“ den entscheidenden Ausgangspunkt für Trauer und depressive Affekte dar. Beide existenziellen Grunderfahrungen können im Verlauf fließend ineinander übergehen [16]. So imponieren Themen wie Bedrohung der narzisstischen und körperlichen Integrität, Furcht vor Behinderung oder Vitalitätsverlust, Furcht vor körperlichem Kontrollverlust, Furcht vor Autonomieverlust,

**Tabelle 2:** Risikofaktoren und hypothetische Mechanismen bei der Poststroke-Depression. Mod. nach [16].

|                       | Biologisch                                                                                                                                                                               | Psychologisch                                                                                          | Sozial                                                                             |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risikofaktoren</b> | Lokalisation des Schlaganfalls (links frontopolar, Basalganglien)<br>Kardiovaskuläre Risikofaktoren<br>Positive Eigen-/Familienanamnese                                                  | Neurotizismus<br>Persönlichkeitsstil<br>Behinderung, kognitive Defizite<br>Aphasie<br>Autonomieverlust | Belastende Lebensereignisse<br>Soziale Isolation<br>Finanzielle Probleme<br>Stigma |
| <b>Mechanismen</b>    | Unterbrechung fronto-limbischer Schaltkreise<br>Dysfunktionen in Neurotransmittersystemen<br>Schlaganfallmechanismen bei „small vessel disease“<br>Proinflammatorische Zytokinproduktion | Geringe, überforderte Coping-Fertigkeiten                                                              | Mangelnde soziale Unterstützung<br>Verringerte soziale Partizipation               |

Todes- und Trennungsangst als hauptsächliche angstbezogene psychodynamische Herausforderungen. Sie können sich aber auch mit lebensgeschichtlich ungelösten innerseelischen Konflikten oder lebenssituativen Entwicklungsaufgaben verknüpfen, die durch die Konfrontation mit einer schweren Krankheit an Vehemenz zunehmen. Auf der anderen Seite gewinnen Prozesse von Trauer und Depression eine eigenständige Dimension, die psychodynamisch das Gelingen oder aber auch Misslingen der Krankheitsverarbeitung wesentlich mitbestimmen [72]. Einzelne Abwehrmechanismen spielen eine bedeutsame Rolle in der Auseinandersetzung mit und der Verarbeitung eines Schlaganfalls. So kann sich z. B. eine Verleugnung auf die Tatsache der Krankheit überhaupt, auf bestimmte Folgen der Erkrankung oder aber auf die implizite Lebensbedrohung beziehen. Verleugnung erfüllt eine adaptive Funktion beim Versuch, die übermäßige Angst und Bedrohung zu kontrollieren und enge interpersonale Beziehungen aufrechtzuerhalten. Eine maladaptive Funktion zeigt sich aber dann, wenn das Ausmaß der Verleugnung eine adäquate Auseinandersetzung mit der Erkrankung grundlegend behindert und z. B. eine notwendige Trauerarbeit unmöglich macht. Diese psychodynamische Abwehr kann auch parallel zu einer neuropsychologisch zu konzipierenden Anosognosie verlaufen.

Bestimmte Kennzeichen der prämorbiditen Persönlichkeit, z. B. erhöhte Trait-Angst-Scores, Angstsensitivität, niedriges Selbstkontrollgefühl, erlernte Hilflosigkeit und depressiogener Attributionsstil, interpersonale Dependenz, typische dysfunktionale Kognitionen usw. bestimmen ein eher ungünstiges Coping mit den Folgen eines Schlaganfalls. Sie erhöhen das Risiko einer im Kontext eines Schlaganfalls auftretenden emotionalen Störung mit [73].

### Psychosoziale Einflussfaktoren

Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von klinisch relevanten Depressionen und Ängsten stellen ein krankheitsbedingter Verlust sozialer Rollen und Aktivitäten, eine verstärkte soziale Isolierung und Entfremdung, eine Stigmatisierung durch die Erkrankung sowie finanzielle Probleme infolge der Erkrankung eigenständige Bedingungsgrößen dar. Umgekehrt können wichtige soziale Unterstützungen in partnerschaftlichen und familiären Beziehungen sowie positive Einflüsse eines tragenden sozialen Netzes den negativen

emotionalen Folgen bedeutsam moderierend entgegenwirken. Bei chronischer Progredienz einer Erkrankung und zunehmender Konfrontation mit dem Sterben treten möglicherweise negative soziale Bedingungsfaktoren eher in den Hintergrund. Die Bedeutung vorhandener oder aber fehlender interpersonaler und sozialer Unterstützungen nimmt hingegen noch zu [74].

### Neurobiologische Faktoren

#### Lokalisation der Läsion

Unmittelbare organische Einflüsse in der Entstehung und Auslösung einer Depression können immer dann diskutiert werden, wenn hierdurch die Integrität bestimmter neuroanatomischer Regionen oder die Funktionsweise bestimmter neurochemischer und -endokriner Schaltkreise des ZNS, die an der Regulation emotionaler Prozesse beteiligt sind, direkt beeinträchtigt werden [75, 76]. Eine bereits frühe klinische Beobachtung eines Zusammenhangs zwischen linksfrontaler Läsion und Depressionsrisiko wurde in einer umfangreichen Metaanalyse der in dieser Fragestellung auswertbaren Studien zunächst nicht bestätigt [77]. Eine weiteres systematisches Review präziserte in einer Unterscheidung nach stationären vs. ambulanten Patienten sowie nach akutem vs. chronischem Schlaganfall und bestätigte für stationäre Patienten (OR: 1,36 vs. 0,60) sowie für einen akuten Schlaganfall (OR: 2,14 vs. 0,53) diesen linkshemisphärischen Zusammenhang [78]. In einem Zeitfenster < 6 Monate nach einem Schlaganfall kann der Schweregrad einer Poststroke-Depression nicht durch vorliegende kognitive Defizite, aphasische Symptome oder durch die assoziierte körperliche Behinderung erklärt werden, wohl aber durch die Nähe zum linksseitigen Frontalpol [10, 79]. Das ist sowohl mit der hirnlokalisatorischen Bedeutung für die emotionale Regulation als auch mit der hier besonders reichlichen serotonergen Projektion konkordant [80, 81]. In einer Perspektive der zerebralen Lateralisation erscheint bedeutsam, dass im Unterschied zu linkshemisphärischen Läsionen rechtshirnige Schädigungen mit einer höheren Kompensationsfähigkeit in der ipsilateralen Serotoninbindung einhergehen [82, 83].

Bei einer chronischen Poststroke-Depression spielen möglicherweise andere Lokalisationen wie etwa Läsionen in der subkortikalen weißen Substanz, im Thalamus, in den Basalganglien oder im Hirnstamm ebenfalls eine bedeutsame Rolle

[13, 45]. Ein erfolgversprechender Ansatz zur näheren Erfassung der neurobiologischen Bedingungen einer chronischen Poststroke-Depression könnte in der Parallelsetzung zu den Forschungskonzepten der „vaskulären Depression“ bzw. der „small vessel disease“ liegen [84–87].

### Ausmaß der neurologischen Defizite

Weniger in der Akutphase als im Langzeitverlauf scheint das Ausmaß der durch den Schlaganfall ausgelösten neurologischen Defizite für das Depressionsrisiko bedeutsam zu sein [88], wobei hier aber wichtige Interaktionen auch mit anderen Variablen, z. B. der verfügbaren psychosozialen Unterstützung oder Persönlichkeitszügen, anzunehmen sind [69, 70, 73, 89–93].

### Neuroendokrine, autonom-nervöse und inflammatorische Faktoren

Da eine Depression nach Schlaganfall in einem übergeordneten multifaktoriellen Bedingungsmodell sehr viele Aspekte mit der Ätiopathogenese depressiver Störungen sowohl bei kardialen Erkrankungen als auch beim Diabetes mellitus teilt, kann auf entsprechende Übersichten verwiesen werden [16]. Einige bereits vorliegende empirische Studien z. B. zu genetischen Einflüssen [94, 95] oder zu Veränderungen in der sympathisch-parasympathischen Tonusregulierung [66] bestätigen die Nützlichkeit dieser störungsübergreifenden Forschungsstrategie. Von pathogenetischer Relevanz ist zusätzlich, dass eine zerebrale Ischämie insbesondere in der Akutphase von proinflammatorischen Prozessen mit verstärkter Freisetzung von Zytokinen wie IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 oder TNF- $\alpha$  bestimmt wird [96–98]. Proinflammatorische Zytokine führen nicht nur zu einer Aktivierung der HPA-Achse [99, 100]; über eine Interaktion mit der Indolamin-2,3-Dioxygenase, einem zentralen Enzym innerhalb des Kynurenin-Stoffwechsels, wird auch ein verstärkter Abbau von Tryptophan in Richtung der neurotoxisch wirksamen Quinolinsäure angestoßen. Eine parallel reduzierte Synthese von Serotonin infolge einer Tryptophandepletion beschreibt einen zusätzlichen depressiogenen Pfad [101].

### Schlussbemerkung

Die Poststroke-Depression beschreibt beispielhaft eine somatopsychische Störung, die eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Neurologie und Psychiatrie einerseits, von Rehabilitationsmedizin und klinischer Psychologie andererseits erfordert.

### Relevanz für die Praxis

Eine Depression nach Schlaganfällen ist häufig und beeinflusst den weiteren Verlauf negativ. Bedeutsame negative Interaktionen mit dem Grad der körperlichen Behinderung, Einbußen in der kognitiven Leistungsfähigkeit und der somatischen Morbidität und Mortalität sind ebenso zu beachten wie auch ungünstige Effekte auf die Rehabilitation, psychosoziale Integration und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zur optimalen Behandlung der betroffenen Patienten ist ein enger kooperativer Austausch zwischen Neurologen und Psychiatern Voraussetzung.

### Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

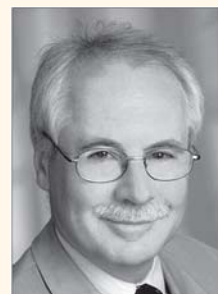
### Literatur:

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 948–54.
- Lee HB, Lipsey JR. Stroke. In: Lyketsos CG, Rabins PV, Lipsey JR, et al (eds). *Psychiatric Aspects of Neurologic Diseases. Practical Approaches to Patient Care*. Oxford University Press, Oxford, 2008; 67–81.
- Kraepelin E. *Psychiatrie*. 8. Aufl. II. Bd. Barth, Leipzig, 1910.
- Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. 12. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.
- Goldstein K. The organism: A holistic approach to biology derived from pathological data in man. American Books, New York, 1939.
- Babinsky J. Contribution to the study of mental disturbance in organic cerebral hemiplegia (anosognosia). *Rev Neurol (Paris)* 1914; 27: 845–8.
- Ironsides R. Disorders of laughter due to brain lesions. *Brain* 1956; 79: 589–609.
- Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36: 2296–301.
- Berg A, Lönnqvist J, Palomäki H, et al. Assessment of depression after stroke. A comparison of different screening instruments. *Stroke* 2009; 40: 523–9.
- Robinson RG, Spalletta G. Poststroke depression: A review. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 341–9.
- Hackett ML, Yapa C, Parag V, et al. Frequency of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36: 1330–40.
- Kouwenhoven SE, Kirkevold M, Engedal K, et al. Depression in acute stroke: Prevalence, dominant symptoms and associated factors. A systematic literature review. *Disabil Rehabil* 2011; 33: 539–56.
- Bogousslavsky J. William Feinberg lecture 2002. Emotions, mood, and behaviour after stroke. *Stroke* 2003; 34: 1046–50.
- Löck J, Delbari A. Management of depression in elderly stroke patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 10: 539–49.
- Ried DL, Huang J, Cameon R, et al. Does prestroke depression impact post-stroke depression and treatment? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 624–33.
- Kapfhammer HP. Psychische Störungen bei somatischen Krankheiten. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 4. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2011; 1319–405.
- Spalletta G, Robinson RG. How should depression be diagnosed in patients with stroke? *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 401–3.
- Fedoroff JP, Starkstein SE, Parikh RM, et al. Are depressive symptoms non-specific in patients with acute stroke? *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1172–6.
- Paradiso S, Ohkubo T, Robinson RG. Are DSM-IV criteria for major depression useful following stroke? The specificity of depressive symptoms for depressed mood over the first two years after stroke. *Int J Psychiatry Med* 1997; 27: 137–57.
- Cumming TB, Churilov L, Skoog I, et al. Little evidence for different phenomenology in poststroke depression. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 424–30.
- De Wit L, Putman K, Baert I, et al. Anxiety and depression in the first six months after stroke. A longitudinal multicentre study. *Disabil Rehabil* 2008; 30: 1858–66.
- Carson AJ, Zeman A, Stone J, et al. *Neurology and neurosurgery*. In: Levenson JE (ed). *Textbook of Psychosomatic Medicine*. 2nd ed. American Psychiatric Publishing, Washington-London, 2011; 759–95.
- Oldenbeuving AW, de Kort PLM, Jansen BPW, et al. Delirium in the acute phase after stroke. Incidence, risk factors, and outcome. *Neurology* 2011; 76: 993–9.
- Bourgeois JA, Hilty DM, Chang CH, et al. Poststroke neuropsychiatric illness: An integrated approach to diagnosis and management. *Curr Treat Opt Neurology* 2004; 6: 403–20.
- Fleminger S. Cerebrovascular disorders. In: David SA, Fleminger S, Kopelman MD, et al (eds). *Lishman's Organic Psychiatry*. 4th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, 2009; 473–542.
- Townend E, Brady M, McLaughlan K. A systematic evaluation of the adaptation of depression diagnostic methods for stroke survivors who have aphasia. *Stroke* 2007; 38: 3076–83.
- Brodaty H, Withall A, Altendorf A, et al. Rates of depression at 3 and 15 months poststroke and their relationship with cognitive decline: The Sydney stroke study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 477–86.
- Jorge RE, Starkstein SE, Robinson RG. Apathy following stroke. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 350–4.
- Hama S, Yamashita H, Yamawaki S, et al. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics* 2011; 11: 68–76.
- Bruggemann L, Annoni JM, Staub F, et al. Chronic posttraumatic stress symptoms after nonsevere stroke. *Neurology* 2006; 66: 513–6.
- Robinson RG, Starkstein SE. Neuropsychiatric aspects of cerebrovascular disorders. In: Yudofsky SC, Hales RE (eds). *Textbook of Neuropsychiatry and Behavioural Neurosciences*. 4th ed. American Psychiatric Publishing, Washington-London, 2008; 705–34.
- Schmid A, Acuff M, Doster K, et al. Post-stroke fear of falling in the hospital setting. *Top Stroke Rehabil* 2009; 16: 357–66.
- Marks IM. Space 'phobia'. A pseudo-agnosic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 387–91.
- Brandt T. Phobic postural vertigo. *Neurology* 1996; 46: 1515–9.
- Carota A, Staub F, Bogousslavsky J. Emotions, behaviours and mood changes in stroke. *Curr Opin Psychiatry* 2002; 15: 57–69.
- Cummings JL, Mega MS. *Neuropsychiatry and behavioural neuroscience*. Oxford University Press, Oxford, 2003.
- Starkstein SE, Jorge RE, Robinson RG. The frequency, clinical correlates, and mechanisms of anosognosia after stroke. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 355–61.
- Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine systems and stress reactivity. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 197–210.

39. Staub F, Bogousslavsky J. Post-stroke depression or fatigue. *Eur Neurol* 2001; 45: 3–5.
40. Lerdal A, Bakken LN, Kouwenhoven SE, et al. Poststroke fatigue – a review. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 928–49.
41. Snaphaan L, van der Werf S, de Leeuw FE. Time course and risk factors of post-stroke fatigue: A prospective cohort study. *Eur J Neurol* 2011; 18: 611–7.
42. Henry JL, Lalloo C, Yashpal K. Central poststroke pain: An abstruse outcome. *Pain Res Manage* 2008; 13: 41–9.
43. Kumar B, Kalita J, Kumar G, et al. Central poststroke pain: A review of patho-physiology and treatment. *Pain Medicine* 2009; 108: 1645–57.
44. Schatzberg AF. Chronic pain and depression. In: Mayer EA, Bushnell MC (eds). *Functional Pain Syndromes: Presentation and Pathophysiology*. IASP Press, Seattle, 2009; 215–26.
45. Robinson RG. The clinical neuropsychiatry of stroke. Cognitive, behavioural, and emotional disorders following vascular brain injury. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2006.
46. Hampel H, Pantel J, Demenz. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 4. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg, 2011; 31–110.
47. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, et al. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 752–9.
48. Robinson RG, Kukoyi O. Stroke. In: Blumenfeld M, Strain JJ (eds). *Psychosomatic Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006; 255–75.
49. Paul SL, Dewey HM, Strum JW, et al. Prevalence of depression and use of antidepressant medication at 5-years poststroke in the north east Melbourne stroke incidence study. *Stroke* 2006; 37: 2854–5.
50. Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: A critical review of literature. *Heart Lung* 2009; 38: 151–62.
51. Schmid AA, Kroenke K, Hendire HC, et al. Poststroke depression and treatment effects on functional outcomes. *Neurology* 2011; 76: 1000–5.
52. Sinyor D, Amato P, Kaloupek P. Poststroke depression: Relationship to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke* 1986; 17: 112–7.
53. Narushima K, Robinson RG. The effect of early versus late antidepressant treatment on physical impairment associated with post-stroke depression. *J Nerv Ment Dis* 2003; 191: 645–52.
54. Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, et al. The impact of poststroke depression on recovery of activities of daily living of two-year follow-up. *Arch Neurol* 1990; 47: 785–9.
55. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, et al. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: Findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 273–9.
56. Robinson RG, Bolla-Wilson K, Kaplan E, et al. Depression influences intellectual impairment in stroke patients. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 541–7.
57. Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: A double-blind treatment trial. *Stroke* 2000; 31: 1482–6.
58. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. Preventing of post-stroke depression: A 12 week double-blind randomized treatment trial with 21 month follow-up. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 296–303.
59. Narushima K, Paradiso S, Moser DJ, et al. Effect of antidepressant therapy on executive function after stroke. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 260–5.
60. Morris PL, Robinson RG, Samuels J. Depression, introversion and mortality following stroke. *Austr NZ J Psychiatry* 1993; 27: 443–9.
61. House A, Knapp P, Bamford J, et al. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001; 32: 696–701.
62. Williams LS, Ghose SS, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1090–5.
63. Townend BS, Whyte S, Desborough T, et al. Longitudinal prevalence and determinants of early mood disorder post-stroke. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 429–34.
64. Mäkilä AM, Mäkilä TH, Korpeläinen JT, et al. Heart rate dynamics predict post-stroke mortality. *Neurology* 2004; 62: 1822–6.
65. Tokgozoglu SL, Batur MK, Topcuoglu MA, et al. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999; 30: 1307–11.
66. Robinson RG, Spalletta G, Jorge RE, et al. Decreased heart rate variability is associated with poststroke depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 867–73.
67. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003; 4: 216–21.
68. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, et al. Mortality and poststroke depression: A placebo controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1823–9.
69. Dafer RM, Rao M, Shareef A, et al. Post-stroke depression. *Top Stroke Rehabil* 2008; 15: 13–21.
70. Mast BT, Vedroly S. Poststroke depression: A biopsychosocial approach. *Curr Psychiatry Rep* 2006; 8: 25–33.
71. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: Epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 253–64.
72. MacClintock Greenberg T. *Psychodynamic perspectives on aging and illness*. Springer, New York, 2009.
73. Johnson JL, Minarik PA, Nytröm KV, et al. Poststroke depression incidence and risk factors: An integrative literature review. *J Neurosurg Nurs* 2006; 38 (Suppl 4): 316–27.
74. Rodin GM, Nolan RP, Katz MR. Depression. In: Levenson JL (ed). *Textbook of psychosomatic medicine*. American Psychiatric Publishing, Washington-London, 2005; 193–217.
75. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neuro-circuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213: 93–118.
76. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: New insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1305–20.
77. Carson AJ, MacHale S, Allen K, et al. Depression after stroke and lesion location: A systematic review. *Lancet* 2000; 356: 122–6.
78. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, et al. Lesion location and poststroke depression systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke* 2004; 35: 794–802.
79. Provinciali L, Paolucci S, Torta R, et al. Depression after first-ever ischemic stroke: The prognostic role of neuroanatomic subtypes in clinical practice. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 592–9.
80. Maletic V, Robinson M, Oakes T, et al. Neurobiology of depression: An integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 2030–40.
81. Mayberg HS. Modulating limbic-cortical circuits in depression: Targets of antidepressant treatments. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002; 7: 255–68.
82. Mayberg H, Parikh R, Morris P, et al. Spontaneous remission of post-stroke depression and temporal changes in cortical S2-serotonin receptors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 80–3.
83. Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF, et al. PET imaging of cortical S2-serotonin receptors after stroke: Lateralization changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 937–43.
84. Chen Y, Chen X, Mok VC, et al. Poststroke depression in patients with small subcortical infarcts. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 256–60.
85. Newberg AR, Davydow DS, Lee HB. Cerebrovascular disease basis of depression: Post-stroke depression and vascular depression. *Int Rev Psychiatry* 2006; 18: 433–41.
86. Santos M, Gold G, Kövari E, et al. Differential impact of lacunes and microvascular lesions on poststroke depression. *Stroke* 2009; 40: 3557–62.
87. Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis: An update. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 99–103.
88. Åström M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients: A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993; 24: 976–82.
89. Gainotti G, Antonucci G, Marra C, et al. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 258–61.
90. Quimet MA, Primeau F, Cole MG. Psychosocial risk factors in poststroke depression: A systematic review. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 819–28.
91. Thomas SA, Lincoln NB. Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006; 45: 49–61.
92. Fiedorowicz JG, Takezawa K, Robinson RG. Risk factors for and correlates of poststroke depression following discontinuation of antidepressants. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 399–405.
93. Wilz G, Barskova T. Predictors of psychological and somatic components of poststroke depression: A longitudinal study. *Top Stroke Rehabil* 2007; 14: 25–40.
94. Kohen R, Cain KC, Mitchell PH, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphisms with poststroke depression. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1296–302.
95. Tenev VT, Robinson RG, Jorge RE. Is family history of depression a risk factor for post-stroke depression? Meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 276–80.
96. Alboni S, Cervia D, Sugama S, et al. Interleukin 18 in the CNS. *J Neuroinflamm* 2010; 7/9: 1–12.
97. Spalletta G, Bossú P, Ciaramella A, et al. The etiology of poststroke depression: A review of the literature and new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 984–91.
98. Yang L, Zhang Z, Sun D, et al. The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression. *Neurol Res* 2010; 32: 340–6.
99. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Neuroscience* 2008; 9: 46–57.
100. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 732–41.
101. Müller N, Schwarz M. Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen. *Nervenarzt* 2007; 78: 1261–73.

### Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

Geboren 1952. Studium der Psychologie, Philosophie und Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Università di Pavia und der Medical School, University of Oxford. Facharzt für Psychiatrie und Neurologie. Zusatzbezeichnungen „Psychotherapie“ und „Psychoanalyse“. Habilitation für das Fach Psychiatrie, Dr. med. habil. Psychoanalytiker (DGPT) an der Akademie für Psychoanalyse und Psychotherapie München. Facharzt für Psychotherapeutische Medizin. Habilitation für das Fach Psychotherapie und Psychosomatik. Seit 2003 Vorstand der Universitätsklinik für Psychiatrie der Karl-Franzens-Universität Graz/ Medizinische Universität Graz.



# Antidepressive Therapie bei depressiven Störungen infolge von Schlaganfällen

P. Hofmann, C. Ebner, H.-P. Kapfhammer

**Kurzfassung:** Die Depression nach einem Schlaganfall ist ein sehr häufiges Phänomen, die Implikationen sind vielfältig. Vor allem die Verschlechterung der Gesamtprognose, aber auch der Rehabilitierbarkeit steht neben persönlichem Leid im Vordergrund. Eine genaue Diagnostik und eine konsequente Therapie sind daher gefragt. Im Vordergrund stehen eindeutig psychopharmakologische Strategien mit Antidepressiva. Hier gibt es eine gute Evidenz vor allem hinsichtlich der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Nicht nur die antidepressive Wirksamkeit ist hier attraktiv, sondern auch die Perspektive, dass mit SSRI-Therapie weitere positive Aspekte (Reduktion schwerer Komplikationen) möglich sind. Es gibt darüber hinaus eindeutige Belege, dass bereits im Vorfeld, also unmittelbar nach dem Schlaganfall, mit einer pharmakoprophylaktischen Therapie begonnen werden

kann, um eine Symptombildung zu verhindern. Wichtig ist vor allem der Aspekt, dass eine antidepressive Therapie in aller Regel auch eine Verbesserung der Kognition bedeutet! Trotz des eindeutig hirnorganischen Bezugs des Krankheitsgeschehens erweist sich eine Kombinationstherapie aus Antidepressiva und psychotherapeutischen Strategien als wirksam. Psychotherapie alleine ist bisher zu wenig untersucht, es gibt aber bereits erste ermutigende Ergebnisse.

**Schlüsselwörter:** Poststroke-Depression, antidepressive Behandlung

**Abstract: Antidepressant Therapy for Depressive Disorders after Stroke.** Post-stroke depression (PSD) has a major impact on the clinical

outcome in the course of stroke. PSD is a widely spread clinical phenomenon seriously affecting patient's health as well as the prognosis of the underlying disease and the chances of rehabilitation. Over the last years, growing evidence has suggested that psychopharmacological strategies are highly effective in treating this condition. In the acute phase, especially serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are well-tolerated and highly effective. The same is true for prophylactic treatment. Interestingly, there seem to be some additional positive effects of antidepressants regarding complications and rehospitalisation rates. To date, the data on psychotherapy are scarce but encouraging. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 262–4.**

**Key words:** post-stroke depression, antidepressants

## ■ Einleitung

Die Depression nach einem Schlaganfall ist ein allseits bekanntes Phänomen, das ca. 1/5 der Schlaganfallpatienten im klinischen Vollbild betrifft. Diese Begleiterkrankung, früher war auch von „Begleitdepression“ die Rede, hat zahlreiche hochrelevante Implikationen, was die Prognose anlangt. So finden sich beim depressiven Patienten nach Schlaganfall deutlich ausgeprägtere Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen, sowohl in der Gesamtperformance als auch in speziellen Teilleistungsstörungen [1]. Es ist daher davon auszugehen, dass es hier in der Kombination aus Schlaganfall und Depression zu überadditiven Phänomenen kommt, was schließlich dazu führt, dass diese Patientengruppe besonders gefährdet ist, häufiger stationär aufgenommen zu werden bzw. generell häufiger ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Das Suizidrisiko ist deutlich erhöht und darüber hinaus ist es erheblich schwieriger, mit diesen Patienten von pflegerischer Seite her umzugehen. Diese überadditiven Effekte führen dazu, dass die Sterblichkeit nicht nur unmittelbar, sondern auch in der Langzeitperspektive erhöht ist [2–8].

Es ist daher sehr wichtig, nicht nur die Depression sachgerecht zu diagnostizieren, sondern vor allem auch eine konsequente Therapie einzuleiten. In diesem Zusammenhang drängt sich natürlich primär die Behandlung mittels Antidepressiva auf. Es kommen aber auch andere, nicht-pharma-

kologische Therapiestrategien bis hin zur Elektrokonvulsionstherapie infrage. Tatsache ist aber, dass bisher leider der Großteil der Patienten keine entsprechende Behandlung erfährt [6, 9]. Hier bedarf es in der Kollegenschaft großer Überzeugungsarbeit, damit sich die Grundeinstellung diesbezüglich ändert.

## ■ Psychopharmakologische Behandlungsstrategie

### Akuttherapien mit Antidepressiva

Eine der wesentlichen methodischen Herausforderungen in der psychopharmakologischen Forschung auf diesem Gebiet ist die Vielfältigkeit der Problemstellungen. Das Problem beginnt mit der Diagnostik der Depression und reicht bis zur Anwendung standardisierter Wirksamkeitsmessparameter. Fragen beispielsweise, zu welchem Zeitpunkt die Betroffenen nach dem Schlaganfall in die Studie aufgenommen werden, oder aber wie lange die Behandlungsdauer mit Medikamenten sein sollte, sind in empirischen Studien bisher nicht klar beantwortet worden. Deshalb ist auch das vorliegende Studienmaterial sehr heterogen und übergreifende Analysen sind nur schwer möglich. In einem Cochrane-Review [10] konnten letztlich 7 kontrollierte Antidepressivastudien analysiert werden, dabei kamen unter anderem SSRI und trizyklische Antidepressiva, aber auch Trazodon, zur Anwendung. Eindeutige Therapieeffekte aufseiten der Verum-Substanzen im Vergleich zu Placebo konnten nicht gefunden werden. In einer weiteren Untersuchung, die ca. doppelt so viele Patienten beinhaltete [11], konnte bei > 1300 Patienten in kontrollierten Studien eine Wirksamkeitsquote von 65 % für die Verum-Substanzen und 44 % für Placebo gefunden werden.

Doppelblinde und placebokontrollierte Studien zur psychopharmakologischen Intervention bei Poststroke-Depression

Eingelangt am 16. Mai 2011; angenommen nach Revision am 10. Juni 2011; Pre-Publishing Online am 26. Juli 2011

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz

**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Peter Hofmann, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 31; E-Mail: p.hofmann@medunigraz.at

liegen etwas zahlreicher vor. Mit Erfolg wurden Nortriptylin [12, 13], Trazodon [14], Citalopram [15], Fluoxetin [16, 17], Fluoxetin und Nortriptylin [18], Reboxetin [19] und Methylphenidat [20] gegenüber Placebo erprobt. Ermutigende Ergebnisse stammen auch aus doppelblinden, aber nicht placebokontrollierten Studien mit Desipramin, Trazodon und Fluoxetin [21] sowie Imipramin, Mianserin und Desipramin [22]. Auch für Nefiracetam liegen günstige Resultate aus einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie vor [23]. Unter Nefiracetam-Therapie besserte sich vor allem auch der Schweregrad der Apathie nach dem Schlaganfall [24].

In einem Cochrane-Review wurden die Ergebnisse dieser psychopharmakologischen Interventionsstudien als wichtige Hinweise einer antidepressiven Wirksamkeit der eingesetzten Präparate bei der Poststroke-Depression gewertet, aber noch viele methodische Mängel in den Studiendesigns aufgeführt [25]. Der derzeitige Evidenzgrad kann mit Ib angegeben werden.

### Kombinationstherapien

In einer randomisierten und kontrollierten Präventionsstrategie verhinderten sowohl eine Problemlösungstherapie als auch Escitalopram gegenüber Placebo statistisch signifikant stärker das Auftreten von Depressionen bei initial nach einem Schlaganfall noch nicht-depressiven Patienten [26]. In einer jüngeren, randomisierten kontrollierten Studie („randomized controlled trial“ [RCT]) erzielten kurzfristige kognitiv-behaviorale Interventionen mit einer antidepressiven Medikation gegenüber einer üblichen ärztlichen Behandlung mit antidepressiver Medikation eine statistisch abgesicherte Überlegenheit in der kurz- und langfristigen Reduktion von depressiven Symptomen [27].

### Prophylaxe

Im Überblick war die Datenlage vor wenigen Jahren noch sehr widersprüchlich und generell eine eindeutige Wirksamkeit nicht ableitbar [28]. Zwischenzeitlich ist die Evidenzlage jedoch eindeutig besser.

Einen erfolgversprechenden Ansatz, der Depression nach Schlaganfall im Sinne einer Prophylaxe zu begegnen, zeigt die Untersuchung von Rasmussen et al. [29] mit teils ermutigenden Ergebnissen zu Sertralin auf. In dieser Studie war bemerkenswert, dass Sertralin neben der prophylaktischen Wirksamkeit auch eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Risiken und Rehospitalisierungen bewirkte.

Auch Narushima et al. konnten die prophylaktische Wirksamkeit von Sertralin nach einem akuten Schlaganfall im Sinne einer signifikanten Reduktion einer Poststroke-Depression nach 3 Monaten [30] aufzeigen. Für Escitalopram gibt es gleichlautende Daten nach einem Jahr [31]. Escitalopram förderte die kognitive Erholung nach einem Schlaganfall [26]. In einer anderen placebokontrollierten Studie mit Sertralin erwies sich dieser prophylaktische Ansatz mittels 50 mg Sertralin für einen Zeitraum von 6 Monaten nach einem Schlaganfall allerdings als nicht erfolgreich [32]. Bezüglich Mianserin gibt es in dieser Hinsicht eine negative Studie [33].

In einer placebokontrollierten Studie über 12 Wochen senkten Fluoxetin und Nortriptylin gegenüber Placebo sowohl bei den depressiven als auch bei den nicht-depressiven Schlaganfallpatienten die Mortalitätsrate signifikant. Dieser Effekt war auch noch in einer 9-Jahres-Follow-up-Untersuchung nachweisbar [34].

### ■ Psychotherapie

Hinsichtlich psychotherapeutischer Verfahren war bis vor Kurzem die Datenlage nicht nur dürtig, auch die Ergebnisse waren ernüchternd, wonach es keinen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis gab [9]. Zwischenzeitlich wird in einem systematischen Cochrane-Review die dünne Datenlage zwar nach wie vor hervorgehoben, aber es werden doch eindeutig positive Effekte kognitiv-verhaltenstherapeutischer Ansätze auf die Stimmungslage festgestellt [25]. Der Evidenzgrad wird mit Ib angegeben.

### ■ Diskussion

Die Interpretation der bisherigen Datenevidenz ist aufgrund folgender Aspekte nur eingeschränkt möglich: (1) unterschiedlicher Zeitpunkt der Aufnahme von Patienten in die Studie nach dem Schlaganfall, (2) heterogene Ausschlusskriterien, (3) Rekrutierung sowohl aus Akut- als auch aus Rehabilitationseinrichtungen, (4) divergierende Diagnosekriterien der Depression, (5) unterschiedliche Wirksamkeitsparameter, (6) unterschiedliche Dauer der Pharmakotherapie und (7) variierende Zieldefinitionen [35]. Neben dieser teils akademischen Diskussion sollte das Pragmatische in der Therapie im Vordergrund stehen. So kann man durchaus empfehlen, dass die Therapie möglichst lange andauern sollte, denn es zeigte sich, dass eine Remission umso eher erreicht wurde, je länger die Therapie dauerte. Die Depression nach Schlaganfall ist ein sehr häufiges und klinisch hochrelevantes Phänomen, das der klinischen Aufmerksamkeit und Therapie bedarf. Eine akkurate Diagnostik ist hierfür unerlässlich. Trotz der teils widersprüchlichen Datenlage kann aus klinischer Sicht eine Empfehlung für eine gezielte, pharmakologische antidepressive Therapie ausgesprochen werden, da sich vor allem auch in der Langzeitperspektive positive Effekte der Antidepressivabehandlung hinsichtlich Mortalität [36] finden.

Klinisch relevant ist, dass eine konsequente antidepressive Medikation nicht nur zu einer Reduktion der depressiven Beschwerden führt, sondern auch eine Erholung der kognitiven Leistungen fördert [13, 37, 38].

### ■ Relevanz für die Praxis

Die derzeitige Studienlage zur Therapie der Poststroke-Depression ist durch Heterogenität gekennzeichnet. Für den Patienten ist aus klinischer Sicht als erster Schritt eine akkurate Diagnostik von entscheidender Bedeutung, woran sich die Empfehlung zu einer gezielten Pharmakotherapie anschließt, die neben langfristigen positiven Effekten hinsichtlich der Mortalität auch die Erholung der kognitiven Leistungsfähigkeit fördert.

## ■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt Vorträge für und Kooperationen mit GSK, BMS, Pfizer, Janssen-Cilag, CSC, Lannacher, Ratiopharm und Merz an.

### Literatur:

1. Bolla-Wilson K, Robinson RG, Starkstein SE, et al. Lateralization of dementia of depression in stroke patients. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 627–34.
2. Jia H, Damush TM, Qin H, et al. The impact of post-stroke depression on healthcare use by veterans with acute stroke. *Stroke* 2006; 37: 2796–801.
3. Andersen G, Vestergaard K, Ingemann-Nielsen M, et al. Risk factors for post-stroke depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 193–8.
4. Stenager EN, Madsen C, Stenager E, et al. Suicide in patients with stroke: epidemiological study (see comment). *BMJ* 1998; 316: 1206.
5. Wade DT, Legh-Smith J, Hewer RA. Depressed mood after stroke. A community study of its frequency. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 200–5.
6. House A, Dennis M, Hawton K, et al. Methods of identifying mood disorders in stroke patients: experience in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Age Ageing* 1989; 18: 371–9.
7. Morris PL, Robinson RG, Andrezejewski P, et al. Association of depression with 10-year post-stroke mortality. *Stroke* 1993; 150: 124–9.
8. Robinson RG, Spalletta G, Jorge RE, et al. Decreased heart rate variability is associated with poststroke depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 867–73.
9. Ebrahim S, Barer D, Nouri F. Affective illness after stroke. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 52–6.
10. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD003437.
11. Chen Y, Guo JJ, Zhan S, et al. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2115–22.
12. Lipsey JR, Robinson RG, Pearson GD. Nortriptyline treatment of post-stroke depression. *Lancet* 1984; 1: 297–300.
13. Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after post-stroke depression: A double-blind treatment trial. *Stroke* 2000; 31: 1482–6.
14. Reding MJ, Orto LA, Winter SW. Antidepressant therapy after stroke. *Arch Neurol* 1986; 43: 763–5.
15. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25: 1099–104.
16. Wiart L, Petit H, Joseph PA. Fluoxetine in early poststroke depression: A double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000; 31: 1829–32.
17. Frühwald S, Gatterbauer E, Rehak P, et al. Early fluoxetine treatment of poststroke depression. A three-month double-blind, placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurology* 2003; 250: 1432–9.
18. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 351–9.
19. Rampello L, Alvano A, Chiechio S. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by retarded post-stroke depression. *Arch Gerontol Geriatrics* 2005; 40: 275–85.
20. Grade C, Redford B, Chrostowski J. Methylphenidate in early poststroke recovery: A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehab* 1998; 79: 1047–50.
21. Miyai I, Reding MJ. Effects of antidepressants on functional recovery following stroke: A double-blind study. *Neurorehabil Neural Repair* 1998; 12: 5–13.
22. Lauritzen L, Bendsen BB, Vilmar TJ. Post-stroke depression: Combined treatment with imipramine or desipramine and mianserin. A controlled clinical study. *Psychopharmacology* 1994; 114: 119–22.
23. Robinson RG, Jorge RE, Clarence-Smith K. Double-blind randomized treatment of poststroke depression using nefiracetam. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 178–84.
24. Robinson RG, Jorge RE, Clarence-Smith K, et al. Double-blind treatment of apathy in patients with poststroke depression using nefiracetam. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21: 144–51.
25. Hackett ML, Anderson CS, House AO, et al. Interventions for preventing depression after stroke (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD003689.
26. Jorge RE, Acion L, Moser D, et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 187–96.
27. Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ, et al. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant: living well with stroke: randomized, controlled trial. *Stroke* 2009; 40: 3073–8.
28. Anderson CS, Hackett ML, House A. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD003689.
29. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003; 44: 216–21.
30. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. Preventing of post-stroke depression: A 12 week double-blind randomized treatment trial with 21 month follow-up. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 296–303.
31. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 2391–400.
32. Almeida OP, Waterreus A, Hankey GJ. Preventing depression after stroke: Results from a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1104–9.
33. Palomäki H, Kaste M, Berg A, et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 490–4.
34. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, et al. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1823–9.
35. Starkstein SE, Mizrahi R, Power BD. Antidepressant therapy in post-stroke depression. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1291–8.
36. House A, Knapp P, Bamford J, et al. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001; 32: 696–701.
37. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. A reappraisal of post-stroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 422–30.
38. Narushima K, Paradiso S, Moser DJ, et al. Effect of antidepressant therapy on executive function after stroke. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 260–5.

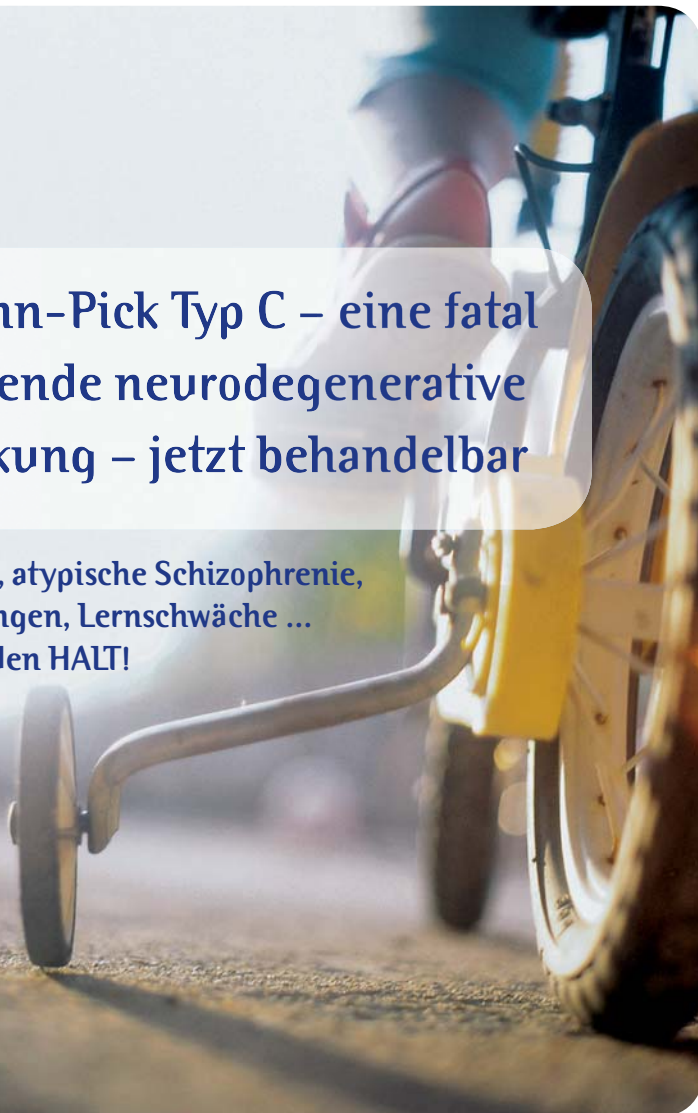
### Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Peter Hofmann

Geboren 1961. Medizinstudium an der Universität Wien (Schwerpunkt Psychopharmakologie), 1987 Promotion, dann Ausbildung zum Facharzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik Wien. Seit 1990 in Graz an der Universitätsklinik für Psychiatrie tätig, seit 1993 Facharzt für Psychiatrie und Neurologie, 1996 Verleihung der *Venia docendi* für Psychiatrie. Seit 1997 Gerichtspsychiater.



## Niemann-Pick Typ C – eine fatal verlaufende neurodegenerative Erkrankung – jetzt behandelbar

Depression, atypische Schizophrenie, Gangstörungen, Lernschwäche ...  
geben SIE den HALT!



Zavesca® ist indiziert für die Behandlung progressiver neurologischer Manifestationen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C.

Informieren Sie sich unter  
[www.npc-info.com](http://www.npc-info.com)  
[www.actelion-npc-webcast.com](http://www.actelion-npc-webcast.com)

oder fordern Sie Informationsmaterial an:  
[renate.pachatz-schwarz@actelion.com](mailto:renate.pachatz-schwarz@actelion.com)

### Fachkurzinformation Zavesca®

**Bezeichnung des Arzneimittels:** Zavesca® 100 mg Hartkapseln.

**Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: Jede Kapsel enthält 100 mg Miglustat. Sonstige Bestandteile: Kapselinhalt: Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon K30, Magnesiumstearat. Kapselhülle: Gelatine, Wasser, Titandioxid (E171). Drucktinte: Enthält Eisen(II, III)-oxid (E172), Schellack. **ATC-Code:** A16AX06.

**Anwendungsgebiete:** Zavesca® ist indiziert für die orale Behandlung der leichten bis mittelschweren Form der Gaucher-Krankheit des Typs 1 bei erwachsenen Patienten. Zavesca® darf nur zur Behandlung von Patienten verwendet werden, für die eine Enzymsubstitutionstherapie nicht in Frage kommt. Zavesca® ist indiziert für die Behandlung progressiver neurologischer Manifestationen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig.

**Zulassungsinhaber:** Actelion Registration Ltd., BSI Building 13th Floor, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, United Kingdom. Vertrieb in Österreich: Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Saturn Tower, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien. **Stand der Information:** Juni 2010. **Alle weiteren Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

# Diagnostik proximaler Läsionen des Plexus brachialis: Eine Übersicht

D. Claus

**Kurzfassung:** Die funktionelle Anatomie des Plexus brachialis wird beschrieben. Daraus leiten sich klinische und neurophysiologische Untersuchungen bei Schäden des Plexus sowie einzelner Armnerven ab. Auf die distalen Nervenläsionen wird nicht eingegangen.

**Schlüsselwörter:** Plexus brachialis, Nerven-

wurzelläsionen, „Thoracic-outlet“-Syndrom, Engpass-Syndrom

**Abstract: Diagnosis and Differential Diagnosis of Proximal Lesions of the Brachial Plexus: A Survey.** This article describes the anatomy of the brachial plexus. Furthermore, the

clinic and neurophysiology of brachial plexus lesions are discussed. Distal lesions of brachial nerves are not mentioned. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 266–70.**

**Key words:** brachial plexus, spinal root lesions, thoracic outlet syndrome, entrapment neuropathies

## ■ Anatomie des Plexus brachialis

Das Armnervengeflecht geht aus den spinalen Wurzeln C5–Th1 hervor und bildet 3 Primärstränge (Trunci) (Tab. 1). Jeder Truncus gliedert sich auf der Höhe der Clavicula in einen vorderen und einen hinteren Ast (Abb. 1). Aus den Trunci werden auf der Höhe der Arteria axillaris die Faszikel (Sekundärstränge) gebildet. Aus den Faszikeln entspringen die peripheren Nerven:

- Dem lateralen Faszikel entspringen die Nerven Musculo-cutaneus, Medianusanteile (sensibel, proximale medianus-versorgte Muskeln),
- dem dorsalen Faszikel der Radialis, Axillaris, Subscapularis, Thoracodorsalis, und aus
- dem medialen Faszikel gehen der mediane Medianusanteil (motorisch, intrinsische Handmuskeln), Ulnaris, N. cut. brachii medialis sowie der N. cut. antebrachii med. hervor.

Bereits unmittelbar nach dem Verlassen der Foramina intervertebralia zweigen aus dem Armnervengeflecht schon einige Nerven ab, deren Schädigung auf einen weit proximal gelegenen Läsionsort deutet:

1. Zu den Scaleni und zum Longus colli (C5–C8)
2. Nervus thoracicus longus (C5–C7)
3. Anteile des Phrenicus (C5)
4. Nervus dorsalis scapulae (C5)

## ■ Neurophysiologische Diagnostik bei Nervenwurzelläsionen

In Tabelle 2 werden die neurophysiologischen Untersuchungen bei radikulären Schädigungen aufgelistet.

## ■ Klinik der Plexusläsionen

### Obere Plexusparese [1]

Oberer Primärstrang/C5–C6: Betroffen sind die Schultermuskulatur, Biceps brachii und Handextensoren. Auf eine

**Tabelle 1:** Plexus brachialis: Gliederung der Primär- und Sekundärstränge

|                             |                                                                                                                         |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oberer Primärstrang C5–C6   | Supra-Infraspin., Teres m. m., Bizeps, Brachiorad., Handextensoren<br>Sensibel: C5–C6, Bizepssehnenreflex negativ       |
| Mittlerer Primärstrang C7   | Trizeps, Hand-Fingerextensoren, Daumenbeuger<br>Pect. major<br>Sensibel: C7<br>Trizepssehnenreflex negativ              |
| Unterer Primärstrang C8–Th1 | Fingerbeuger, alle intrinsischen Handmuskeln (Triceps br. intakt)<br>Sensibel: C8–Th1<br>Horner-Syndrom                 |
| Dorsaler Faszikel C5–Th1    | Schulter, alle Strecker am Unterarm<br>Trizepssehnenreflex negativ<br>„Axillaris- u. Radialisparese“                    |
| Lateraler Faszikel C5–C7    | Bizeps, Fingerbeuger (Daumenballen intakt)<br>Bizepssehnenreflex negativ<br>„Musculocutaneus- und obere Medianusparese“ |
| Medialer Faszikel C8–Th1    | Beuger am Unterarm, alle Handmuskeln<br>„Ulnaris- u. Medianusparese“                                                    |

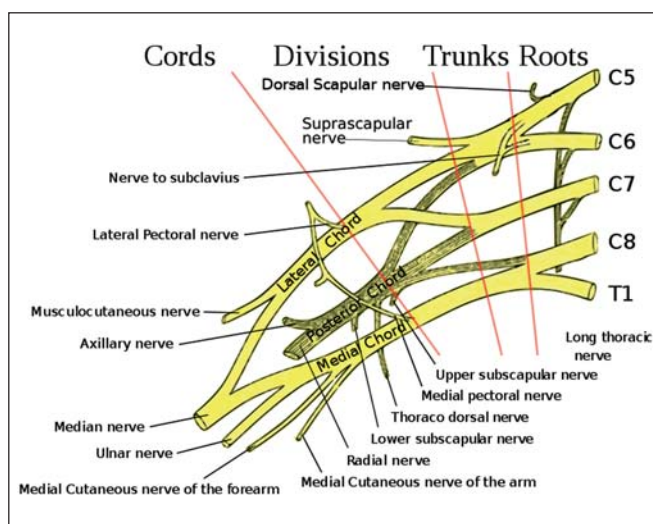


**Abbildung 1:** Anatomie des Plexus brachialis mit den Primär- und Sekundärsträngen. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie, Public Domain.

Eingelangt am 12. November 2009; angenommen am 29. November 2009; Pre-Publishing Online am 4. Februar 2010

Aus der Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Klinikum Darmstadt  
**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Detlef Claus, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Klinikum Darmstadt, D-64297 Darmstadt, Heidelberger Landstraße 379; E-Mail d.claus@t-online.de

**Tabelle 2:** Neurophysiologische Untersuchungen radikulärer Schädigungen

|                          | <b>C5</b>                                                                     | <b>C6</b>                                                                                                                                                                                    | <b>C7</b>                                                                   | <b>C8</b>                                                                                                                           | <b>Th1</b>                                                       |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Zuständig für            | Schultergürtelmuskulatur                                                      | Ellbogenbeugung, Bizepssehnenreflex, Sensibilität der Finger 1 und 2                                                                                                                         | Ellbogenstreckung, Trizepssehnenreflex, Sensibilität des 3. Fingers         | Kraft in den langen Fingerstreckern und Beugern, sensible Finger 4 und 5                                                            | Funktion von Hypothenar- und Thenarmuskeln                       |
| Sensible Nervenleitung   | –                                                                             | N. cut. antebrachii lateralis und N. medianus nach Daumenreiz. (Die sensible NLG nach Ableitung/Reiz an Fingern 2 und 3 ist unzuverlässig. Die sens. Radialis-NLG läuft nur in 60 % über C6) | Medianus nach Reiz/Ableitung an den Fingern 2 und 3 (läuft in 80 % über C7) | Sensible Ulnaris-NLG (läuft in 100 % über C8), Stimulation/Ableitung an Finger 5 oder Untersuchung des Ramus dorsalis nervi ulnaris | N. cutaneus antebrachii medialis (in 100 % über Th1)             |
| Motorische Nervenleitung | Biceps brachii und Deltoideus (hier zählen die Amplituden im Seitenvergleich) | Motorische Überleitung zum Biceps brachii und zum Deltoideus (Amplituden im Seitenvergleich)                                                                                                 | Nervus radialis zum M. extensor digitorum communis                          | Nervus ulnaris und – weniger zuverlässig – Medianus-NLG                                                                             | Motorische Medianus-NLG, und – weniger zuverlässig – Ulnaris-NLG |
| Elektromyographie (EMG)  | z. B. Rhomboidei, Spinati, Deltoideus                                         | Myotommuskeln, Biceps brachii, Brachioradialis                                                                                                                                               | Myotommuskeln, Trizeps, Anconaeus, Pronator teres, Flexor carpi radialis    | Myotommuskeln, ulnarisversorgte Muskeln, Extensor indicis, Thenarmuskulatur                                                         | Abd. poll. brev. und der Muskulatur des Hypothenar               |
| Sonstiges                | –                                                                             | –                                                                                                                                                                                            | –                                                                           | –                                                                                                                                   | Th1 ist beim TOS oft betroffen                                   |

NLG: Nervenleitgeschwindigkeit; TOS: Thoracic Outlet Syndrome

Zwerchfellparese achten! Wegen des proximalen Abgangs der versorgenden Nerven sind Serratus und Rhomboidei von der Parese verschont. Die sensiblen Störungen betreffen das Dermatom C5–C6, der Bizepssehnenreflex (BSR) ist erloschen. Die obere Plexusparese ist meist weniger schwer als die untere Plexusparese, denn die betroffenen proximalen Muskeln reinnervieren besser.

### Mittlere Plexusparese

Mittlerer Primärstrang/C6–C7: Betroffen sind der Triceps brachii, Hand- und Fingerstrecker, Daumenbeuger, Pectoralis major (der Brachioradialis bleibt intakt), Sensibilitätsstörungen finden sich im Dermatom C6–C7, der Trizepssehnenreflex (TSR) ist negativ.

### Untere Plexusparese [2]

Unterer Primärstrang/C8–Th1 (Augusta Dejerine-Klumpke [1859–1927]): Betroffen sind der Daumenballen und andere intrinsische Handmuskeln (Triceps br. und Extensoren bleiben aber intakt). Oft findet sich ein Horner-Syndrom. Die Reinnervation der distalen Muskeln ist schlechter, denn die Entfernung von der Läsion bis zum Muskel ist zu lang. Öfter sind auch präganglionäre Anteile mitbetroffen, deshalb schlechtere Prognose als bei einer oberen Plexusparese.

#### Merke

- Primärstrangläsionen sind schwerer von Wurzelschäden zu unterscheiden als von Sekundärstrangläsionen.
- Sekundärstrangläsionen sind schwerer von Läsionen einzelner Nerven zu differenzieren als von Primärstrangläsionen.

## ■ Neurophysiologische Untersuchungen des Plexus brachialis

Die neurophysiologischen Untersuchungen des Plexus brachialis sind in Tabelle 3 dargestellt.

## ■ Neurophysiologische Untersuchung einzelner Nerven des Plexus brachialis

Die wichtigsten Nerven werden nachfolgend stichwortartig aufgezählt.

### Nervus musculocutaneus

C5–C7; er entspringt aus dem lateralen Faszikel, sensible und motorische Leitungsuntersuchungen sind gut durchführbar. Er versorgt die Muskeln Biceps brachii, Coracobrachialis und Brachialis. Sein Endast ist der N. cutaneus antebrachii lateralis, dessen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) gut untersucht werden kann, diagnostisch wertvoll bei Schäden des lateralen Faszikels, oberen Truncus und von C6.

### Nervus thoracodorsalis

C6–C8; er entspringt aus dem dorsalen Faszikel und versorgt die Muskeln Latissimus dorsi und Teres major (Innenrotation und Adduktion in der Schulter).

### Nervus subscapularis

C5–C7; er geht aus dem dorsalen Faszikel hervor. Der Zielmuskel M. subscapularis bewirkt die Innenrotation der Schulter.

### Nervus axillaris

C5–C6; er entspringt dem dorsalen Faszikel. Faserverlauf von C5 nach C6, über Truncus superior, Fasciculus dorsalis,

**Tabelle 3:** Neurophysiologische Untersuchungen des Plexus brachialis

|                                                           | <b>Sensible Nervenleitung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Motorische Nervenleitung</b>                                                                            | <b>Elektromyographie</b>                                                                                                                                 | <b>Weiteres</b>                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Oberer Primärstrang</b><br>(Truncus superior, C5–C6)   | Nervus cutaneus antebrachii lateralis; des Medianus nach Daumenreiz (Reiz/Ableitung der Finger 2 und 3 ist unspezifisch), auch die sensible Radialis-NLG kann nützlich sein                                                                                                                                                                                                                                                   | Motorische Überleitung zum Biceps brachii (N. musculocutaneus) Deltoideus (N. axillaris)                   | Muskeln der C5-, C6-Myotome, mit Ausnahme (!) der weiter proximal versorgten Rhomboidei und Serratus anterior                                            | –                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Mittlerer Primärstrang</b><br>(Truncus medialis, C7)   | Alle Untersuchungen wie bei der C7-Schädigung (siehe oben) mit Ausnahme des weiter proximal versorgten Serratus anterior                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                            |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Unterer Primärstrang</b><br>(Truncus inferior, C8–Th1) | Sensible NLG von N. cutaneus antebrachii medialis und Ulnaris (Ramus dorsalis)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Motorische NLG der Nerven Ulnaris und Medianus sowie auch die Radialis-NLG zum Extensor digitorum communis | Myotommuskeln                                                                                                                                            | Wenn radialisversorgte C8-Muskeln betroffen sind (EDC), kann eine Läsion des Truncus inferior von einer des Fasciculus medialis abgegrenzt werden. Außerdem würde dadurch zwischen einer C8- und einer Th1-Läsion unterschieden.                      |
| <b>Fasciculus lateralis</b>                               | Sensible NLG des N. cutaneus antebrachii lateralis (Endast des N. musculocutaneus) sowie nach Reizung/Ableitung der Finger 1 oder 2 (Medianus) laufen immer durch den lateralen Faszikel; Fasern nach Reizung des 3. Fingers nur in 87 %                                                                                                                                                                                      | Motorische Überleitung im Musculocutaneus zum Biceps brachii                                               | EMG der Muskeln des C5-, C6-, C7-Myotoms, die vom N. musculocutaneus (Bic. brachii, Brachialis) und Medianus (Pronator teres) innerviert werden          | –                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Fasciculus dorsalis</b>                                | Aus ihm entspringen: Nervus radialis, Nervus axillaris, Nervus thoracodorsalis, Nervus subscapularis. Die Beteiligung von Latissimus dorsi und Teres major (Thoracodorsalis) mit einer Parese von Innenrotation und Adduktion in der Schulter sowie des Teres minor (Außenrotation in der Schulter) und Deltoideus (Axillaris, Abduktion) unterscheidet eine proximale Radialisläsion von derjenigen des Fasciculus dorsalis. |                                                                                                            |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Fasciculus medialis</b>                                | Sensible NLG des N. ulnaris (Ramus dorsalis), N. cutaneus antebrachii medialis (geht aus Fasc. med. hervor)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Motorische NLG von Medianus und Ulnaris                                                                    | EMG der medianus- und ulnarisversorgten Muskeln. Dabei sind die radialisversorgten C8-Muskeln (Ext. poll. brev., Ext. ind. proprius) nicht mit betroffen | Ist die Fortsetzung des Truncus inferior ohne dessen Radialisanteil. Das normale Radialis-MEP zum Extensor digitorum communis (im Seitenvergleich) schließt eine Läsion des Truncus inferior nicht aus, aber eine Schädigung des Fasciculus dorsalis. |

EDC: Extensor digitorum communis; EMG: Elektromyographie; MEP: Motorisch evoziertes Potenzial; NLG: Nervenleitgeschwindigkeit

N. axillaris, zu den Muskeln Deltoideus, Teres minor (Abduktion und Außenrotation in der Schulter).

### Nervus radialis

C5–C8; er geht aus dem dorsalen Faszikel hervor. Die sensiblen Fasern verlaufen nur über C6 und C7. Die C6-Fasern laufen über den Truncus superior, die C7-Fasern folgen dem Truncus medius. Alle motorischen Fasern laufen zwar über den Fasciculus dorsalis, aber über verschiedene Trunci (!). Motorische Fasern von Brachioradialis, EDC und Ext. carpi rad. laufen über C5–C7, Truncus superior und medius, dorsalen Faszikel, N. radialis, proximalen Anteil des N. interos. posterior. Die Funktion des Ext. ind. reflektiert die Intaktheit der Wurzeln C7 und C8, des Truncus medius und inferior, Fasciculus dorsalis, N. radialis und N. interos. posterior.

#### Lokale Schädigung des Nervs

In der Axilla zwischen M. latissimus dorsi, Triceps br. und Teres major. Krükenlähmung (M. triceps br. und sens. N. cut. brachii post. betroffen).

Im Sulcus radialis (= spiralis) dem Femurschaft anliegend, zwischen medialem und lateralem Trizepskopf: Parkbanklähmung, Parese bei Femurschaftfraktur, Fallhand mit Sensibilitätsstörung im Gebiet des Ramus superficialis, meist sind Brachioradialis und Ext. carpi rad. mitbetroffen.

Am Durchtritt durch das Septum intermusculare laterale und im Radialstunnel (hier ist der Ext. carpi rad. mitbetroffen) nicht sicher vom Supinatorlogensyndrom abzugrenzen.

### Supinatorlogensyndrom

Unter der Arkade von Frohse. Fallhand ohne Sensibilitätsausfälle (Parese von Extensor digitorum communis (EDC), Ext. carpi uln., Abd. poll. long., Daumenstrecker, Ext. indicis). Keine Parese von Brachioradialis, Supinator und Ext. carpi rad. long. und brev.

Distale Schädigung des R. superficialis: Handschellenlähmung, Cheiralgia paraesthetica.

## Nervus medianus

C5–Th1; die sensiblen Fasern führen durch die Wurzeln C5–C8. Motorische Fasern kommen aus C6–Th1. Der Nerv entspringt aus dem medialen und lateralen Faszikel. Die sensorischen Fasern laufen überwiegend durch den lateralen Faszikel, während die motorischen Fasern durch den medialen Faszikel laufen (die Fasern für den Flexor carpi rad. und Pronator teres aber durch den lateralen Faszikel). Sensible Fasern von Daumen laufen durch den Fasciculus lateralis, Truncus superior und die Wurzel C6. Vom Zeigefinger läuft die sensible Versorgung über den Fasciculus lateralis, Truncus superior oder medius, C6 (20 %) und C7 (80 %). Die sensorische Leitung vom Mittelfinger läuft über C6 (8 %), C7 (79 %) oder C8 (13 %) und kann den medialen (13 %) oder lateralen (87 %) Faszikel durchlaufen, sowie durch jeden der 3 Primärstränge führen. Bei der klinischen Funktionsprüfung des Abductor pollicis brevis (APB) wird die Intaktheit motorischer Fasern untersucht, die durch C8–Th1, Truncus inferior, medialen Faszikel und Medianus verlaufen. Die motorischen Fasern zu den Muskeln Flexor carpi rad. und Pronator teres laufen durch den Fasciculus lateralis, diejenigen zum Abductor pollicis brevis aber durch den Fasciculus medialis (Differenzialdiagnose [DD]: faszikuläre Läsionen).

### Lokale Schädigung

Mögliche Engpässe sind proximal des Epicondylus medialis der Canalis supracondylaris und das Ligament von Struthers (Ligamentum supracondyloepicondyliticum), Lacertus fibrosus. Druckschädigung am distalen Oberarm (Canalis brachialis) als „paralyse des amants“. Dabei ist der M. pronator teres mit betroffen (Pareseprüfung bei gestrecktem Ellenbogen). Außerdem Parese der weiter distalen Muskeln und Sensibilitätsausfall. Schmerzverstärkung bei Ellbeugung und Pronation, lokaler Leitungsblock, hilfreich ist die Bildgebung mit Ultraschall oder die MR-Bildgebung.

## Pronator-teres-Syndrom

Zwischen oberflächlichem und tiefem Kopf des M. pronator teres bzw. am sehnigen Ursprung des Pronator teres oder des M. fl. dig. superfic. (Arkade des M. flexor dig. superfic.), außerdem akzessorischer Kopf des Fl. poll. long. (Gantzer-scher Muskel). Belastungsabhängige (im Gegensatz zum Karpaltunnelsyndrom [KTS]!) Schmerzen im volaren Vorderarm. Pronator teres druckschmerzhaft, eventuell Hoffmann-Tinel-Zeichen positiv. Es kann zu Sensibilitätsstörungen in den Medianusarealen der Hand (inkl. Ramus palmaris) und zur Parese der Thenarmuskulatur kommen (im Gegensatz zum Interosseus-anterior-Syndrom). Parese der Muskeln Flex. dig. prof. (radial), Fl. poll. long., Pronator quadr., aber nicht der Muskeln Flex. dig. superfic., Flex. carpi rad. und Palm. long.

## Interosseus-anterior-Syndrom (Kiloh Nevin)

Der R. interosseus ant. zweigt 5–8 cm distal des Epicondylus lateralis und distal vom M. pronator teres aus dem Medianus ab, allerdings in 10 % schon im Pronator teres. Es kommt nicht zu Sensibilitätsstörungen und die intrinsischen Handmuskeln sind nicht betroffen (Ausnahme Martin Gruber'sche Anastomose aus dem Inteross. ant.). Parese der vom R. interosseus anterior versorgten Muskeln Flex. dig.

prof. (radial), Flex. poll. long., Pronator quadr. Die Thenarmuskulatur bleibt intakt, keine Sensibilitätsstörungen an der Hand (im Gegensatz zum Pronator-teres-Syndrom). Selten kann der radiale Anteil des Fl. dig. superficialis auch aus dem Inteross. ant. versorgt werden. „Pinch sign“ durch Parese der Beugung von Daumen- und Zeigefingerendglied.

## Nervus ulnaris

C8–Th1; er entspringt dem Fasciculus medialis. Die sensiblen und motorischen Fasern verlaufen durch Fasciculus medialis und Truncus inferior. Während die sensiblen Fasern nur über C8 laufen, entspringen die motorischen Fasern aus C8 und Th1. In der Mitte des Oberarms tritt der Nerv durch das Septum intermusculare mediale von der Beuge- auf die Streckseite und erreicht dann den Sulcus. Es gibt verschiedene Innervationsvarianten der Hand, Anastomosen zwischen Medianus und Ulnaris. Bei der „all ulnar hand“ können alle Handmuskeln vom Ulnaris versorgt werden, während die sensible Innervation durch beide Handnerven erfolgt [3].

### Lokale Schädigung

Schädigungsrelevante Veränderungen im Bereich des Ellenbogengelenks sind Arthrose oder traumatische Deformierung des Gelenks, Ulnarisluxation (motorische und sensible Ausfälle in 31 %, nur sensible Ausfälle in 11 %, nur motorische Ausfälle in 3 % [4]), die lokale Einengung durch einen Musculus epitrochleoanconaeus oder Tumoren wie Ganglion, Neurofibrom, Lipom (Bildgebung mit Ultraschall und/oder MRT). Nicht selten bleibt die Ulnarisluxation (4,3 % von 1200 jungen Rekruten [4]) zeitlebens symptomlos, sofern sie nicht zu einem operativen Eingriff führte.

## Sulcus-ulnaris-Syndrom, Kubitaltunnel-syndrom

Parese der ulnarisversorgten Muskeln: Fl. dig. prof. (ulnarer Anteil), Fl. carpi uln., Hypothenarmuskeln, Lumbricales III und IV, Interossei, Add. poll., Flex. poll. brev. (Caput profundum). Die Flexion des Kleinfingerendgliedes (M. flex. dig. prof.) eignet sich besonders zur Untersuchung im Seitenvergleich und im Vergleich mit dem Zeigefingerendglied (N. med.). Parese der Daumenadduktion (Froment-Zeichen). Im Kubitaltunnel liegen handversorgende motorische Axone oberflächlich und sind besonders vulnerabel, deshalb können die langen Beuger klinisch und elektromyographisch ausgespart sein (DD: Loge de Guyon). Die operative Entlastung, meist eine Dekompression im Kubitaltunnel, sollte vor der Manifestation von Muskelatrophien geschehen [5].

## Nervus cutaneus antebrachii medialis

Die Fasern des Nervus cutaneus antebrachii medialis laufen durch den medialen Faszikel und Truncus inferior zu Th1. Die Sensibilitätsprüfung und sensible NLG sind lokalisatorisch nützlich zur Differenzierung zwischen Ulnarisläsion und Schädigung des Fasciculus medialis.

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

## ■ Relevanz für die Praxis

Schädigungen der Armnerven durch Druck (Radialislähmung) oder in Engpässen (Karpaltunnelsyndrom) sind häufig. In der Praxis ist es wichtig, diese Nervenschäden von Läsionen der Nervenwurzeln bei Bandscheibenerkrankungen oder von zentralnervösen Krankheiten (Schlaganfall) zu unterscheiden. Dabei hilft die Kenntnis der sensiblen und motorischen Innervationsmuster.

Dunselman HH, Visser LH. The clinical, electrophysiological and prognostic heterogeneity of ulnar neuropathy at the elbow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1364–7.

Ferrante MA. Brachial plexopathies: classification, causes, and consequences. *Muscle Nerve* 2004; 30: 547–68.

Merlevede K, Theys P, van Hees J. Diagnosis of ulnar neuropathy: a new approach. *Muscle Nerve* 2000; 23: 478–81.

Nakajima M, Ono N, Kojima T, et al. Ulnar entrapment neuropathy along the medial intermuscular septum in the midarm. *Muscle Nerve* 2009; 39: 707–10.

Waberski TD, Buchner H. Elektrophysiologische Diagnostik der Engpasssyndrome der oberen Extremität. *Klin Neurophysiol* 2007; 38: 222–35.

## Literatur:

1. Erb WH. Über eine eigenthümliche Localisation von Lähmungen im Plexus brachialis. *Verh Nat Med Vereins Heidelberg* 1873; 1: 130–6.
2. Klumpke A. Paralysis radialis du plexus brachial. *Rev Med* 1885; 5: 591–616.
3. Sachs GM, Raynor EM, Shefner JM. The all ulnar motor hand without forearm anastomosis. *Muscle Nerve* 1995; 18: 309–13.
4. Mumenthaler M. Die Ulnarisparese. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961.

5. Assmus H. Die einfache Dekompression des N. ulnaris beim Kubitaltunnelsyndrom mit und ohne morphologische Veränderungen. *Nervenarzt* 1994; 65: 846–53.

## Weiterführende Literatur:

Ardeschiri A, Tonn JC, Witt TN. Clinical and diagnostic characteristics of T1 root syndrome. *Nervenarzt* 2007; 78: 931–6.

Claus D. Plexus brachialis Läsionen. *Klinik und neurophysiologische Diagnostik*. Nervenarzt 2006; 77: 993–1005.

## Prof. Dr. med. Detlef Claus

Geboren 1950. 1970–1976 Studium der Medizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Promotion und Approbation 1977, Arzt für Neurologie und Psychiatrie 1982. Seit 1996 Direktor der Klinik für Neurologie mit Klinische Neurophysiologie am Klinikum Darmstadt. Habilitation 1985 an der Universität Erlangen-Nürnberg. Universitätsprofessor 1988. 1986 Studienaufenthalt an der Universität Iowa, Iowa City, 1987 an der Royal Free Hospital School of Medicine sowie am National Hospital for Nervous Diseases Queen Square.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 233

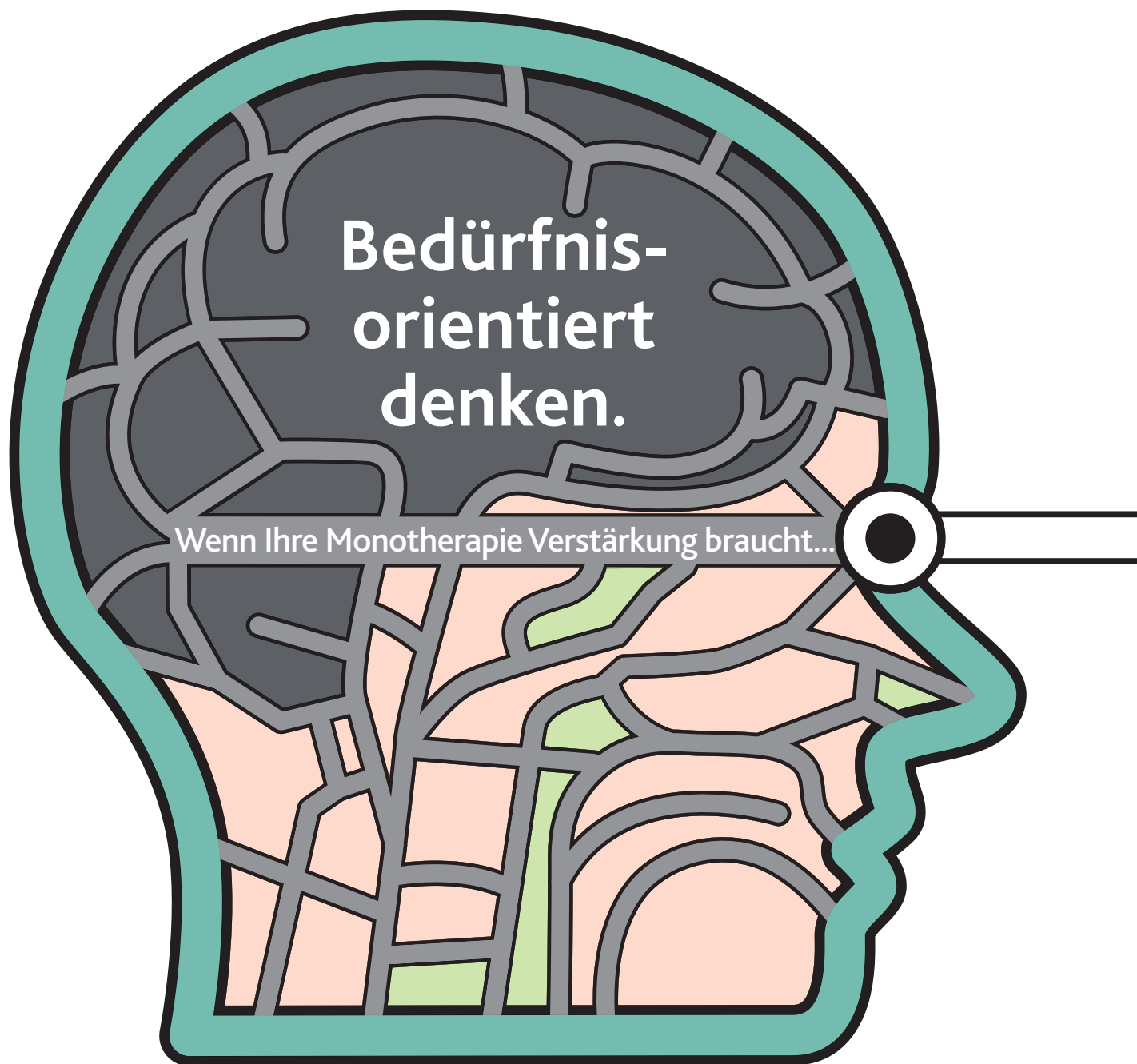
1. Windhager E., Laaha U., Nirnberger G. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Quetiapin im klinischen Alltag. Ergebnisse und Analyse einer Anwendungsbeobachtung bei Patienten mit schizophrenen und verwandten psychotischen Störungen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7 (Suppl 1): 2–6. 2. Austria Codex Fachinformation

**Quetialan® 25 mg Filmtabletten, Quetialan® 100 mg Filmtabletten, Quetialan® 200 mg Filmtabletten, Quetialan® 300 mg Filmtabletten, Quetialan® 4-Tage Startpackung. Zusammensetzung:** Eine Quetialan® Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 25/100/200/300 mg Quetiapin. Die Quetialan® 4-Tage Startpackung enthält 6 Quetialan® 25 mg Filmtabletten, 5 Quetialan® 100 mg Filmtabletten. **Sonstige Bestandteile: Tablettenkern:** 25/100/200/300 mg/Startpackung: Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Lactose Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** 25 mg: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid rot (E172). 100 mg: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisenoxid gelb (E172). 200 mg/300 mg: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Schizophrenie. Behandlung moderater bis schwerer manischer Episoden. Es wurde nicht gezeigt, dass Quetialan® das wiederholte Auftreten manischer oder depressiver Episoden verhindern kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom P450 3A4-Inhibitoren wie HIV-Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Diazepine, Oxazepine und Thiazepine. **ATC-Code:** N05A H04. **Inhaber der Zulassung:** Gerot Pharmazeutika, 1160 Wien. **Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 25 mg: 6, 60 Stück, 100 mg: 30, 60, 90 Stück, 200 mg: 30, 60 Stück, 300 mg: 30, 60 Stück, **Startpackung:** 6 x 25 mg, 5 x 100 mg. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!**

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

**ZONEGRAN® 25/50/100 mg Hartkapseln. Pharmazeutischer Unternehmer:** Eisai Ltd., London, UK. **Zusammensetzung:** Eine Zonegran® Hartkapsel enthält 25/50/100 mg Zonisamid. **Sonstige Bestandteile:** Kapselinhalt: mikrokristalline Cellulose, hydriertes pflanzliches Öl, Natriumdodecylsulfat; Kapselhüllen: Gelatine, Titandioxid (E 171), Schellack, Propylenglykol, Kaliumhydroxid, Eisen (II,III)-oxid (E 172); Zonegran® 100 mg zusätzlich: Allurarot AC (E 129), Gelborange S (E 110). **Anwendungsgebiete:** Zonegran® ist indiziert als Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. ATCCode: N03A X15. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Zonisamid, gegenüber einem der sonstigen Bestandteile oder gegenüber Sulfonamiden. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Zonegran® darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, und nur, wenn davon ausgegangen wird, dass der potenzielle Nutzen das Risiko für den Fötus rechtfertigt. Der Bedarf einer antiepileptischen Therapie muss bei Patientinnen, die planen schwanger zu werden, erneut überdacht werden. Wird Zonegran® verordnet, wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, NR. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Dosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** EISAI GesmbH, Saturn Tower, Leonard Bernstein-Str. 10, A-1220 Wien, kontakt\_wien@eisai.net, www.eisai.at

Bei fokaler Epilepsie



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite



 **zonegran**<sup>®</sup>  
zonisamid

Stark wirksam. Und mehr.

Zonegran<sup>®</sup> ist indiziert als Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.

RE2

Datum der Erstellung: 05.2011

# Voxelbasierte MR-Morphometrie und Diffusionstensorbildgebung: Grundlagen und Anwendungen in der klinischen Neurologie

A. Unrath, H.-P. Müller, J. Kassubek

**Kurzfassung:** Es werden Potenzial und klinische Möglichkeiten vorgestellt, welche aus der klinischen Anwendung von computerbasierten Magnetresonanztomographie- (MRT-) Techniken der voxelbasierten Morphometrie (VBM) auf Bewertungen der grauen und der weißen Hirnsubstanz und der Diffusionstensorbildgebung (Diffusion Tensor Imaging [DTI]) auf Analysen der weißen Hirnsubstanz entstehen.

Bei VBM werden regionale Volumenveränderungen der grauen und auch der weißen Substanz auf dem Boden struktureller 3D-MRT-Daten bestimmt, wohingegen DTI als spezielle Option der diffusionsgewichteten MRT eine richtungsabhängige Kodierung der Diffusion ermöglicht und somit anhand der Vorzugsrichtung der Diffusion wahrscheinliche Nervenfaserverläufe im Bereich der weißen Substanz des Gehirns in

vivo dargestellt werden können und auch quantitative Analysen ermöglichen. Beide Techniken können somit morphologische Korrelate von neurologischen Erkrankungen im Gehirn abbilden.

**Schlüsselwörter:** Magnetresonanztomographie, voxelbasierte Morphometrie, Diffusionstensorbildgebung, Nervenfaserverlauf

**Abstract: Voxel-Based MR-Morphometry and Diffusion Tensor Imaging: Basics and Applicability in Clinical Neurology.** The potential and clinical options are presented which originate from the clinical application of computer-based magnetic resonance imaging (MRI) techniques such as voxel-based morphometry (VBM) to human brain grey and white matters as

well as the technique of diffusion-tensor imaging (DTI) to visualize human white matter anatomy.

In VBM, the regional volume changes of grey and white matters are determined from structural T1w 3D MRI data whereas DTI as a special application of diffusion-weighted MRI allows for an orientation-dependent decoding of diffusion and therefore visualizes fiber track connections in the white matter and also allows for quantitative analysis. Both techniques are helpful in the visualisation of morphological correlates of neurological disorders in the brain. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 272–9.**

**Key words:** magnetic resonance imaging, voxel-based morphometry, diffusion tensor imaging, fiber tracking

## ■ Einleitung

Voxelbasierte Morphometrie (Voxel-Based Morphometry [VBM]) und Diffusionstensorbildgebung (Diffusion Tensor Imaging [DTI]) haben in der vergangenen Dekade die Möglichkeiten der makro- und mikrostrukturellen Analyse von Magnetresonanztomographie- (MRT-) Daten in den Neurowissenschaften stark erweitert, auch und insbesondere im Hinblick auf die Analyse einer In-vivo-Pathoanatomie von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Bei der VBM werden an strukturellen, typischerweise T1-gewichteten 3-dimensionalen MRT-Datensätzen ganzhirnbasierte statistische Analysen zur Identifizierung regionaler Strukturveränderungen z. B. bei neurologischen Erkrankungen untersucht und das topographische Verteilungsmuster der zerebralen Veränderungen dargestellt. Inter-Subjekt-Vergleiche, Gruppenmittelung und -vergleiche werden ermöglicht durch eine räumliche Normalisierung der Individualhirne auf ein Template-Gehirn in einem normalisierten Standardraum, der so genannten Normalisierung. Ein solcher Standardraum wird z. B. durch das „Montreal Neurological Institute“- (MNI-) Koordinatensystem vorgegeben, welches durch die arithmetische Mittelung mehrerer hundert Individualhirne definiert wurde [1].

DTI als spezielle Option der diffusionsgewichteten MRT ermöglicht eine richtungsabhängige Kodierung der Diffusion

innerhalb der weißen Hirnsubstanz entlang axonaler Bahnen. Auf der Grundlage von DTI können anhand der Vorzugsrichtung der Diffusion innerhalb eines untersuchten Voxels wahrscheinliche Nervenfaserverläufe im Bereich der weißen Substanz des Gehirns in vivo dargestellt werden (Traktographie oder Fiber Tracking [FT]). FT eignet sich neben der Visualisierung der Neuroanatomie am Lebenden insbesondere auch für prächirurgische Fragestellungen im Hinblick auf den Verlauf von Nervenfasern.

Im Folgenden werden klinische Applikationen dargestellt, welche aus der Anwendung der VBM auf die graue Hirnsubstanz und des DTI auf die weiße Hirnsubstanz entstehen.

## ■ Methoden

### Voxelbasierte Morphometrie

In der rechnergestützten Neuroanatomie („computational neuroanatomy“) wird die Konfiguration verschiedener Gehirne analysiert. VBM vergleicht hierbei die neuroanatomischen Unterschiede auf einer 3-dimensionalen voxelweisen Basis. Seit ihrer Einführung in den 1990er-Jahren hat sich die VBM als effektives Werkzeug erwiesen, um Veränderungen in der grauen und in der weißen Substanz zu analysieren. Das in diesem Bereich am weitesten verbreitete „Statistical Parametric Mapping“- (SPM-) Programmpaket (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) hat die Grundlage für VBM in methodischer Hinsicht geschaffen und verwendet hierzu automatisierte Segmentierungsprozeduren und standardisierte Parameterstatistiken für die Gruppenvergleiche, um Informationen für jedes Voxel separat aus seiner Graustufenintensität zu extrahieren. Andere Softwarepakete für morphometrische Analysen sind beispielsweise SIENA als Bestandteil der „FMRIB Software Library“ ([www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)). VBM dient dem Grup-

Eingelangt am 3. Mai 2010; angenommen nach Revision am 5. Oktober 2010; Pre-Publishing Online am 26. November 2010

Aus der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Jan Kassubek, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, D-89081 Ulm, Oberer Eselsberg 45; E-Mail: [jan.kassubek@uni-ulm.de](mailto:jan.kassubek@uni-ulm.de)

penvergleich zur Erforschung des Krankheitsprinzips, d. h. eine Individualhirnanalyse ist nicht das Ziel der Methode. Für eine ausführliche Darstellung der VBM-Methode mit all ihren Details sei auf [2–6] verwiesen. Eine kurze Beschreibung lautet wie folgt: Voraussetzung ist eine Normalisierungsprozedur des hochaufgelösten Individualhirndatensatzes (Voxelgröße in der Regel 1 mm<sup>3</sup>, Isovoxel) auf den stereotaktischen Standardraum (z. B. MNI). Durch eine nicht-lineare Registrierung der Gehirndaten wird ein Matrixfeld (so genannte Jacobi- oder Ableitungsmatrix) bestimmt, in der jedes Voxel-element ein Tensor ist, welcher die relativen Positionen der benachbarten Elemente beschreibt. Dies wird erreicht, indem jeder Datensatz auf dasselbe Template normiert wird durch Minimierung der kleinsten Quadrate ( $\chi^2$ ) unter Verwendung einer 12-parametrischen, nicht-linearen Transformation. Hierbei wird ein Bayesischer Rahmen verwendet, welcher vorherige Kenntnisse der normalen Variabilität des Gehirns berücksichtigt. In einem zweiten Schritt werden globale nicht-lineare Unterschiede durch eine lineare Kombination räumlicher Basisfunktionen modelliert. Bei der Generierung individueller studienspezifischer Templates ist darauf zu achten, dass sich diese aus der Gesamtpopulation des Studienkollektivs (Patienten und Kontrollen) zusammensetzen. Dies stellt sicher, dass insbesondere bei nicht-linearen Transformationen krankheitsspezifische morphologische Informationen der Patientengruppe unterrepräsentiert in die Ergebnisse einfließen oder gar vollständig verschwinden.

Es verbleibt zu bemerken, dass diese Methode der räumlichen Normalisierung nicht versucht, jede kortikale Variation auszugleichen, sondern nur die globalen Gehirnformunterschiede ausgleicht. Nach der stereotaktischen Transformation werden die Datensätze in graue Substanz, weiße Substanz, Liquorräume und weitere Hintergrundklassen segmentiert. Hierbei muss noch angemerkt werden, dass Datensatz-inhomogenitäten vor dieser Segmentierung ausgeglichen werden müssen, da die Gewebeklassifizierung anhand von Voxelintensitäten erfolgt.

Die weiteren Verarbeitungsschritte sind dann Glättung mit einem isotropen Gauss'schen Kern (eine Glättung, bei welcher die Gewichtung anhand der räumlichen Entfernung vom Glättungszentrum einer Exponentialfunktion –  $\exp[-\chi^2]$  – erfolgt) und die Transformation der lokalen Voxelkonzentrationen (Intensitäten). Nach diesen Verarbeitungsschritten kann ein statistischer Vergleich auf einer voxelweisen Basis erfolgen.

Das im Bereich VBM am bei Weitem häufigsten eingesetzte Software-Programmpaket SPM wird ständig weiterentwickelt. Neueste Entwicklungen im Bereich der Volumensegmentierung (als Voraussetzung für Normalisierung und somit VBM) ist ein Algorithmus zur schnellen diffeomorphischen Registrierung, genannt „Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra“ (DARTEL) [7]. Hierbei ist ein wesentlicher Faktor, die Bilder zu normalisieren, indem ein Flussfeld für jedes Bild generiert wird, mit welchem dann voxelweise die für die Normalisierung notwendigen Jacobi-Matrizen berechnet werden. Ein sehr guter Überblick über diese sehr komplexe Thematik findet sich in [2].

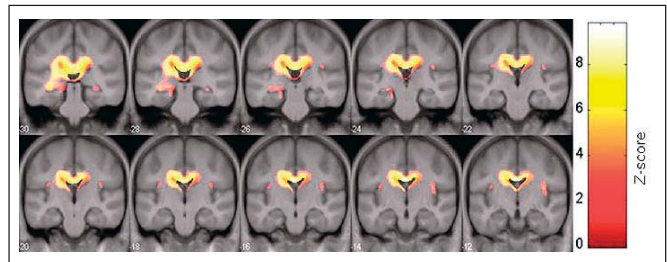


**Abbildung 1:** VBM-Ergebnisse für Patienten mit verdünntem Corpus callosum im Vergleich zu gesunden Probanden. Dargestellt werden Z-Score-Werte in Farbe auf einem standardisierten morphologischen Hintergrund.

Abbildung 1 zeigt ein Beispiel für den gruppenbasierten Vergleich von Patienten mit verdünntem Corpus callosum mit dem Krankheitsbild einer komplizierten, hereditären spastischen Paraparese mit gesunden Kontrollen, berechnet mit der SPM-Software. Ziel hierbei war es, das Erkrankungsprinzip auf Gruppenniveau quantitativ zu erfassen und darzustellen, z. B. werden Veränderungen am Corpus callosum eines Individualhirns durch konventionelle Bildgebung in der Regel nur qualitativ erfasst. Darüber hinaus wurden extensive Veränderungen des Corpus callosum im Wesentlichen bei einer spezifischen Subgruppe dieser Patienten gehäuft beobachtet [8], mittels VBM-Analysen ergab sich jedoch der Nachweis einer klar über eine isolierte Affektion dieser Struktur hinausgehenden morphometrischen Alteration ausgehender Areale der weißen Substanz.

Da die VBM-Methodik jedoch nur als Untersuchung auf Gruppenniveau zur Verbesserung erkrankungsbezogener pathoanatomischer Konzepte validiert ist, ist eine Anwendung auf Einzelebene im Rahmen der klinischen Differenzialdiagnostik noch nicht möglich. Ebenso wie dieses Verfahren weisen auch DTI und andere, hier nicht aufgeführte weiterführende MRT-Techniken wie z. B. die Protonen-Spektroskopie (<sup>1</sup>H-MRS), die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und die Magnetisierungs-Transfer-Bildgebung (MT), die jeweils einer computerbasierten Auswertung bedürfen, ein hohes Potenzial auf, bei der (differenzial-) diagnostischen Einordnung von klinischen Phänotypen einen relevanten Beitrag zu leisten, dieser muss aber – auch unter Berücksichtigung der Bewertung außerhalb spezialisierter Zentren – in weiteren Studien zunächst hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität weiter validiert werden [9]. Dementsprechend findet sich auch beispielsweise in den aktuellen EFNS-Leitlinien zum Einsatz bildgebender Verfahren bei Motoneuronerkrankungen der Hinweis darauf, dass weiterführende MR-Anwendungen, wie VBM-basierte Analysen und ebenso DTI, bislang keine relevante Rolle in der Diagnose oder im Verlaufsmontoring dieser Erkrankungen im Sinne einer Klasse-IV-Evidenz spielen. Enthalten ist jedoch eine klare Empfehlung zur Einbindung dieser Techniken bzw. daraus abgeleiteter Erkenntnisse in klinischen Studien zur Erweiterung des pathophysiologischen Verständnisses neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere in deren Verlauf [10].

### Diffusionstensorbildgebung

Die Konnektivität der weißen Substanz kann durch DTI als Erweiterung der diffusionsgewichteten Bildgebung (Diffusion-Weighted Imaging [DWI]) dargestellt werden, welche die Orientierungsabhängigkeit von <sup>1</sup>H-Diffusion aufzeichnet

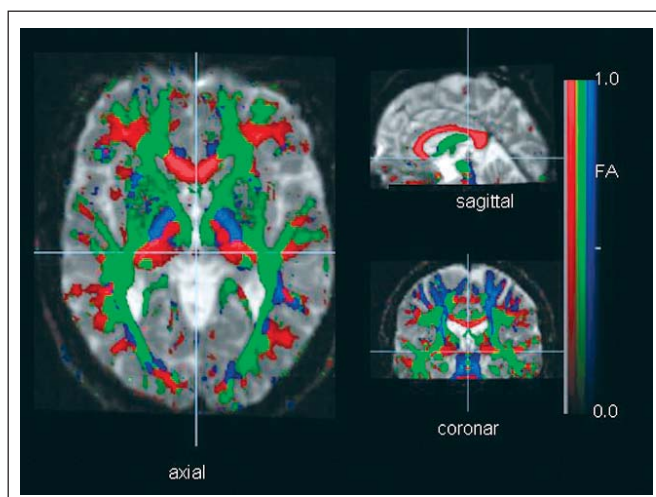
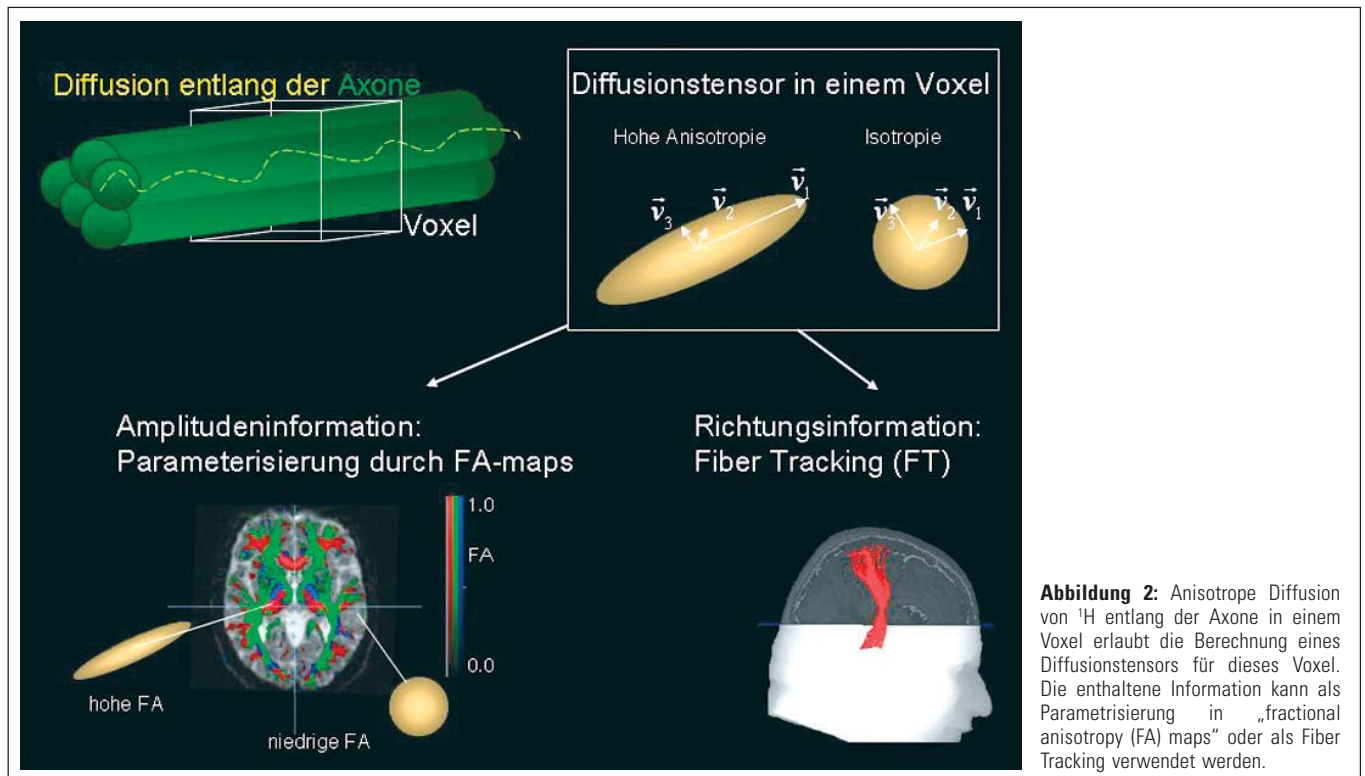


**Abbildung 3:** Fraktionale Anisotropie- (FA-) Maps eines gesunden Probanden, 36 Jahre, Hintergrund ist eine Aufnahme ohne Gradientengewichtung, Schwellenwert für die FA-Darstellung ist 0,2. Farbkodierung: rot: größter Eigenvektor in Rechts-Links-Richtung; blau: inferior-superior; grün: posterior-anterior.

[11]. Die Diffusion ist maximal entlang der axonalen Richtung und begrenzt senkrecht dazu, was eine Analyse der axonalen Bahnen in der weißen Substanz des ZNS, einer früher kaum detailliert zu untersuchenden Partition, ermöglicht und somit die verbreitete Anwendung in der klinischen Neurobildgebung ausgelöst hat [12–14]. Leider genügt die räumliche Auflösung des DTI nicht, einzelne Axone direkt darzustellen, vielmehr wird der Verlauf der axonalen Bahnen mithilfe so genannter Trajektorien abgebildet bzw. deren Grad der Myelinisierung visualisiert und auch quantitativ erfasst. Der Diffusionstensor beschreibt allerdings nur dann die molekulare Mobilität vollständig, wenn diese durch ein Diffusionsellipsoid modelliert oder beschrieben werden kann. Ursächlich für die Einschränkung in der Interpretation der visualisierten Fasertraktverläufe ist die methodische Reduk-

tion der durch DTI detektierten Richtungsinformationen in jedem Voxel auf ein Hauptelement, welches der statistisch stärksten Gerichtetheit in diesem Voxel entspricht und somit mutmaßlich den Hauptanteil des Faserverlaufs abbildet. Weiterentwicklungen dieser „klassischen“ Traktographie beziehen verbesserte Tensorabstastungen [15] oder Wahrscheinlichkeitsfunktionen in die Berechnung der Faserverläufe mit ein [16], ohne jedoch hierdurch die Limitierung der beschränkten räumlichen Auflösung und damit die fehlende Möglichkeit einer realen Darstellung axonaler Verläufe beheben zu können.

Verursacht durch die Anisotropie in der weißen Substanz wird Diffusion nicht länger, wie bei der DWI, durch einen Skalar charakterisiert, sondern durch einen Tensor  $\vec{\vec{D}}$ , welcher vollständig die molekulare Mobilität beschreibt [17]. Auf makroskopischer Skala verursacht die Variabilität in der Orientierung in einem Aufnahmevolumen (Voxel) den Grad an Anisotropie in diesem Voxel [18].

Die Elemente des symmetrischen Tensors  $\vec{\vec{D}}$  werden durch Diffusionsgradienten entlang mindestens 6 nicht-kollinear Richtungen bestimmt. Der Diffusionstensor  $\vec{\vec{D}}$  besitzt in diagonalisierter Form nun die Eigenwerte ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) und die Eigenvektoren ( $\vec{v}_1, \vec{v}_2, \vec{v}_3$ ), welche den Grad der Anisotropie angeben (Abb. 2).

Diese Diffusionsanisotropie wird z. B. durch die fraktionale Anisotropie (FA) abgebildet

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

wobei  $\bar{\lambda}$  den arithmetischen Mittelwert der Eigenwerte bezeichnet (Abb. 3).

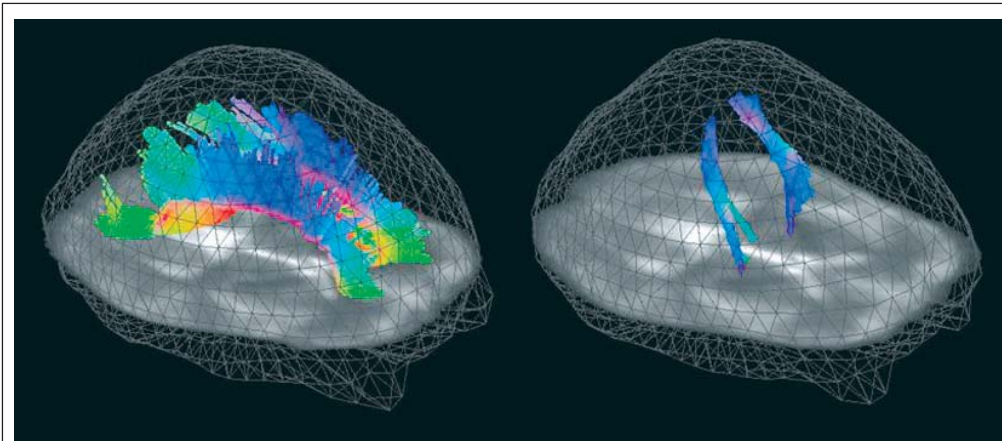


**Abbildung 4:** FT mit Startpunkten im Corpus callosum (links) und entlang der Pyramidenbahnen (rechts) eines gesunden Probanden.

Um die funktionelle Verbundenheit von Gehirnregionen abbilden zu können, kann die DTI-Information für das so genannte Fiber Tracking (FT) herangezogen werden. Die Richtung des größten Eigenvektors gibt hierbei die Hauptdiffusionsrichtung vor, welche somit die Direktion der Faserbündel anzeigt. So kann algorithmisch Voxel für Voxel die Bahn der Hauptdiffusion gefunden werden.

Viele methodische Arbeiten zu diesem Thema wurden veröffentlicht (z. B. [19–21]), die meisten fokussieren auf den qualitativen Aspekt der Visualisierung der Faser-Trakte. Andere Arbeiten legen den Schwerpunkt auf die Konnektivität der weißen Substanz [22, 23] (Beispiele siehe Abbildung 4). Neuere Arbeiten beschäftigen sich mit der quantitativen Analyse der Gerichtetheit entlang der Trakte im Sinne eines probabilistischen Fiber Tracking [20], alternativ „Tractwise Fractional Anisotropy Statistics“ (TFAS) [24].

## ■ Ergebnisse

In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele von Anwendungen dieser modernen kernspintomographischen Methoden, beispielsweise in der Beobachtung von Alterungsprozessen des Gehirns, aber auch insbesondere bei der Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen, welche in der konventionellen MRT oft geringe oder nur unspezifische Alterationen der Gehirnmorphologie aufweisen. Der Ganzhirnbasierte statistische Vergleich von Patientengruppen mit Gruppen gesunder Probanden ermöglicht hier die Identifizierung subtiler volumetrischer bzw. mikrostruktureller Veränderungen. Aufgrund der Vielzahl publizierter Studien soll in der Folge eine exemplarische Übersicht der Arbeiten und deren Inhalte erfolgen.

### Voxelbasierte Morphometrie

Bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) als häufigster Form der adulten Motoneuronenerkrankungen (Motor Neuron Disease [MND]) gelingt es mittels VBM-Methoden nicht nur, die selektive Pathoanatomie innerhalb der motorischen Kortex und der Pyramidenbahnen zu lokalisieren [25–27], sondern auch bildmorphologische Korrelate klinischer Befunde in nicht-motorischen Hirnarealen zu identifizieren [28–30], welche zu einer Erweiterung des pathoanatomischen Verständnisses der Erkrankung beitragen. Noch ist ein Eingang in die klinische Routine-Bildgebung bei MND nicht erfolgt,

jedoch werden Methoden wie beispielsweise VBM oder DTI als Techniken mit Biomarker-Potenzial in klinischen Studien eingesetzt, wie in den entsprechenden EFNS-Guidelines dargestellt [31]. Bei Anwendung von VBM-Methoden bei weiteren, auch seltenen MND, wie z. B. der X-chromosomalen spinalen Muskelatrophie Typ Kennedy (X-SBMA), zeigten sich ebenso ausgedehnte Veränderungen der weißen Substanz [32], wie bei der Untersuchung von Patienten mit einfacher und komplizierter hereditärer spastischer Paraparese (HSP) auf Gruppenniveau [33], welche deutlich über die mittels konventioneller MRT detektierbaren fokalen Veränderungen des Gehirnparenchyms bei diesen Krankheitsbildern hinaus gingen und somit das Verständnis der Pathoanatomie in vivo insbesondere hinsichtlich der Unterschiede zwischen einfachen und komplizierten Formen bei dieser heterogenen Erkrankungsgruppe verbesserten.

Im Bereich der Bewegungsstörungen zeigten VBM-Analysen bei unilateralem Parkinson-Tremor volumetrische Veränderungen im Thalamus [34] und bei Patienten mit Restless-legs-Syndromen heterogene Ergebnisse mit Volumenalterationen in thalamischen [35], frontalen kortikalen [36] und kortikalen sensomotorischen Arealen [37]. Weitere Anwendung fanden VBM-Analysen bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) mit und ohne kognitive Defizite [38–41], bei IPS-Patienten mit Depressionen [42] und insbesondere auch in der Differenzierung typischer und atypischer Parkinson-Syndrome [43, 44] sowie in der Identifikation bildmorphologischer Charakteristika letzterer [45] und in der longitudinalen Verlaufsbeobachtung der Hirnatrophie bei Patienten mit Multisystematrophie [46]. Eine umfangreiche Synopsis der vielfältigen Befunde bei hypo- und hyperkinetischen Bewegungsstörungen bietet eine Übersicht von Whitwell und Josephs [47].

Schließlich sollen an dieser Stelle auch VBM-Studien zu physiologischen Alterungsprozessen [48, 49] und zu lokoregionalen Atrophien sowie deren longitudinale Verlauf bei Patienten mit frühen Stadien einer Demenz [50, 51] sowie die VBM-assoziierten Ergebnisse typischer Vulnerabilitätsmuster bei unterschiedlichen demenziellen Erkrankungen, wie der primären progressiven Aphasie (PPA) [52], der frontotemporalen (FTD) und semantischen Demenz (SD) [53, 54] und der Alzheimer-Erkrankung (AD) [55–57], erwähnt werden. So fanden sich bei Patienten mit PPA entsprechend der klini-

schen Präsentation kortikale Atrophien sowohl in frontalen und temporoparietalen als auch in linksbetont temporalen Regionen [52]. Bei der Untersuchung von Patienten mit FTD und SD konnten über nicht-selektive Volumenänderungen im ventromedialen frontalen Kortex, in posterioren orbitofrontalen Regionen beidseits, bilateral insulär und im linksseitigen anterioren Zingulum hinausgehend gruppenspezifische kortikale Atrophien im dorsolateralen frontalen Kortex rechts und im linken präfrontalen Kortex bei FTP sowie beidseits im anterioren temporalen Kortex und im Bereich Amygdala/Hippokampus bei SD differenziert werden [53]. Demgegenüber gelang auf der Basis von VBM eine Abgrenzung von AD-Patienten gegen SD-Patienten durch eine links parietal und bilateral im posterioren Zingulum bzw. im Präcuneus betonte Atrophie in der AD-Gruppe [54]. Nicht vergleichende VBM-Studien bei AD unterstreichen die neuropathologischen Befunde mit nur geringer frontaler Beteiligung bei stadienabhängiger Affektion mesiotemporaler Strukturen, des posterioren Zingulums und des angrenzenden Präcuneus sowie des temporoparietalen Netzwerks und des perisylvischen Neokortex. Darüber hinaus wurde eine positive Korrelation von VBM-Befunden mit den neuropathologischen Braak-Stadien bei einer großen Gruppe von AD-Patienten berichtet, wobei insbesondere die Stadien V und VI klar von den Befunden in den Stadien 0–IV abzugrenzen waren [55].

Ziel der VBM-basierten Analysen durch Gruppenvergleich ist eine Erforschung der erkrankungsassoziierten Pathoanatomie *in vivo*, d. h. VBM ist kein individuelles Analyseverfahren und wird auf Gruppenebene durchgeführt. Ein unmittelbarer Eingang der VBM in die klinische Routinebildgebung und -analyse ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu erwarten.

### Diffusionstensorbildgebung

Nicht weniger von Interesse sind Untersuchungen der weißen Substanz unter Verwendung von DTI-basierten Methoden, welche bei der Fragestellung nach Fasertraktveränderungen die höchste Sensitivität aufweisen. So liefern DTI-Untersuchungen bereits in der Beobachtung physiologischer Alterationen der Gehirnmorphologie, wie bei der Beobachtung von Geschlechtsunterschieden im Kontext von Alterungsprozessen [56] und physiologischen Alterungsprozessen selbst [57–60], relevante Erkenntnisse. Diese Befunde sind mittels DTI insbesondere von umschriebenen Vulnerabilitätsmustern bei MCI [61] und von Störungen der Integrität der weißen Substanz bei Demenzen vom Alzheimer-Typ in den Bereichen Zingulum, Hippokampus und dem temporoparietalen Netzwerk abzugrenzen [62–66].

Bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom wurden Störungen der Integrität der weißen Substanz in Hirnarealen außerhalb extrapyramidal-motorischer Strukturen wie dem Genu corporis callosi und dem Fasciculus longitudinalis superior im Frühstadium der Erkrankung berichtet [67], weiters fanden sich ausgedehnte Veränderungen im Bereich beider Frontallappen [68], im Tractus olfactorius [69] sowie im Bereich der Basalganglien [70] und der Substantia nigra [71, 72]. Von besonderem Interesse sind im Bezug auf Parkinson-Syndrome auch die Differenzierung und Abgrenzung der *In-vivo*-Pathoanatomie zu atypischen Verlaufsformen. So fanden sich Störungen der weißen Substanz sowohl

bei Patienten mit Parkinson-Demenz-Komplex als auch bei der Lewy-Körper-Demenz im temporalen und parietalen Marklager sowie bifrontal [73, 74]. Weiters konnte gezeigt werden, dass sowohl bei der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) [75, 76] als auch bei der Multisystematrophie (MSA) [77–80] charakteristische Schädigungsmuster zu beobachten sind, wobei die PSP mit Auffälligkeiten in motorischen Regionen wie dem posterioren Thalamus und der Capsula interna sowie extramotorischen Arealen wie dem anterioren Corpus callosum und in Projektion auf den Fasciculus longitudinalis superior und den Fasciculus arcuatus von Befunden im Bereich der Basalganglien und infratentoriell bei MSA und insbesondere auch bei IPS abzugrenzen ist. Im Bereich der Bewegungsstörungen konnten zudem Integritätsstörungen der weißen Substanz bei Patienten mit essenziellem Tremor in zerebellären Arealen [81] gezeigt werden. Bei idiopathischem Restless-legs-Syndrom als einer Erkrankung, bei der noch keine einheitliche morphologisch fassbare Veränderung von ZNS-Strukturen bekannt ist und mittels konventioneller MRT keine wegweisenden Befunde bekannt sind, zeigten sich subkortikale Veränderungen im Bereich motorischer und prämotorischer Areale, im Thalamus und im anterioren Zingulum [82]. Schließlich konnten durch die Anwendung von DTI-Methoden (sowohl FT als auch Vergleich der FA-Maps auf Gruppenebene und auch TFAS) bei Gruppen neurodegenerativer Erkrankungen mit Betonung des motorischen Systems wie der ALS nicht nur Affektionen des kortikospinalen Trakts [83–85], sondern auch ausgedehnte Schädigungen nicht-motorischer und hier vorwiegend frontaler Gehirnareale beobachtet werden [86–88], was die klinisch und multimodal-bildgebend gestützte Definition dieser Erkrankungsgruppe als Multisystemdegeneration weiter unterstützt. Charakteristische Schädigungsmuster in motorischen und extramotorischen Regionen wie dem Corpus callosum fanden sich auch bei seltenen MND wie der PLS, der HSP und der X-SBMA, wodurch das Potenzial des DTI bei Identifikation von bildmorphologischen „Fingerabdrücken“ dieser Erkrankungen eindrucksvoll unterstrichen wird [89]. Nicht ohne Erwähnung sollten abschließend Untersuchungen von neurodegenerativen Krankheitsbildern mittels der auf DTI basierenden Methode der Traktographie (FT) bleiben, wobei hier die methodische Herausforderung über eine rein qualitative Darstellung der *In-vivo*-Pathoanatomie hinausgehend in der selektiven Quantifizierung der Schädigung von spezifischen Traktverläufen liegt. Vielversprechende erste Ergebnisse wurden in diesem Kontext bei der quantitativen Auswertung der Pyramidenbahn und des Corpus callosum bei unterschiedlichen MND [89, 90] berichtet.

Bei den oben genannten detektierten Veränderungen der Diffusionseigenschaften kann die histopathologische bzw. mikroskopische Erklärung eine Änderung des Grades der Myelinisierung sowie eine Faserausdünnung selbst sein [91]. Ansätze zur Klärung sind die Miteinbeziehung weiterer Parameter, wie zum Beispiel der „mittleren Diffusivität“, sowie der „radialen“ und „axialen Diffusivität“ [92]. Die Weiterentwicklung dieses methodischen Ansatzes wird zu beobachten sein.

Im Gegensatz zu VBM ist DTI ein Verfahren, welches sowohl auf Gruppenebene angewendet werden kann, aber auch eine Individualhirnanalyse erlaubt. Ein Eingang in die klinische

Routine-Bildgebung kann zum derzeitigen Stand eine mögliche Option werden (siehe „Diskussion und Relevanz für die Praxis“).

So bestehen breite Einsatzmöglichkeiten von DTI bei klinischen Fragestellungen, wie beispielsweise der Epilepsie. Zum einen erlauben DTI-basierte Applikationen wie das Fiber Tracking unter dem Aspekt epilepsiechirurgischer Maßnahmen die Möglichkeit zur Identifikation statistisch wahrscheinlicher Fasertraktverläufe, was wiederum die Planung und Durchführung neurochirurgischer Eingriffe mit dem Ziel der Schonung potenziell eloquenter Areale der weißen Substanz unterstützen kann [93]. Im Weiteren finden sich Arbeiten zu fokalen kortikalen Dysplasien (FCD) als häufige Ätiologie fokaler Epilepsien, welche nicht nur in der Identifikation von FCDs und deren lokaler Ausdehnung, sondern auch hinsichtlich einer möglichen Involvierung von Faserverläufen konventionellen bildgebenden Verfahren überlegen waren [94, 95]. Hierdurch können schließlich auch differenzialtherapeutische Überlegungen hinsichtlich der Fragestellung, inwiefern spezifische funktionelle Netzwerke durch eine FCD beeinflusst werden, angestellt werden [96]. Eine Vielzahl weiterer DTI-Anwendungen besteht mit klinischer Zielsetzung im Bereich neuropädiatrischer Fragestellungen, geht aber über das Spektrum dieser Übersicht hinaus [97].

## ■ Diskussion und Relevanz für die Praxis

Aufgeführt wurden (*pars pro toto*) die mannigfaltigen Möglichkeiten der computerbasierten Magnetresonanztomographie (MRT) in der klinischen Neurologie. Insbesondere die voxelbasierte Morphometrie (VBM), welche es ermöglicht, strukturelle Unterschiede im Gehirn verursacht z. B. durch neurodegenerative Erkrankungen zu extrahieren, sowie DTI, welche Störungen in der Gerichtetheit des Diffusionsverhaltens in der weißen Substanz sowie der Konnektivität von Gehirnregionen aufzeigt. Über die am weitesten verbreitete Praxis der Analyse der fraktionalen Anisotropie (FA) als definiertem Marker der Gerichtetheit in einem Voxel hinausgehend können zusätzliche Informationen über die Diffusionseigenschaften von Gewebe durch Berechnung der mittleren Diffusivität (MD) und der radialen bzw. axialen Diffusivität [92] erhoben werden. Das Potenzial dieser Zusatzinformationen, z. B. hinsichtlich einer erhöhten MD in frühen Stadien einer Gewebeaffektion, ist jedoch methodisch bedingt noch nicht abschließend beurteilbar, weshalb hier nicht weiter darauf eingegangen wird.

VBM und DTI sind Methoden, die zur Verbesserung des pathoanatomischen Verständnisses wesentlich beigetragen haben. Die Zukunft liegt methodisch darin, diese Techniken, welche durch ihren intrinsischen Ansatz spezifische Variationsmuster aufzeigen, zu multiparametrischen Komplementäranalysen (auch in Kombination mit funktioneller MRT einschließlich „Resting-state“-Untersuchungen) zu verbinden, um umfassende und sich ergänzende Informationen über die strukturelle und funktionelle Pathoanatomie zu erhalten [98].

Mögliche Fehlerquellen bei VBM-Analysen umfassen die teils hohe Variabilität der Patienten- und Kontrollkollektive

im Hinblick auf das Krankheitsstadium respektive die Zusammensetzung der Kontrollen hinsichtlich Kollektivgröße, Alter und Geschlecht, die Auswahl der Analysemethoden nach klassischem [99] oder optimiertem [100] Protokoll. Dies betrifft nicht zuletzt auch das „Post-Processing“ der Bilddaten selbst, wie in einer aktuellen Studie am Beispiel der Chorea Huntington demonstriert [101].

Inhaltlich ist zum einen die Etablierung von MRT-Methoden als auch longitudinal einzusetzender Biomarker wesentlich, um deren klinisches Potenzial weiter zu nutzen. Zum anderen wird zunehmend damit begonnen, Anwendungen für diese *per se* als gruppenbasierte Analysen konzipierten Techniken im für den Kliniker naturgemäß vorrangigen Gebiet der individuellen Anwendung zur Einzelfalldiagnostik anzupassen, wie für DTI z. B. auf neurochirurgischem Fachgebiet beim „presurgical mapping“ bereits realisiert [102]: Es sind sowohl Einzelfallauswertungen bei neurodegenerativen Erkrankungen prinzipiell möglich [103] als auch die ergänzende Weiterentwicklung zu automatisierter MRT-Diagnostik auf Einzel-fallebene, wie für verschiedene Erkrankungen bereits gezeigt [104, 105]. Hierbei können die Gruppenanalysen also, über althergebrachtes neuroanatomisches Wissen deutlich hinausgehend, Areale definieren, die für die regionenbasierte und quantitativ fassbare automatisierte Individualdiagnostik als Zielstrukturen dienen, sodass diese unterschiedlichen methodischen Ansätze der automatisierten MRT-Bewertung einander ergänzen und so den Einzug in klinische MRT-Auswertungsalgorithmen ebnen.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

1. Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 243–9.
2. Ashburner J. Computational anatomy with the SPM software. *Magn Reson Imaging* 2009; 27: 1163–74.
3. Ashburner J, Friston K. Multimodal image coregistration and partitioning – a unified framework. *Neuroimage* 1997; 6: 209–17.
4. Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 1999; 7: 254–66.
5. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805–21.
6. Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 2001; 14: 1238–43.
7. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007; 38: 95–113.
8. Sperfeld AD, Kassubek J, Crosby AH, et al. Complicated hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum: variation of phenotypic expression over time. *J Neurol* 2004; 251: 1285–7.
9. Kassubek J, Unrath A. CT und MRT in der Diagnostik von Parkinsonsyndromen. In: Jost W (Hrsg). *Diagnostik des Parkinsonsyndroms*. Unimed, Bremen, 2008; 71–9.
10. Filippi M, Agosta F, Abrahams S, et al.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol* 2010; 17: 526–33.
11. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994; 103: 247–54.
12. Yamada K, Kizu O, Ito H, et al. Tractography for arteriovenous malformations near the sensorimotor cortices. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 598–602.
13. Lee SK, Kim DI, Kim J, et al. Diffusion-tensor MR imaging and fiber tractography: a new method of describing aberrant fiber connections in developmental CNS anomalies. *Radiographics* 2005; 25: 53–65.
14. Tench CR, Morgan PS, Wilson M, et al. White matter mapping using diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med* 2002; 47: 967–72.
15. Tuch DS. Q-ball imaging. *Magn Reson Med* 2004; 52: 1358–72.
16. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, et al. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 2006; 26 (Suppl 1): 205–23.
17. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson* 2001; 13: 534–46.
18. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, et al. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637–48.
19. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis – a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 456–67.

20. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10422–7.
21. Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci* 2003; 6: 750–7.
22. Clatworthy PL, Williams GB, Acosta-Cabrero J, et al. Probabilistic tractography of the optic radiations – An automated method and anatomical validation. *Neuroimage* 2010; 49: 2001–12.
23. Mori S, Cain B, Chacko VP, et al. Three dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999; 45: 265–9.
24. Müller HP, Unrath A, Sperfeld AD, et al. Diffusion tensor imaging and tractwise fractional anisotropy statistics: quantitative analysis in white matter pathology. *BioMedical Engineering Online* 2007; 6: 42.
25. Ellis CM, Suckling J, Amaro E Jr, et al. Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS. *Neurology* 2001; 57: 1571–8.
26. Kassubek J, Unrath A, Huppertz HJ, et al. Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS, as investigated by voxel-based morphometry of 3-D MRI. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6: 213–20.
27. Mezzapesa DM, Ceccarelli A, Dicuonzo F, et al. Whole-brain and regional brain atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 255–9.
28. Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J, et al. Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2005; 252: 321–31.
29. Grosskreutz J, Kaufmann J, Frädrich J, et al. Widespread sensorimotor and frontal cortical atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol* 2006; 6: 17.
30. Grosskreutz J, Peschel T, Unrath A, et al. Whole brain-based computerized neuroimaging in ALS and other motor neuron disorders. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; 9: 238–48.
31. Filippi M, Agosta F, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol* 2010; 17: 526–33.
32. Kassubek J, Juengling FD, Sperfeld AD. Widespread white matter changes in Kennedy disease: a voxel based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1209–12.
33. Kassubek J, Juengling FD, Baumgartner A, et al. Different regional brain volume loss in pure and complicated hereditary spastic paraparesis: a voxel-based morphometric study. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 328–36.
34. Kassubek J, Juengling FD, Hellwig B, et al. Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 2002; 323: 29–32.
35. Etgen T, Draganski B, Ilg C, et al. Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage* 2005; 24: 1242–7.
36. Hornyak M, Ahrendts JC, Spiegelhalder K, et al. Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007; 9: 22–6.
37. Unrath A, Juengling FD, Schork M, et al. Cortical gray matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2007; 22: 1751–6.
38. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004; 127: 791–800.
39. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 224–9.
40. Summerfield C, Junqué C, Tolosa E, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol* 2005; 62: 281–5.
41. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, et al. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 254–9.
42. Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, et al. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2008; 23: 42–6.
43. Brenneis C, Seppi K, Schocke MF, et al. Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003; 18: 1132–8.
44. Price S, Paviour D, Scahill R, et al. Voxel-based morphometry detects patterns of atrophy that help differentiate progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Neuroimage* 2004; 23: 663–9.
45. Cordato NJ, Duggins AJ, Halliday GM, et al. Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2005; 128: 1259–66.
46. Brenneis C, Egger K, Scherfler C, et al. Progression of brain atrophy in multiple system atrophy. A longitudinal VBM study. *J Neurol* 2007; 254: 191–6.
47. Whitwell JL, Josephs KA. Voxel-based morphometry and its application to movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (Suppl 3): S406–S416.
48. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of aging in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; 14: 21–36.
49. Tisserand DJ, Pruessner JC, Sanz Arigita EJ, et al. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002; 17: 657–69.
50. Chételat G, Landeau B, Eustache F, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005; 27: 934–46.
51. Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004; 23: 708–16.
52. Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, et al. Patterns of cerebral atrophy in primary progressive aphasia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 89–97.
53. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002; 58: 198–208.
54. Boxer AL, Rankin KP, Miller BL, et al. Cinguloparietal atrophy distinguishes Alzheimer disease from semantic dementia. *Arch Neurol* 2003; 60: 949–56.
55. Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008; 71: 743–9.
56. Abe O, Yamasue H, Yamada H, et al. Sex dimorphism in gray/white matter volume and diffusion tensor during normal aging. *NMR Biomed* 2010; 23: 446–58.
57. Bennett IJ, Madden DJ, Vaidya CJ, et al. Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 378–90.
58. Giorgio A, Watkins KE, Chadwick M, et al. Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. *Neuroimage* 2010; 49: 94–103.
59. Hsu JL, Van Hecke W, Bai CH, et al. Microstructural white matter changes in normal aging: a diffusion tensor imaging study with higher-order polynomial regression models. *Neuroimage* 2010; 49: 32–43.
60. Burzynska AZ, Preuschhof C, Bäckman L, et al. Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity. *Neuroimage* 2010; 49: 2104–12.
61. Walhovd KB, Fjell AM, Amlie I, et al. Multimodal imaging in mild cognitive impairment: Metabolism, morphometry and diffusion of the temporal-parietal memory network. *Neuroimage* 2009; 45: 215–23.
62. Lee DY, Fletcher E, Martinez O, et al. Regional pattern of white matter microstructural changes in normal aging, MCI, and AD. *Neurology* 2009; 73: 1722–8.
63. Liu Y, Spulber G, Lehtimäki KK, et al. Diffusion tensor imaging and Tract-Based Spatial Statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 558–71.
64. Choo IH, Lee DY, Oh JS, et al. Posterior cingulate cortex atrophy and regional cingulum disruption in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 772–9.
65. Pievani M, Agosta F, Pagani E, et al. Assessment of white matter tract damage in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1862–75.
66. Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, et al. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. *Neurobiol Aging* 2010 [Epub ahead of print].
67. Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1222–6.
68. Karagulle Kendi AT, Lehericy S, Luciana M, et al. Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 501–5.
69. Scherfler C, Schocke MF, Seppi K, et al. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 538–42.
70. Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, et al. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 481–4.
71. Menke RA, Scholz J, Miller KL, et al. MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study. *Neuroimage* 2009; 47: 435–41.
72. Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72: 1378–84.
73. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Dementia in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 177–81.
74. Lee JE, Park HJ, Park B, et al. A comparative analysis of cognitive profiles and white-matter alterations using voxel-based diffusion tensor imaging between patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 320–6.
75. Padovani A, Borroni B, Brambati SM, et al. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in early progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 457–63.
76. Ito S, Makino T, Shirai W, et al. Diffusion tensor analysis of corpus callosum in progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology* 2008; 50: 981–5.
77. Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Neuroimage* 2004; 21: 1443–51.
78. Seppi K, Schocke MF, Prenschiuetz-Schuetzenau K, et al. Topography of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a diffusion magnetic resonance study. *Mov Disord* 2006; 21: 847–52.
79. Blain CR, Barker GJ, Jarosz JM, et al. Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. *Neurology* 2006; 67: 2199–205.
80. Köllensperger M, Seppi K, Liener C, et al. Diffusion weighted imaging best discriminates PD from MSA-P: A comparison with tilt table testing and heart MIBG scintigraphy. *Mov Disord* 2007; 22: 1771–6.
81. Nicoletti G, Manners D, Novellino F, et al. Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology* 2010; 74: 988–94.
82. Unrath A, Müller HP, Ludolph AC, et al. Cerebral white matter alterations in idiopathic restless legs syndrome, as measured by diffusion tensor imaging. *Mov Disord* 2008; 23: 1250–5.
83. Ellis CM, Simmons A, Jones DK, et al. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology* 1999; 53: 1051–8.
84. Sach M, Winkler G, Glauche V, et al. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2004; 127: 340–50.
85. Graham JM, Papadakis N, Evans J, et al. Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS. *Neurology* 2004; 63: 2111–9.
86. Grosskreutz J, Peschel T, Unrath A, et al. Whole brain-based computerized neuroimaging in ALS and other motor neuron disorders. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; 9: 238–48.
87. Sage CA, Van Hecke W, Peeters R, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: revisited. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 3657–75.
88. Agosta F, Pagani E, Petrolini M, et al. Assessment of white matter tract damage in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor MR imaging tractography study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1457–61.
89. Unrath A, Müller HP, Riecker A, et al. Whole brain-based analysis of regional white matter tract alterations in rare motor neuron diseases by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1727–40.
90. Hong YH, Sung JJ, Kim SM, et al. Diffusion tensor tractography-based analysis of the pyramidal tract in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimaging* 2008; 18: 282–7.
91. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 1995; 8: 333–44.
92. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 316–29.
93. Stadlbauer A, Nimsky C, Gruber S, et al. Changes in fiber integrity, diffusivity, and metabolism of the pyramidal tract adjacent to gliomas: a quantitative diffusion tensor fiber tracking and MR spectroscopic imaging

- study. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28: 462–9.
94. Gross DW, Bastos A, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging abnormalities in focal cortical dysplasia. Can J Neurol Sci 2005; 32: 477–82.
95. Widjaja E, Zarei Mahmoodabadi S, Otsubo H, et al. Subcortical alterations in tissue microstructure adjacent to focal cortical dysplasia: detection at diffusion tensor MR-imaging by using magnetoencephalographic dipole cluster localization. Radiology 2009; 251: 206–15.
96. Madan N, Grant PE. New directions in clinical imaging of cortical dysplasias. Epilepsia 2009; 50 (Suppl 9): 9–18.
97. Kim MJ, Provenzale JM, Law M. Magnetic resonance and diffusion tensor imaging in pediatric white matter diseases. Top Magn Reson Imaging 2006; 17: 265–74.
98. Müller HP, Lulé D, Unrath A, et al. Complementary image analysis of diffusion tensor imaging and 3-dimensional T1-weighted imaging: white matter analysis in amyotrophic lateral sclerosis. J Neuroimaging 2011; 21: 24–33.
99. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. Neuroimage 2000; 11: 805–21.

100. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage 2001; 14: 21–36.
101. Henley SM, Ridgway GR, Scallan RI, et al.; EHDN Imaging Working Group. Pitfalls in the use of voxel-based morphometry as a biomarker: examples from Huntington disease. AJNR Am J Neuroradiol 2010; 31: 711–9.
102. Kassubek J, Juengling FD. Multimodality functional neuroimaging. In: Stippich C (ed). Clinical Functional MRI – Presurgical Functional Neuroimaging. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2007; 191–210.
103. Mühlau M, Wohlschläger AM, Gaser C, et al. Voxel-based morphometry in individual patients: a pilot study in early Huntington disease. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30: 539–43.
104. Klöppel S, Stonnington CM, Barnes J, et al. Accuracy of dementia diagnosis: a direct comparison between radiologists and a computerized method. Brain 2008; 131: 2969–74.
105. Huppertz HJ, Kröll-Seger J, Danek A, et al. Automatic striatal volumetry allows for identification of patients with chorea-acanthocytosis at single subject level. J Neural Transm 2008; 115: 1393–400.

#### Prof. Dr. med. Jan Kassubek

1995–1996 Abteilung für experimentelle Neuropsychiatrie, Klinik für Neurologie der Universität Erlangen, 1996 Center for Magnetic Resonance Research, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN, USA, 1997–2001 Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Freiburg. Seit 2002 klinisch und wissenschaftlich tätiger Leitender Oberarzt in der Abteilung für Neurologie der Universität Ulm.



**Klinische Schwerpunkte:** Bewegungsstörungen mit Fokus im Bereich der Parkinson-Syndrome und des Restless-legs-Syndroms, neurodegenerative Motoneuronerkrankungen.

**Wissenschaftliche Schwerpunkte:** Neuro-Imaging (Schwerpunkt MRT) mit Analyse von Struktur- und Funktionsveränderungen zerebraler Netzwerke bei neurodegenerativen Erkrankungen.



**AXURA®. Länger ich.  
Länger miteinander.**

**IT'S MEMANTIME**

Bei Neueinstellungen:  
Axura® Starterpackung



Bei Schluckbeschwerden:  
Axura® Lösung 5mg / Pumpenhub



Zur Erhaltungstherapie:  
Axura® 20 mg Filmtabletten



Bei schwerer Niereninsuffizienz: Axura® 10 mg / 28 Stück Filmtabletten

Fachkurzinformation siehe Seite 322



# Neurosarkoidose

R. Holzapfel, M. Mäurer

**Kurzfassung:** Die Neurosarkoidose ist eine seltene Komplikation der Sarkoidose und wird mit einer Prävalenz von 5–15 % beschrieben. Ihr klinisches Bild ist sehr variabel und oft Folge einer aseptischen granulomatösen Meningitis. Diese führt häufig zu Hirnnervenerkrankungen oder einer aseptischen Meningitis mit Liquorzirkulationsstörungen. Auch intraparenchymatöse Granulome kommen vor, häufig mit Befall basaler mittelliniennaher Strukturen wie Hypothalamus und Hypophyse, die zu einer Enzephalopathie führen können.

Das MRT besitzt einen hohen diagnostischen Stellenwert, die Befunde sind allerdings nicht spezifisch und können sehr variabel sein. Daher bleibt der histologische Granulomnachweis Goldstandard für die Diagnose einer Neurosarkoidose, was aber nur bei wenigen Patienten möglich ist. Laboruntersuchungen sind wenig sensitiv und spezifisch, was die Neurosarkoidose zu einer diagnostischen Herausforderung

macht, insbesondere wenn Zeichen einer systemischen Sarkoidose fehlen. Angesichts der erheblichen Morbidität der Erkrankung sollte eine frühe und konsequente Behandlung erfolgen. Dies geschieht in der Regel mit Kortikosteroiden, unterstützt durch Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat.

**Schlüsselwörter:** Sarkoidose, zentrales Nervensystem, MRT, Therapie

**Abstract: Neurosarcoidosis.** Neurosarcoidosis is a rare complication of systemic sarcoidosis and occurs in approximately 5–15 % of patients with systemic sarcoidosis. The clinical presentation is highly variable and is mainly due to a granulomatous inflammation of the meninges. This can result in cranial nerve neuropathy, aseptic meningitis, and hydrocephalus. Rarely, intracerebral granulomas occur – commonly found in

the hypothalamus or pituitary gland – which may produce an encephalopathy.

MRI is the most sensitive diagnostic tool for the detection and localisation of neurological lesions. However, findings are not specific and highly variable. Therefore, biopsy remains the gold standard for diagnosis of neurosarcoidosis, although this is only possible in a small proportion of patients. Sensitive and specific laboratory tests are still lacking, which makes neurosarcoidosis a challenging diagnostic problem, especially when systemic manifestations of sarcoidosis are absent. Given the morbidity and mortality of neurosarcoidosis early and consequent treatment is recommended. This is usually done with corticosteroids supported by the use of cytotoxic drugs like azathioprine or methotrexate. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 280–3.**

**Key words:** sarcoidosis, CNS, MRI, therapy

## ■ Einleitung

Die Sarkoidose ist eine entzündliche Multisystemerkrankung unbekannter Ursache mit einer Prävalenz in Westeuropa von ca. 50/100.000 und einer Inzidenz von 10/100.000/Jahr. Histopathologisch finden sich multiple nicht-verkäsende Granulome, die die Gewebsarchitektur zerstören und die Funktion des betroffenen Gewebes behindern. Die Sarkoidose betrifft in der Regel junge Erwachsene im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, Frauen sind häufiger betroffen [1]. Die Erkrankung verläuft typischerweise schubförmig mit Remissionen. Prinzipiell kann jedes Organ durch die Sarkoidose befallen sein, wobei in > 90 % der Fälle eine Lungenbeteiligung nachgewiesen werden kann [2]. Eine Neurosarkoidose gilt als ungünstige, aber seltene Komplikation der Sarkoidose und wird in der Literatur mit einer Prävalenz zwischen 5 und 15 % angegeben. *Post-mortem*-Studien belegen jedoch, dass ein subklinischer Befall des Nervensystems wesentlich häufiger anzutreffen ist [1].

## ■ Klinische Präsentation

Eine Neurosarkoidose kann sich auf vielfältige Weise präsentieren, je nachdem, an welcher Stelle die granulomatöse Entzündung das Nervensystem befällt. Zudem kann der Verlauf von einer perakuten Symptomatik bis hin zu einer schleichen chronischen Erkrankung variieren.

Als häufigste klinische Präsentation der Neurosarkoidose gilt ein Befall der Hirnnerven (72 %), häufig im Rahmen einer basalen granulomatösen Meningitis. In erster Linie ist der N. facialis befallen, auch als Folge von Parotisgranulomen. Auch der N. opticus ist häufig betroffen, dessen Funktion durch eine direkte Infiltration gestört sein kann. Ein beidseitiger Befall ist jeweils nicht selten [3–6].

Die granulomatöse aseptische Entzündung der Meningen als Ursache einer Hirnnervenerkrankung wurde bereits angesprochen. Der Verlauf des meningealen Befalls kann sehr variabel sein und von asymptomatischen Verläufen über eine chronische aseptische Meningitis bis hin zu einem akuten Bild mit Kopfschmerzen, Fieber und Nackensteifigkeit reichen. Durch die granulomatöse meningeale Entzündung kann es zu einer Störung der Arachnoidalzotten mit konsekutiver Liquorzirkulationsstörung und Entwicklung eines druckaktiven Hydrozephalus als gefährlicher Komplikation kommen [7, 8]. Wichtige Differenzialdiagnosen der häufig basal lokalisierten Meningitis sind Tuberkulose und Meningeosis neoplastica.

Neben dem Befall der Meningen können Granulome auch intraparenchymatös vorkommen. Häufig finden sich multiple periventrikuläre Läsionen, die Ähnlichkeit mit MS-Herden oder vaskulären Läsionen haben können und davon auch differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden müssen. Durch die multiplen Granulome kann eine Enzephalopathie entstehen, die durch epileptische Anfälle und psychiatrische Symptome gekennzeichnet sein kann. Auch Hirnstamm- und zerebelläre Symptome werden gefunden [9]. Selten vorkommende raumfordernde intraparenchymatöse Granulome führen neben entsprechenden fokal-neurologischen Ausfällen zu erhöhtem Hirndruck.

Granulome finden sich bei Sarkoidose auch häufig mittelliniennah im Bereich von Hypophyse und Hypothalamus und

Eingelangt am 17. Mai 2010; angenommen nach Revision am 21. Juli 2010;  
Pre-Publishing Online am 4. Oktober 2010

Aus der Neurologischen Klinik, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. med. Mathias Mäurer, Neurologische Klinik,  
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim GmbH, D-97980 Bad Mergentheim,  
Uhlandstraße 7; E-Mail: mathias.maeurer@ckbm.de

können entsprechende endokrine Störungen, wie einen Diabetes insipidus (5 %) oder eine Amenorrhö bzw. Galaktorrhö hervorrufen [10, 11].

Wenn Granulome im Bereich des Rückenmarks auftreten (28 %), können sie sich entweder als intramedulläre Raumforderung manifestieren, oder es kann durch die granulomatöse Infiltration von Nervenwurzeln eine Radikulopathie entstehen. Meist sind zervikale oder thorakale Abschnitte betroffen [12].

Der Befall der Muskulatur durch eine Sarkoidose ist relativ häufig (bei 50–75 % der Patienten), verläuft jedoch oft subklinisch. Auch ein Befall peripherer Nerven ist möglich, wobei die klinische Präsentation sehr heterogen ist – Befallsmuster von der Mononeuropathie bis hin zu distal symmetrischen Polyneuropathien (PNP) sind möglich [13]. Über die Häufigkeit des Auftretens existieren keine eindeutigen Zahlen. Während einige Autoren den Befall von peripheren Nerven als Rarität ansehen [14], existieren andere Beobachtungen, die das Auftreten einer distal symmetrischen PNP in 47 % der Fälle und das Auftreten einer Mononeuropathie in 25 % der Fälle mit Neurosarkoidose gefunden haben [15].

## Falldarstellung

Ein 45-jähriger Patient ohne relevante internistische und neurologische Vorerkrankungen klagte seit 6 Wochen über eine Visusminderung des linken Auges. Zuvor habe er einen Infekt der oberen Luftwege gehabt. Im weiteren Verlauf sind thorakale Missempfindungen aufgetreten, seit einer Woche bestünde eine Taubheit des fünften Fingers beider Hände. In der neurologischen Untersuchung zeigte sich eine Anisokorie links > rechts, die Lichtreaktion war links abgeschwächt und der Visus war auf 0,5 reduziert. Darüber hinaus konnte eine Hypästhesie zwischen Mamille und Nabel beidseitig festgestellt werden. Der übrige neurologische Untersuchungsbefund war normal. Im Liquor fand sich eine Pleozytose mit 25 Zellen, das Gesamteiweiß war mit 762 mg/l leicht erhöht, die oligoklonalen Banden waren negativ, zytologisch fanden sich keine atypischen Zellen. Unter Verdacht auf eine entzündliche ZNS-Erkrankung wurde eine ausführliche differenzialdiagnostische Abklärung durchgeführt. Das MRT zeigte eine kontrastmittelaufnehmende Läsion im Bereich des Septum pellucidum (Abb. 1), ansonsten war der intrakranielle Befund negativ. In der FLAIR-Sequenz fanden sich keine MS-typischen Läsionen. Die Labordiagnostik erbrachte keinen Hinweis auf eine erregungsbedingte Erkrankung (Borrelia- und Lues-Serologie negativ), die Autoantikörper im Serum (ANA, ENA, ANCA) waren ebenfalls negativ. Auffällig waren eine erhöhte CK mit 218 U/l und erhöhte Leberwerte, darüber hinaus war das ACE in Liquor und Serum erhöht. Nachdem der Röntgen-Thorax eine bilaterale Lymphadenopathie zeigte, stellten wir angesichts der erhöhten ACE-Werte, dem entzündlich veränderten Liquor und dem Nachweis einer KM-aufnehmenden (entzündlichen) mittelliniennahen Läsion die Diagnose einer wahrscheinlichen Neurosarkoidose, nachdem die systemische Sarkoidose biopsisch gesichert werden konnte.



**Abbildung 1:** Koronare kontrastmittelgestützte T1-Gewichtung eines Patienten mit wahrscheinlicher Neurosarkoidose. Es zeigt sich eine kontrastmittelaufnehmende Läsion im Bereich der Mittellinie (Septum pellucidum).

## Diagnosestellung

Da die Neurosarkoidose als Komplikation einer systemischen Sarkoidose auftreten kann, sollte auch auf allgemeine Symptome einer chronischen Sarkoidose, wie Reizhusten und Belastungsdyspnoe, geachtet werden. In solchen Fällen empfiehlt sich dann auch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit hinsichtlich Diagnose und Therapie.

Für die Diagnose einer systemischen Sarkoidose ist in erster Linie eine Röntgenaufnahme oder ein CT der Lunge sinnvoll, da 90 % aller systemischen Erkrankungen einen Lungenbefall haben. Bei gesicherter Neurosarkoidose zeigten aber nur 33 % einen auffälligen Röntgen-Thoraxbefund [2].

Diagnostischer Goldstandard ist dann der histologische Nachweis nicht-verkäsender Epitheloidzellgranulome. Dies gelingt mittels transbronchialer Biopsie im Rahmen einer Bronchoskopie in 95 %, oft auch in Haut oder Lymphknoten [2].

Laborbefunde sind häufig wenig spezifisch. Auch über die bronchoalveoläre Lavage mit Nachweis einer Erhöhung der Lymphozytenzahl und der CD4/CD8-T-Zell-Ratio (> 3) ist der sichere Nachweis einer Sarkoidose nicht zu erbringen. Man kann darüber hinaus eine BSG-Beschleunigung (bei akuter Verlaufsform) finden, sowie die Erhöhung von  $\gamma$ -Globulinen bzw. IgG, und eine Hyperkalziämie. Als Aktivitätsparameter bei pulmonaler Sarkoidose dient „Angioconverting Enzyme“ im Serum (ACE), das jedoch wenig sensitiv ist, und durch ACE-Hemmer-Therapie verfälscht werden kann. Darüber hinaus werden der lösliche IL2-Rezeptor und Neopterin als Aktivitätsparameter verwendet [16, 17].

Ein großes diagnostisches Problem entsteht dann, wenn neurologische Symptome bei Patienten zugeordnet werden müs-

**Tabelle 1:** Diagnostische Kriterien der Neurosarkoidose. Nach [12].**Mögliche Neurosarkoidose**

- Klinik und Diagnostik legen eine NS nahe
- Infektiöse oder maligne DD nicht ausgeschlossen bzw.
- Keine bioptisch gesicherte systemische Sarkoidose

**Wahrscheinliche Neurosarkoidose**

- Klinik und Diagnostik legen NS nahe
- Alternative DD ausgeschlossen
- Biopisch gesicherte systemische Sarkoidose

**Sichere Neurosarkoidose**

- Wie wahrscheinliche NS
- Aber: biopisch gesicherte NS
- Oder Benefit von Immuntherapie > 1 Jahr

DD: Differenzialdiagnose; NS: Neurosarkoidose

**Tabelle 2:** Differenzialdiagnosen der Neurosarkoidose**Infektiöse Erkrankungen**

- Tuberkulose
- Mb. Whipple
- Toxoplasmose
- Mykosen
- Neurosyphilis
- Neuroborreliose

**Neoplasien**

- Meningeosis carcinomatosa
- Zerebrale Lymphome
- Multifokuläre Gliome

**Autoimmunerkrankungen**

- Multiple Sklerose/ADEM
- Primäre ZNS-Vaskulitis
- Wegner-Granulomatose
- Mb. Bechet

ADEM: Akute disseminierte Enzephalomyelitis

sen, die keine Anhaltspunkte für eine systemische Sarkoidose zeigen. Dies dürfte bei 10 % der Patienten mit Neurosarkoidose der Fall sein. Da ein histologischer Befund aus dem (insbesondere zentralen) Nervensystem selten realisierbar ist und es auch sonst keine definitiven diagnostischen Tests für die Neurosarkoidose gibt, stellt dieses Szenario eine große diagnostische Herausforderung dar.

Der Liquor von Patienten mit Neurosarkoidose ist unspezifisch verändert: In je bis zu 70 % können eine milde lymphozytäre Pleozytose mit 10–200 Zellen/ $\mu$ l, Schrankenstörung, IgG-Erhöhung bzw. oligoklonale Banden nachgewiesen werden. Erhöhte Liquorkonzentrationen von ACE werden bei Patienten mit Neurosarkoidose in höchstens der Hälfte der Fälle, eventuell aber auch bei Patienten mit Tumoren oder Infektionen gefunden. Eine Erhöhung der CD4/CD8-T-Zell-Ratio im Liquor > 5 (bei 20 %), von Lysozym (bei 75 %) und  $\beta$ 2-Mikroglobulin im Liquor wurde beschrieben [18–21].

Im Bereich der Bildgebung ist das MRT von Gehirn und Rückenmark das Diagnostikum der Wahl [22]. Die Sensitivität einer Kontrastmittel- (KM-) unterstützten Computertomographie (CT) als Alternative (z. B. bei Kontraindikationen gegen eine Magnetresonanztomographie [MRT]) liegt deutlich nied-

riger. Trotz der hohen Sensitivität des MRT sind die Befunde jedoch nicht spezifisch und eine normale Bildgebung schließt das Vorliegen einer Neurosarkoidose nicht aus, insbesondere bei reinem Hirnnervenbefall oder bereits begonnener Steroidtherapie.

Ein leptomeningealer Befall kommt bei Sarkoidose häufig vor und ist oft basal lokalisiert. Es empfiehlt sich bei der Kontrastserie, auf die Anreicherung und Verdickung der Meningen zu achten. Intraparenchymatös bzw. perivaskulär finden sich KM-aufnehmende Läsionen mit oder ohne T2-Hyperintensität. Periventriculäre „White-matter“-T2-Hyperintensitäten ohne KM-Aufnahme sind besonders unspezifisch und unter Therapie oft nicht rückläufig. Oft haben granulomatöse intraparenchymatöse Läsionen Kontakt mit den meningealen Anreicherungen bzw. breiten sich entlang der perivaskulären Räume in das Hirnparenchym aus. Auf KM-Anreicherungen und Signalanhebungen im Bereich basaler Mittellinienstrukturen wie Hypothalamus, Hypophyse und N. opticus sollte ebenso geachtet werden wie auf eine Hirnnervenbeteiligung. Verschiedene Formen des Hydrozephalus sind nicht selten. Selten kommen auch Kontrastmittel aufnehmende raumfordernde Läsionen vor.

Gallium-Szintigraphie und Positronen-Emissionstomographie (PET) stellen noch keine Routineverfahren dar, der Kveim-Nickerson-Intrakutantest gilt heute vielfach als obsolet [1].

Die Anwendung der Elektromyographie zum Nachweis eines Muskelbafalls oder Nervenleitungsstudien zum Nachweis einer peripheren Neuropathie können im Einzelfall sinnvoll sein.

Diagnostische Kriterien der Neurosarkoidose unterscheiden zwischen sicherer, wahrscheinlicher und möglicher Neurosarkoidose [12] (Tab. 1).

Tabelle 2 gibt eine Auflistung von möglichen Differenzialdiagnosen einer Neurosarkoidose.

## ■ Therapie

Angesichts der erheblichen Schäden, die eine Neurosarkoidose hervorrufen kann, ist ein früher Therapiebeginn anzustreben. Es existieren keine kontrollierten Studien zur Therapie der Neurosarkoidose, daher sind wie bei der systemischen Sarkoidose Steroide das Mittel der ersten Wahl [12].

Wird mit der alleinigen Steroidtherapie keine Remission erzielt, kommt es nach Absetzen zum Rezidiv, oder soll aufgrund von steroidbedingten Nebenwirkungen die Dosis verringert werden, sollte mit einem Immunsuppressivum kombiniert werden [23–25] (Tab. 3).

Eine interessante Option stellt Infliximab dar. Erste Studien zeigen eine gute Effektivität bei niedriger Toxizität bzw. gute Therapieeffekte auch bei Krankheitsprogredienz unter Steroiden und Immunsuppressiva [26].

Komplikationen der Neurosarkoidose wie z. B. Epilepsie und Hormonstörungen werden symptomatisch behandelt, was

**Tabelle 3:** Therapie der Neurosarkoidose [1]**Steroide**

- Initial 1 mg/kg Körpergewicht/die Prednisolon-Äquivalent
- Dosisreduktion innerhalb von 3 Monaten auf Erhaltungsdosis
- Erhaltungsdosis mit möglichst niedriger Steroiddosis, individuell festzulegen, wenn möglich unterhalb der Cushing-Schwelle
- Schwere Fälle: initiale Pulstherapie mit 1 g/die i.v. über 3–5 Tage

**Immunsuppressiva**

- Methotrexat 15–25 mg als wöchentliche Einmalgabe p.o. oder s.c.
- Azathioprin 150 mg/die initial, Titration nach Lymphozytenzahl
- Mycophenolat Mofetil
- Hydroxychloroquin
- Schwere Fälle: Cyclophosphamid i.v., Infliximab

**Ultima ratio**

- Radiatio

u. a. bei Hydrozephalus oder spinaler Manifestation auch ein operatives Vorgehen beinhalten kann.

Neben der Klinik bietet sich für ein Monitoring der Therapieeffekte insbesondere die Entwicklung der MRT-Läsionen an [22].

## ■ Prognose

Bei der Sarkoidose allgemein ist mit 20–30 % chronisch-rezidivierender Verläufe zu rechnen. Spontanremissionen – wie bei anderen Manifestationsorten häufig – sind bei Neurosarkoidose selten [27]. Die spärlichen Daten legen bei peripherer Fazialisparese eine günstigere Prognose nahe als bei anderer Lokalisation. Trotz des Ansprechens auf Kortikoide zeigten 70 % der Patienten mit Neurosarkoidose noch relevante Krankheitssymptome. Eine konsequente Immuntherapie ist daher angezeigt.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

## ■ Relevanz für die Praxis

Durch die Variabilität der möglichen klinischen Befunde einerseits und deren niedrige Spezifität andererseits stellt die Neurosarkoidose vor allem immer dann eine große diagnostische Herausforderung dar, wenn (noch) keine Anhaltspunkte für eine systemische Sarkoidose vorliegen. Da durch frühzeitigen Therapiebeginn relevante Spätschäden eingedämmt werden können, sollte die Erkrankung in der klinischen Praxis als mögliche Differenzialdiagnose bei einer Vielzahl neurologischer Symptome stets präsent sein.

**Literatur:**

- Hoitsma E, Faber CG, Drent M, et al. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004; 3: 397–407.
- Prasse A, Müller-Quernheim J. Sarkoidose. *Internist* 2009; 50: 581–90.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224–34.
- Wachtel AS, Saunders M. Optic nerve sarcoidosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 791.
- Palacios E, Rigby PL, Smith DL. Cranial neuropathy in neurosarcoidosis. *Ear Nose Throat J* 2003; 82: 251–2.
- De Broff B, Donahue S. Bilateral optic neuropathy as the initial manifestation of systemic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 108–11.
- Marangoni S, Argentieri V, Tavalato B. Neurosarcoidosis. *J Neurol* 2006; 253: 488–95.
- Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist* 2010; 16: 2–15.
- Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 2001; 248: 363–72.
- Randeva HS, Davison R, Chamoun V, et al. Isolated neurosarcoidosis – a diagnostic enigma: case report and discussion. *Endocrine* 2002; 17: 241–7.
- Murialdo G, Tamagno G. Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 650–62.
- Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis – diagnosis and management. *QJM* 1999; 92: 103–17.
- Said G, Lacroix C, Planté-Bordeneuve V, et al. Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy: a clinicopathological study of 11 patients. *Brain* 2002; 125: 264–75.
- Gainsborough N, Hall SM, Hughes RA, et al. Sarcoid neuropathy. *J Neurol* 1991; 238: 177–80.
- Allen RK, Sellars RE, Sandstrom PA. A prospective study of 32 patients with neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 118–25.
- Vinas FC, Rengachary S. Diagnosis and management of neurosarcoidosis. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 505–13.
- Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, et al. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 407–13.
- Oksanen V, Fyhrquist F, Gronhagen-Riska C, et al. CSF angiotensin-converting enzyme in neurosarcoidosis. *Lancet* 1985; 1: 1050–1.
- Juozevicius JL, Rynes RI. Increased helper/suppressor T-lymphocyte ratio in the cerebrospinal fluid of a patient with neurosarcoidosis. *Ann Intern Med* 1986; 104: 807–8.
- McLean BN, Mitchell DN, Thompson EJ. Local synthesis of specific IgG in the cerebrospinal fluid of patients with neurosarcoidosis detected by antigen immunoblotting using Kveim material. *J Neurol Sci* 1990; 99: 165–75.
- Oksanen V, Gronhagen-Riska C, Tikanoja S, et al. Cerebrospinal fluid lysozyme and beta 2-microglobulin in neurosarcoidosis. *J Neurol Sci* 1986; 73: 79–87.
- Schmith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 289–95.
- Lower EE, Broderick JP, Brott TG, et al. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1864–8.
- Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest* 2003; 124: 2023–6.
- Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999; 54: 742–6.
- Santos E, Shaunak S, Renowden S, et al. Treatment of refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 241–6.
- Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, et al. Long-term follow-up of neurosarcoidosis. *Neurology* 2001; 57: 927–9.

**PD Dr. med. Mathias Mäurer**

Geboren 1967. 1994–2003 Facharztweiterbildung an der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg. 2004 Habilitation. 2006–2008 geschäftsführender Oberarzt der Neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Erlangen, seit 11/2008 Chefarzt der Klinik für Neurologie, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg).



# Die Bedeutung zerebraler Bypassverfahren in der endovaskulären Behandlung von kranialen Aneurysmen: Ein Update

G. Bavinzski, W. Wang, C. Schnürer, H. Standhardt, A. Gruber, H. Ferraz-Leite, E. Knosp

**Kurzfassung:** Bypassverfahren haben an großen Zentren mit Spezialisierung für neurovaskuläre Erkrankungen nicht an Bedeutung verloren und können Hirnarterien ersetzen, die bei neurochirurgischen Operationen nicht zu erhalten sind. Vor allem bei Patienten mit fusiformen und komplexen Hirnarterienaneurysmen, mit chronisch hypoperfundierten Hemisphären bedingt durch extra- (ec) oder intrakranielle Gefäßstenosen oder Okklusionen, mit Moya-Moya-Erkrankung, mit intrakranieller Dissektion oder mit tumorinfiltrierten Gefäßen wurden zerebrale Bypässe erfolgreich eingesetzt. Durch die rasante Entwicklung endovaskulärer Techniken ergaben sich auch neue Indikationen für die zerebrale Revaskularisation. Dabei stellte sich die Kombination eines Bypasses mit einem therapeutischen endovaskulären Gefäßverschluss als eine besonders effektive Behandlungsstrategie bei schwierigen intrakraniellen Aneurysmen heraus. Darüber hinaus können Bypässe manchmal als Rescue-Maßnahmen bei ungewollt endovaskulär verschlossenen Gefäßen eingesetzt werden.

Die Wahl des Bypassverfahrens hängt im Wesentlichen von den vorhandenen natürlichen Kollateralen des Gehirns (Circulus arteriosus Willisii, leptomeningeale Kollateralen) und einem funktionellen Test, dem so genannten Ballon-Okklusionstest (BOT), der in speziell ausgerüsteten endovaskulären Operationssälen am wachen Patienten durchgeführt wird, ab. So tolerieren etwa 30 % der Patienten einen Verschluss der Arteria carotis interna (ACI) nicht.

Standard- oder „Low-flow“-Bypässe werden zur Unterstützung vorhandener, aber alleine insuffizienter zerebraler Kollateralen eingesetzt. Zumeist wird dabei die Arteria temporalis superficialis (ATS) oder die Okzipitalarterie (OA) mit einer Hirnarterie der vorderen oder hinteren Zirkulation verbunden. Im Gegensatz dazu sind „High-flow“-Bypässe in der Lage, ein großes intrakranielles (ic) Gefäß (wie etwa die ACI oder

beide Vertebralarterien [AVERT]) abrupt und vollständig zu ersetzen.

Die neueste Entwicklung stellen non-okklusive Techniken, wie z. B. die ELANA- („Excimer-Laser-Assisted Non-occlusive Anastomosis“) Methode, dar, die ein temporäres Ausklemmen großer intrakranieller Arterien vermeiden und damit das Risiko einer ischämischen Komplikation minimieren. Für den Neurochirurgen sind EC-IC-Bypässe ein wertvolles und effektives Werkzeug zur Behandlung schwieriger zerebraler Aneurysmen.

**Schlüsselwörter:** extra-intrakranieller Bypass, Hirnarterienaneurysma, Riesenaneurysma, zerebrale Revaskularisation, Elana

**Abstract: The Role of Bypass Surgery in the Endovascular Era of Brain Aneurysm Treatment.**

At major neurovascular centers, bypass surgery has remained an important additive method in complex neurosurgical procedures, when a major intracranial artery had to be sacrificed as part of the overall treatment strategy or when it is lost unintentionally. Revascularization surgery has remained an indication in patients with unclippable or uncoilable complex intracranial aneurysms, with chronically hypoperfused hemispheres and low cerebral blood flow (CBF) due to intra- or extracranial vessel stenosis or occlusion, with intracranial hemorrhagic dissections, with Moyamoya disease, or with tumor-infiltrated major cranial vessels that can not be preserved. Due to the rapid development of endovascular interventional techniques the interest in bypass surgery has been strongly revived in recent years. The combination of a bypass with the planned endovascular occlusion of the parent artery has been shown to be a safe and successful treatment strategy in complex, otherwise difficult-to-treat intracranial aneurysms. Moreover, it can sometimes serve as an emergency rescue therapy in case of an acciden-

tally occluded artery during endovascular procedures. Depending on the expected flow demand 2 different bypass types are being used. The „standard“, or „low-flow“, bypass is created if the collateral flow to the brain territory distal to the target artery (e. g., the internal carotid artery) is insufficient. Through the bypass flow is augmented to preserve or restore normal CBF. The superficial temporal artery or the occipital artery is microsurgically connected in this type of bypass to distal branches of the middle cerebral artery, or less commonly the anterior or posterior cerebral artery. The „high-flow bypass“ (e. g., saphenous vein graft between external or internal carotid artery and a major intracranial vessel) is a conduit that can immediately replace flow of the internal carotid artery or both vertebral arteries.

The bypass selection decision mainly depends on the anatomical and functional capacities of natural collaterals (Circle of Willis, leptomeningeal collaterals). These are tested by means of a temporary endovascular balloon test occlusion performed in a specially equipped neuroendovascular angiographic suite on the awake patient. In this test, about 30 % of the patients will not tolerate the occlusion of an internal carotid artery.

The most recent development in this field are non-occlusive techniques such as the ELANA („Excimer Laser-Assisted Non-occlusive Anastomosis“) method, that avoid temporary clamping of the intracranial target vessel and thus minimize the risk of ischemic complications. In modern vascular neurosurgery, cerebral bypasses are a valuable tool in the management of complex cerebral aneurysms. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 284–93.**

**Key words:** extra- to intracranial bypass (EC-IC bypass), cerebral aneurysm, cerebral revascularization, excimer laser-assisted non-occlusive anastomosis, giant aneurysm

## ■ Einleitung

Zerebrale Revaskularisationsverfahren haben trotz der negativen Ergebnisse der 1985 im *New England Journal of Medicine* publizierten EC/IC-Studie an tertiären neurochirurgischen Zentren mit Spezialisierung auf zerebrovaskuläre

Pathologien in Westeuropa und den USA über die Jahre kaum an Bedeutung verloren [1–4]. Seit Langem ist bekannt, dass zerebrale Bypässe sehr gut dazu geeignet sind, Gefäßterritorien des Gehirns vor ischämischen Infarkten zu bewahren, wenn essenzielle Gefäße, wie z. B. die ACI oder die Arteria cerebri media (ACM), im Rahmen komplexer neurochirurgischer Operationen nicht erhalten werden können. Eine wichtige Rolle haben Bypässe weiterhin in der Behandlung komplexer großer Aneurysmen, bei mittels CBF-Messung bestätigter Hypoperfusion einer Hemisphäre verursacht durch eine extra- oder intrakranielle Stenose oder einen Verschluss, bei der Moya-Moya-Erkrankung, bei intrakraniellen hämorrhagischen Dissektionen oder bei durch Tumoren infil-

Eingelangt am 21. September 2010; angenommen nach Revision am 16. November 2010; Pre-Publishing Online am 29. März 2011

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien  
**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Bavinzski, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gerhard.bavinzski@meduniwien.ac.at

trierten extra- oder intrakraniellen Gefäßen [4–6]. Durch die Einführung und rasante Entwicklung endovaskulärer Techniken ergaben sich auch neue Indikationen für EC/IC-Bypässe; besonders die Kombination eines Bypasses mit einem endovaskulären Gefäßverschluss („Dekonstruktive Verfahren“; Abb. 1) stellt eine sehr effektive Behandlungsstrategie bei schwierigen Aneurysmen dar [7–17].

Das wiederentdeckte Interesse fand zuletzt seinen Höhepunkt in der Entwicklung non-okklusiver Anastomose-techniken, die die Revaskularisation des Gehirns ohne temporäre Ausklemmung wichtiger Empfängergefäße erlauben, wie z. B. ELANA („Excimer Laser-Assisted Non-occlusive Anastomosis“; Abb. 2) [3].

## ■ Auswahl des Revaskularisationsverfahrens mittels funktionellem Test

Aufgrund natürlich angelegter anatomischer Kollateralen des Gehirns (Circulus arteriosus Willisii, kortikale leptomeningeale Anastomosen, Anastomosen zwischen Arteria ophthalmica und Arteria carotis externa [ACE]) tolerieren etwa 70 % aller Patienten einen Verschluss der ACI, ohne ein neurologisches Defizit zu erleiden und ohne wesentliche Einschränkung des zerebralen Blutflusses [16–18]. Welche Patienten nun einen therapeutischen Verschluss eines pathologisch veränderten Hirngefäßes oder eines extrakraniellen hirn-zuführenden Gefäßes tolerieren, wird einerseits durch Analyse der individuellen anatomischen Gegebenheiten mittels neuroradiologischer Diagnostik (MRA, CTA), aber vor allem durch einen funktionellen Test am wachen Patienten festgestellt. Der so genannte endovaskuläre BOT, der einen temporären Gefäßverschluss z. B. der ACI über einen während der Angiographie transfemorale eingeführten Ballon erlaubt, wird in speziell ausgerüsteten endovaskulären OPs mit hochauflösender biplaner 3D-Angiographie in lokaler Anästhesie, gleichzeitiger anästhesiologischer Überwachung sowie elektrophysiologischem Monitoring durchgeführt [7, 8, 16–18]. So zeigen etwa 30 % der Patienten eine inadäquat ausgebildete zerebrale Kollateralgefäßsituation während des probeweisen Verschlusses

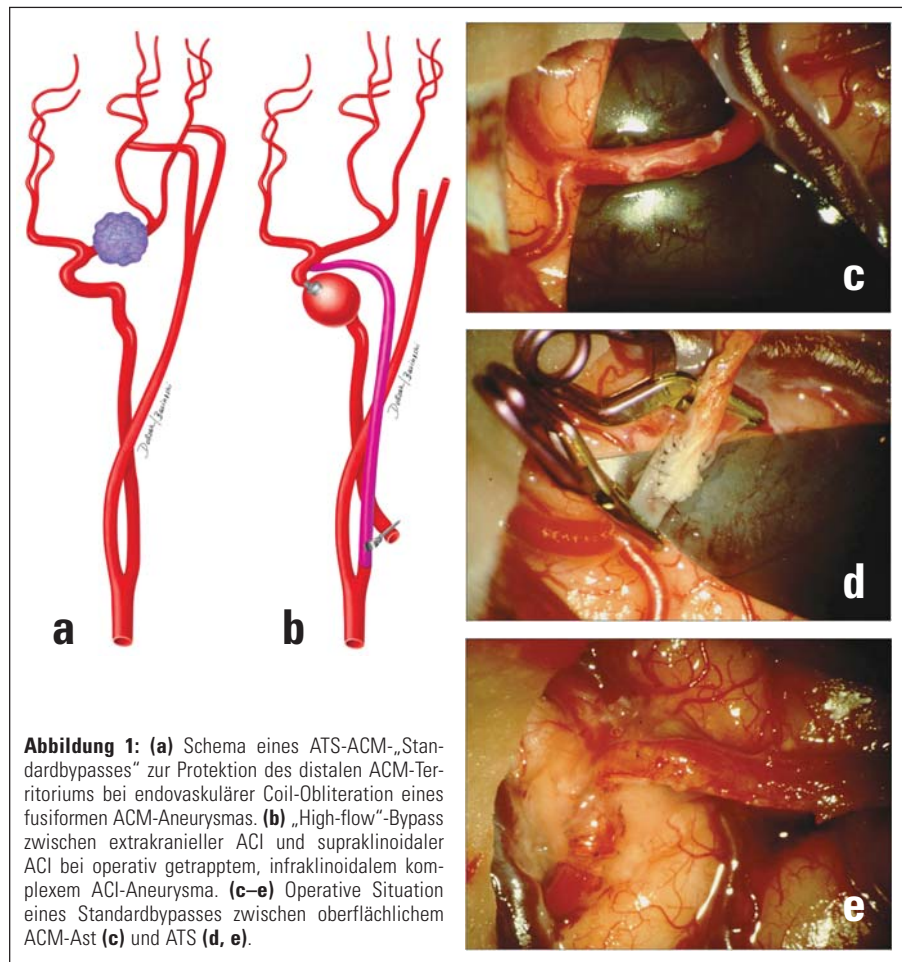


**Abbildung 1:** (a) Schema eines ATS-ACM-„Standardbypasses“ zur Protektion des distalen ACM-Territoriums bei endovaskulärer Coil-Obliteration eines fusiformen ACM-Aneurysmas. (b) „High-flow“-Bypass zwischen extrakranieller ACI und supraklinoidaler ACI bei operativ getrapptem, infraklinoidalem komplexem ACI-Aneurysma. (c–e) Operative Situation eines Standardbypasses zwischen oberflächlichem ACM-Ast (c) und ATS (d, e).

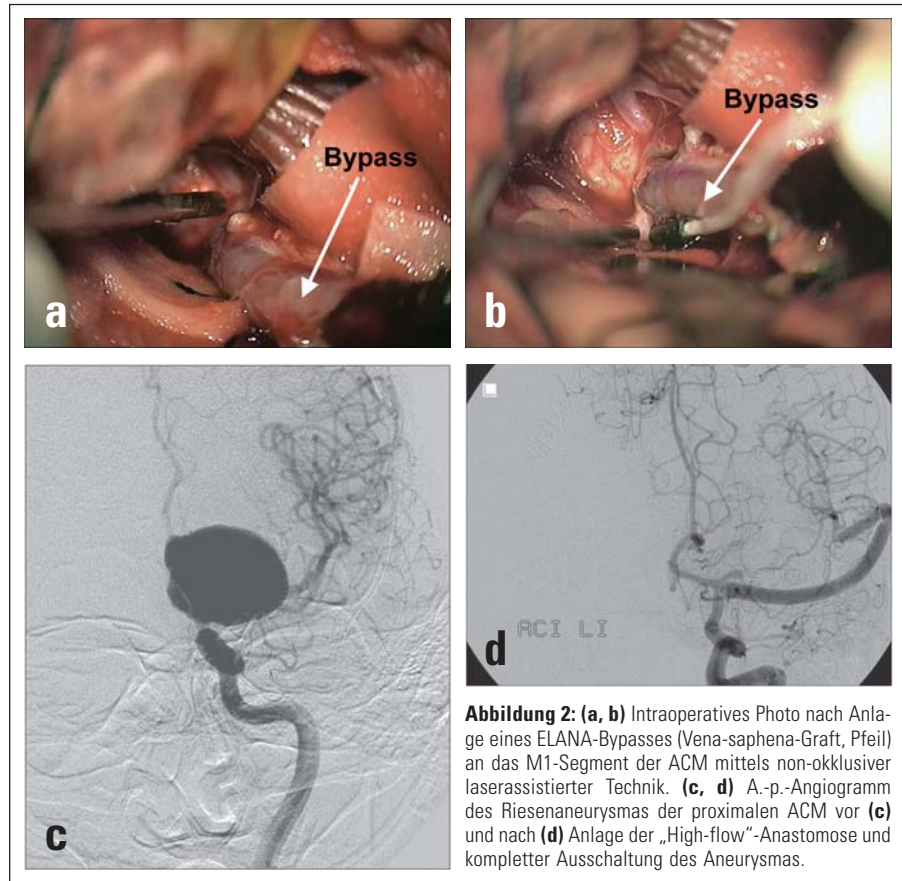


**Abbildung 2:** (a, b) Intraoperatives Photo nach Anlage eines ELANA-Bypasses (Vena-saphena-Graft, Pfeil) an das M1-Segment der ACM mittels non-okklusiver laserassistierter Technik. (c, d) A.-p.-Angiogramm des Riesenaneurysmas der proximalen ACM vor (c) und nach (d) Anlage der „High-flow“-Anastomose und kompletter Ausschaltung des Aneurysmas.

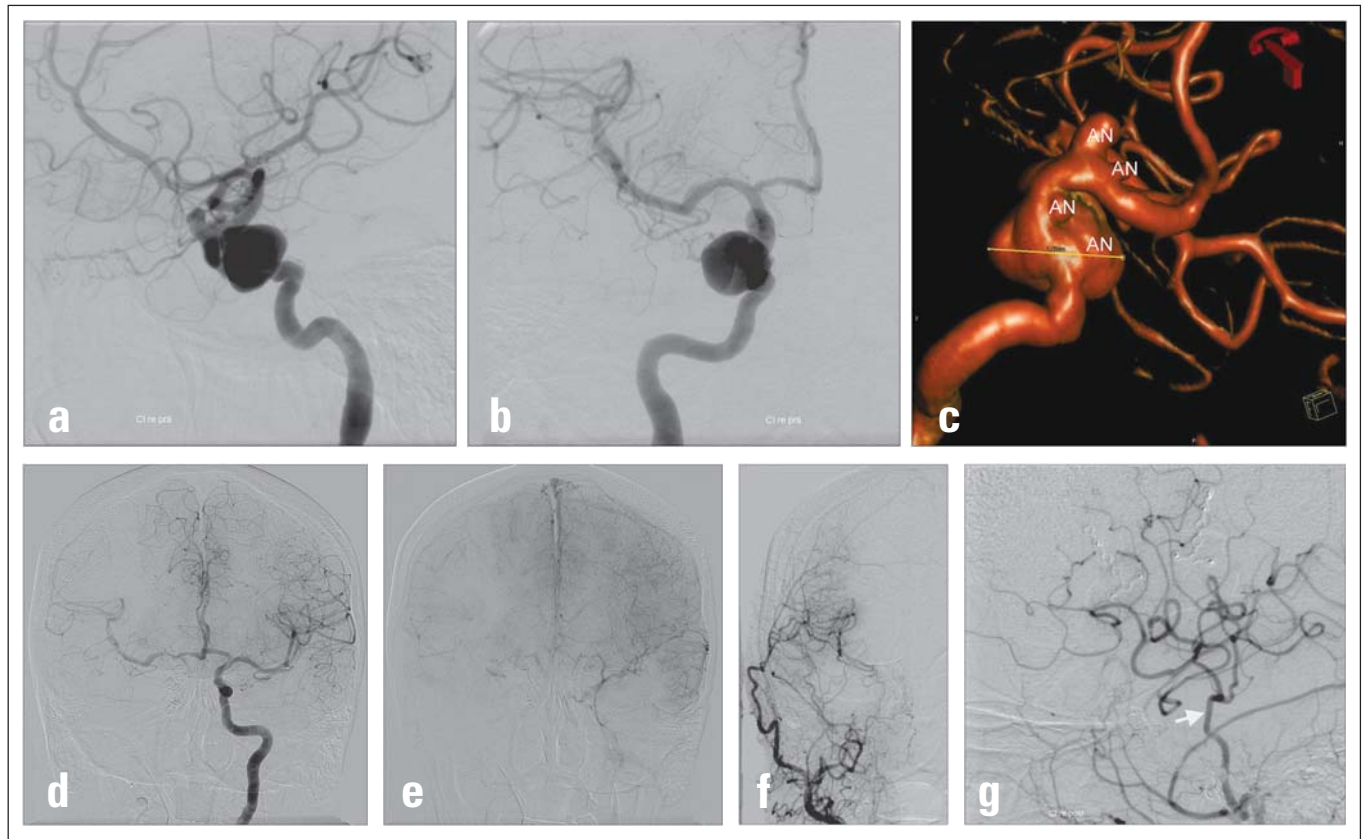


**Abbildung 3:** Die konventionelle DSA (a, b) und 3D-Angiographie (c) zeigen ein gigantisches Aneurysma der rechten ACI im infraklinoidalen Abschnitt und zusätzlich mehrere supraklinoidale Aneurysmen (AN). (d, e) Inkomplette Füllung der rechten Hemisphäre über die Arteria communicans anterior („insuffizienter Cross-flow“). (f, g) Füllung des ACM-Territoriums über den ATS-Doppelpedikelbypass.

einer ACI. Sie entwickeln entweder innerhalb von Minuten ein neurologisches Defizit oder zeigen eine asymmetrische angiographische Füllung der Kortexgefäße beider Hemisphären während des BOT (entspricht einem verminderten CBF; „Asymmetrischer Cross-flow“) (Abb. 3d, e) [16–18]. Je nach Ausprägungsgrad der Kollateralinsuffizienz werden unterschiedliche Revaskularisationsverfahren eingesetzt, um die Blutversorgung des betroffenen Gefäßterritoriums sicherzustellen. Patienten mit vorhandenen, aber alleine insuffizienten Kollateralgefäßen (CBF < 30 ml/100 g/Min. während des BOT) benötigen zumeist einen unterstützenden Standard- oder „Low-flow“-Bypass („Flow Augmentation“; Abb. 1a, c–e) [2–4, 19]. Bei völligem Fehlen jeglicher natürlicher Kollateralen (CBF < 20 ml/100 g/Min. während des BOT, bei etwa 10 % der Patienten) ist die Anlage eines „High-flow“-Bypasses zur Aufrechterhaltung eines physiologischen CBF notwendig („Flow Replacement“; Abb. 1b, 2) [2, 3, 6, 20].

## Operative Techniken und Bypasstypen

Der 1977 von Yasargil und Donaghy entwickelte Standard- oder „Low-flow“-Bypass unter Verwendung der ATS oder der OA (für die hintere Zirkulation) stellt eine sehr effektive Revaskularisationstechnik bei teilweise insuffizienten Kollateralen dar (Abb. 1a, c–e) [4, 19].

Die mikrochirurgisch zwischen ATS und oberflächlich gelegenen kortikalem ACM-Ast angelegte Anastomose liefert unter normalen Umständen Flussraten von ca. 20–40 ml/Min. Je nach anatomischem Kaliber des Gefäßes können auch

wesentlich höhere Flussraten zur Unterstützung des CBF beobachtet werden („Flow Augmentation“) (Abb. 3, 4g) [2, 4, 5, 19]. In erfahrenen Händen beträgt die 5-Jahres-Durchgängigkeitsrate 95–98 % bei einem perioperativen Risiko von 1–2 %. Die OA liefert ähnliche Flussraten, wobei kaliberstarke Arterien aber auch das gesamte vertebrobasiläre Stromgebiet suffizient perfundieren können [1, 2, 4] (Abb. 5f, 6h, i).

Werden höhere Flussraten benötigt, wie beim therapeutischen Verschluss der ACI und gleichzeitigem Fehlen jeglicher anatomischer Kollateralen, ist die Anlage eines Bypasses zwischen ACE oder ACI und einem größeren zerebralen Empfängergefäß, wie z. B. der intrakraniellen ACI, der AVERT oder der Arteria cerebri posterior (ACP), eine weitere Möglichkeit. „High-flow“-Bypässe können Blutflussraten von 60–200 ml/Min. liefern und eine ACI oder beide Vertebralarterien vollständig ersetzen („Flow Replacement“). Ihre Langzeitdurchgängigkeitsrate bewegt sich zwischen 80 und 95 %, je nach Art des verwendeten Donorgefäßes (z. B. Arteria radialis, Vena saphena magna) (Abb. 1b, 2a, b) [2, 3, 6, 20]. Eine weitere Möglichkeit ist die Anastomosierung zwischen 2 benachbarten intrakraniellen Arterien (IC-IC-Bypässe, z. B. zwischen ACI und ACM). Da für eine optimale Funktion dieses Bypasstyps ein großes Empfängergefäß notwendig ist, werden sie an die zerebralen Hauptstämme (M2-Segment der ACM, ACI supraklinoidal, ACP) konnektiert. Trotz Verwendung intraoperativer Neuroprotektion (z. B. einer Barbiturat-Narkose mit Reduktion des Funktionsstoffwechsels unter Erreichen eines „Burst-Suppression“-Musters im EEG) sowie

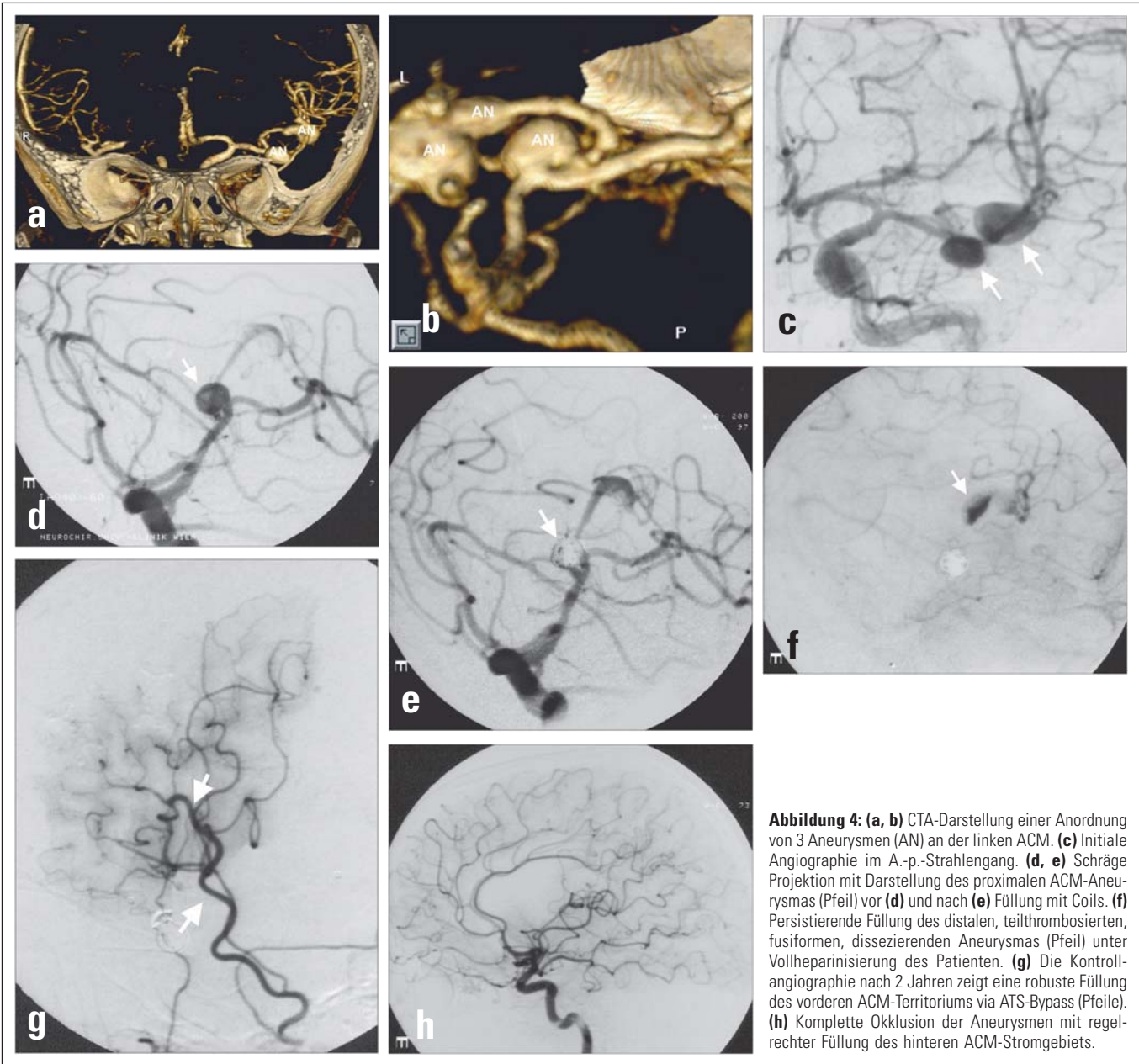


**Abbildung 4:** (a, b) CTA-Darstellung einer Anordnung von 3 Aneurysmen (AN) an der linken ACM. (c) Initiale Angiographie im A.-p.-Strahlengang. (d, e) Schräge Projektion mit Darstellung des proximalen ACM-Aneurysmas (Pfeil) vor (d) und nach (e) Füllung mit Coils. (f) Persistierende Füllung des distalen, teiltrombosierten, fusiformen, dissezierenden Aneurysmas (Pfeil) unter Vollheparinisierung des Patienten. (g) Die Kontrollangiographie nach 2 Jahren zeigt eine robuste Füllung des vorderen ACM-Territoriums via ATS-Bypass (Pfeile). (h) Komplette Okklusion der Aneurysmen mit regelrechter Füllung des hinteren ACM-Stromgebiets.

kontinuierlichem elektrophysiologischen Monitoring (MEP, SSEP, AEP) war die temporäre Klemmung der großen Hauptstämme bisher mit einem perioperativen Ischämierisiko von 10–20 % verbunden [2, 3, 6, 20, 21]. Um dieses Risiko zu minimieren, wurden non-okklusive Techniken, wie z. B. die ELANA-Methode entwickelt (Abb. 2). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die intraoperative Funktionskontrolle des Bypasses von besonderer Bedeutung ist, wobei verschiedene Methoden an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Wien zur Verfügung stehen; vor allem die während der OP durchgeführte Angiographie kann den Bypassverlauf und das Abstromverhalten qualitativ am verlässlichsten darstellen. Die Fluorescein-Angiographie und die intraoperative Dopplersonographie liefern weniger gute Ergebnisse [2, 3, 6, 20, 22]. Jeder „High-flow“-Bypass wird unter elektrophysiologischem Monitoring durchgeführt [2, 3, 5, 6, 11, 21, 23] (Abb. 1b, 2). Die ELANA-Technik wurde 2009 an unserer Klinik erstmals vom korrespondierenden Autor angewandt (Abb. 2) [3].

## ■ Illustrative Fallbeispiele

### Fall 1

Eine 50-jährige Patientin leidet unter zunehmenden Kopfschmerzen und sucht den Hausarzt auf. Anamnestische und radiologische Zeichen einer abgelaufenen Subarachnoidalblutung (SABL) sind nicht nachzuweisen. Die durchgeführten MR- und 3D-Angiographien zeigen neben einem Riesenaneurysma der infraklinoidalen ACI links eine Kette von kleineren paraophthalmischen Aneurysmen mit subarachnoidaler Ausdehnung. Zusätzlich besteht der Verdacht einer Dissektion proximal der Aneurysmen (Abb. 3a–c). Der BOT ergibt eine partiell insuffiziente Kollateralversorgung der rechten vorderen Zirkulation mit verzögerter angiographischer Füllung des ACI-Territoriums rechts im Vergleich zur linken Seite (Abb. 3d, e). Die Arteria-communicans-posterior-Kollateralen sind ebenfalls nicht ausreichend stark angelegt. Nach Durchführung eines Standard-EC/IC-Bypass wird die ACI im aneurysmatragenden Segment 2 Tage später mittels

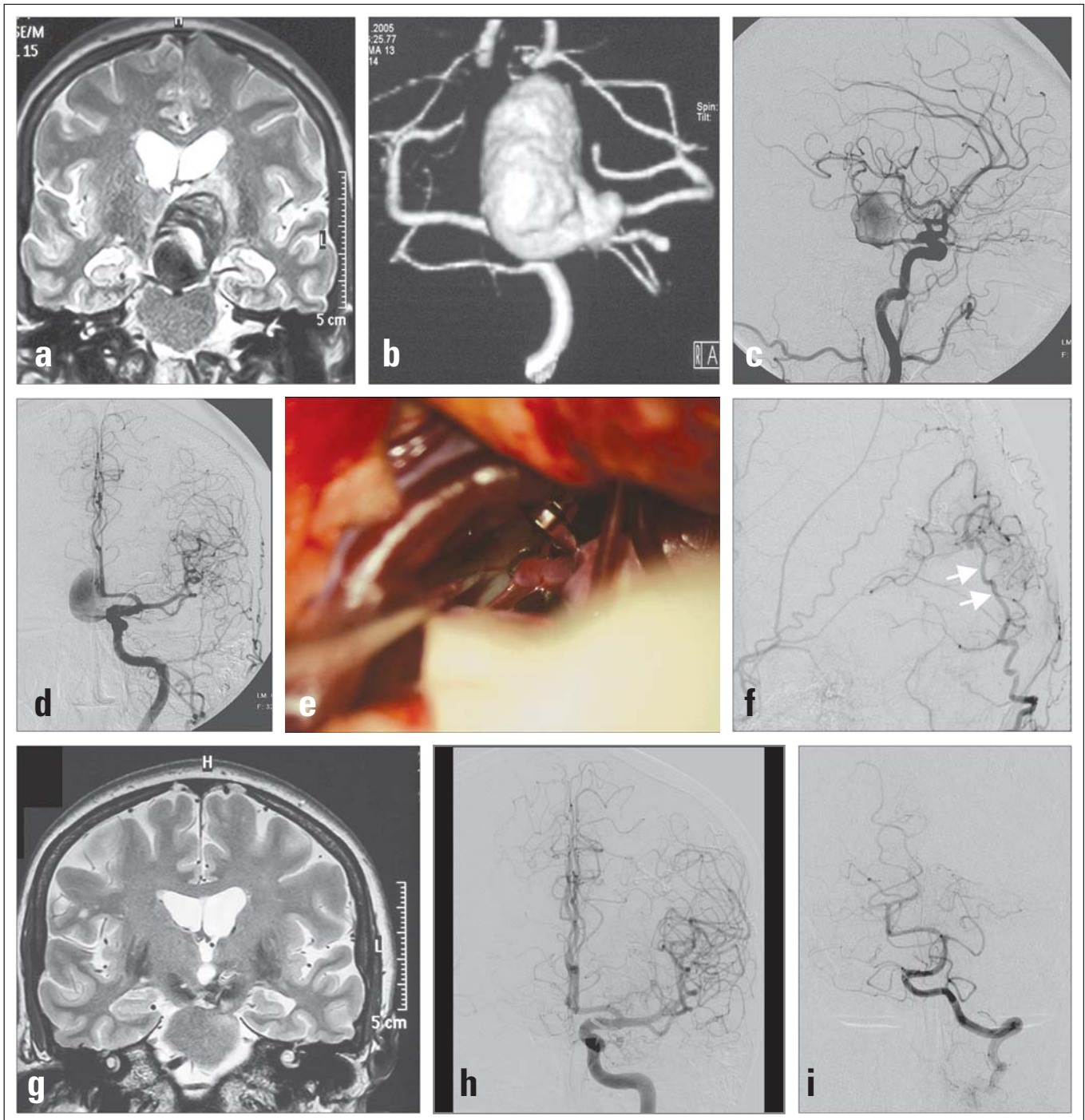


**Abbildung 5:** (a, b) MR und CT-A demonstrieren ein teilthrombosiertes Aneurysma per magna im Bereich der Arteria basilaris. (c, d) Angiographie aus der linken ACI zeigt die Füllung des Aneurysmas über eine fetale Arteria comunicans posterior und ACP links. (e) Operative Situation der Clip-Okklusion der linken ACP unter Erhaltung eines Perforators. (f) Füllung des linken ACP-Stromgebiets über den OA-ACP-Bypass (Pfeile). (g) MR-Kontrolle nach 2 Jahren zeigt eine vollständige Involution des Aneurysmas. (h, i) ACI- und AVERT-Angiographie: regelrechte Füllung der vorderen und hinteren Zirkulation.

endovaskulärer Technik am wachen Patienten unter kontinuierlichem neurologischem Monitoring komplikationslos verschlossen (Abb. 3d–g).

## Fall 2

Eine 54-jährige Patientin klagt über eine zunehmende atypische Trigeminusneuralgie in allen Ästen. Zusätzlich fällt das Auftreten einer Abducens- und Okulomotoriusparese rechts auf. Erst nach mehreren Wochen wird sie dem behandelnden Neurochirurgen vorgestellt. Die CT-A und MR bestätigen den Verdacht auf ein raumforderndes gigantisches Aneurysma der

kavernösen ACI. Aufgrund der progressiven, weit fortgeschrittenen Klinik, der fusiformen Aneurysmaarchitektur, der ausgedehnten Wandverkalkungen und der schlechten direkten chirurgischen Erreichbarkeit der intrakavernösen ACI entschließt sich der Autor für ein kombiniertes Therapieverfahren (EC/IC-Bypass kombiniert mit endovaskulärem Trägergefäßverschluss). Postoperativ kommt es nach weitgehendem Kollaps und Fibrosierung des Riesenaneurysmas zum Sistieren der heftigen Neuralgie, aber nur zur partiellen Rückbildung der Ophthalmoparese wohl durch die Tatsache, dass die präoperativen Ausfälle länger bestanden haben (Abb. 7).

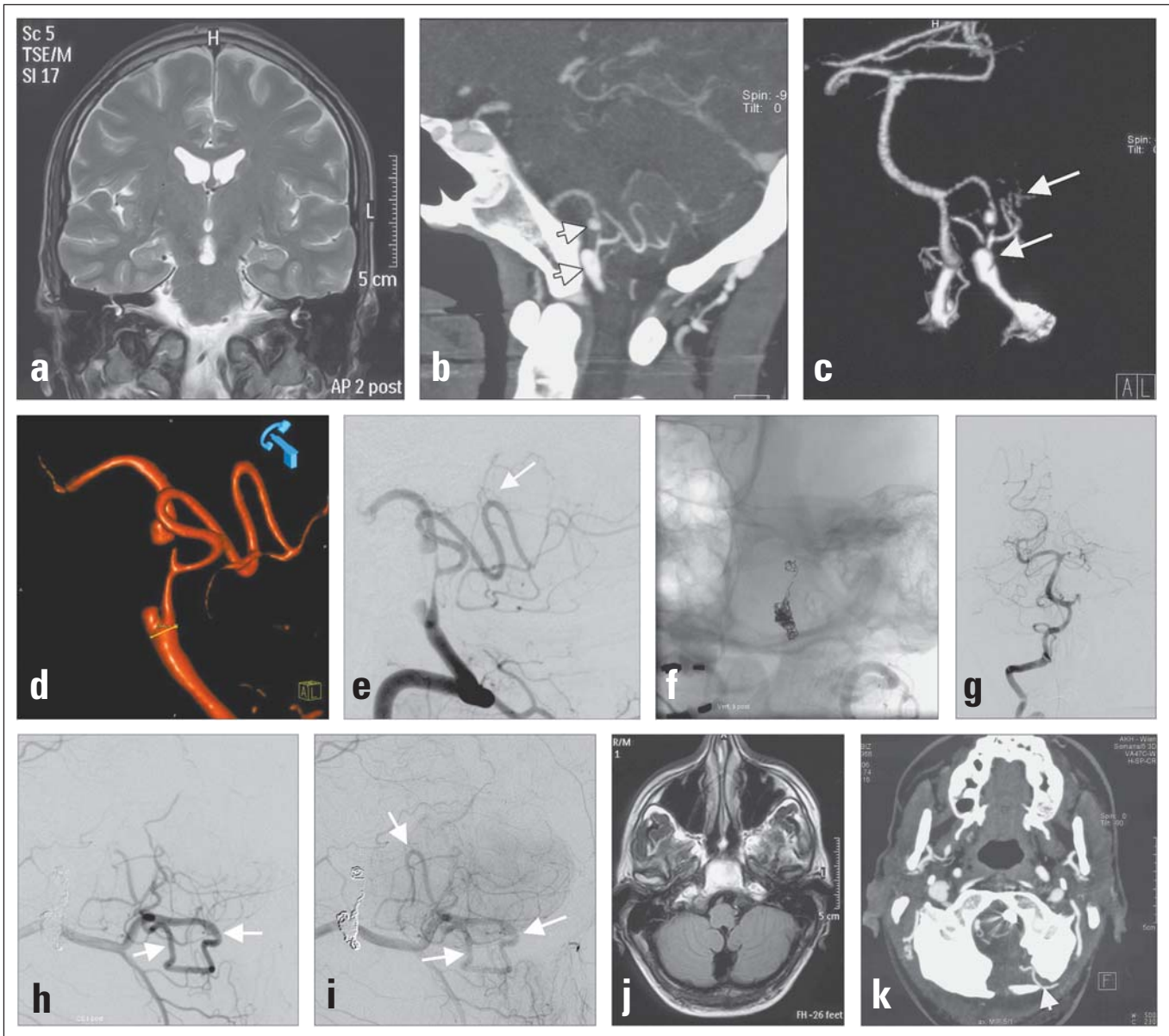


**Abbildung 6:** (a–c) MR- und CT-A-Darstellung einer Dissektion der AVERT links mit Ausbildung zweier Pseudoaneurysmen (Pfeile). (d, e) 3D- und konventionelle Angiographie. Die Arteria cerebelli inferior posterior (ACIP, Pfeil) entspringt aus dem Aneurysmasegment und kann bei endovaskulärem Gefäßverschluss nicht erhalten werden. (f) Nativrontgen mit Coils in der verschlossenen AVERT. (g) Angiographie der rechten AVERT nach interventionellem Verschluss der linken AVERT. (h, i) Füllung des ACIP-Stromgebiets über OA-ACIP-Bypass (Pfeile). (j, k) Eine MR- und CT-A-Kontrolle nach 2 Monaten zeigt den perfundierten Bypass (Pfeil) und keinen Hinweis auf rezente postoperative ischämische Läsionen.

### Fall 3

Eine 53-jährige Patientin erleidet eine heftige Kopfschmerzattacke mit Übelkeit und Erbrechen, ohne jedoch das Bewusstsein zu verlieren. Aufgrund des klinischen Verdachts einer stattgehabten Subarachnoidalblutung wird die Patientin stationär aufgenommen. Nach Durchuntersuchung an einer neurologischen Abteilung, die eine SABL nicht bestätigen kann, jedoch bilaterale Aneurysmen im Bereich beider ACM, darunter eine Anordnung von Aneurysmen an der linken ACM, nachweist, wird die Patientin überstellt (Abb. 4). Nach superselektiver angiographischer Exploration zeigt sich ein am oberen ACM-Hauptstamm liegendes proximales Aneurysma mit fusiformer Erweiterung der nachgeschalteten distalen ACM-Äste. In der MR-Analyse zeigen sich Teile des distalen fusiformen, vermutlich dissezierenden Aneurysmas aus frischem und älterem Thrombusmaterial bestehend. Nach Anlage eines STA-ACM-Bypasses distal der Aneurysmen-

kette wird das proximale ACM-Aneurysma mit Coils (Platinspiralen) unter Heparinisierung der Patientin embolisiert [7]. Am Ende des Eingriffs stellen sich sowohl das proximale Aneurysma als auch die distale Aneurysmaformation angiographisch noch verzögert perfundiert dar. Die 4 Wochen postoperativ durchgeführte Angiographie demonstriert die Obliteration aller Aneurysmen und eine kräftige Füllung des vorderen ACM-Territoriums über die maturierten STA-Bypassgefäße (Abb. 4). Eine nach 2 Jahren durchgeführte HMPAO-SPECT-Studie ergänzt durch eine herkömmliche MR-Untersuchung inklusive Perfusionssequenzen ergibt einen regulären CBF und keine Ischämiezeichen im operierten ACM-Territorium bei der jetzt asymptotischen Patientin.

### Fall 4

Eine 57-jährige Patientin klagt monatelang über zunehmend heftige Cephalaea sowie über Konzentrations- und Gedächtnis-

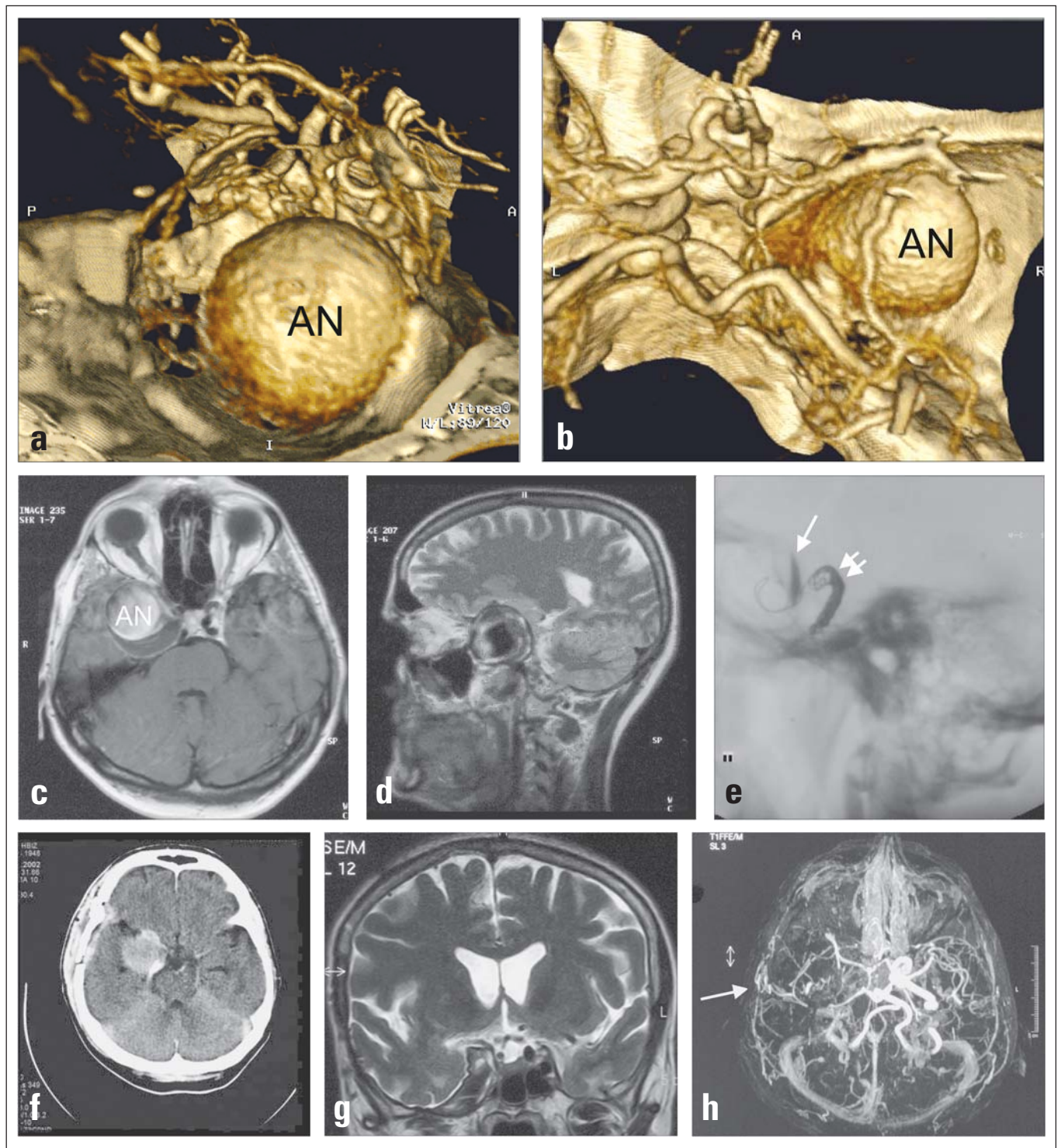


**Abbildung 7:** (a–d) CT-A- und MR-Darstellung eines teilthrombosierte verkalzten Riesenaneurysmas (AN) der kavernösen ACI rechts. (e) Nativ-Röntgen nach Coil-Okklusion der kavernösen ACI im aneurysmatragenden Segment. Kontrastmittelstase (Pfeil) im Aneurysma und die proximal davon gesetzten Coils (Doppelpfeile) sind zu sehen. (f) Nativ-CCT unmittelbar nach dem Eingriff zeigt die frisch thrombosierte Läsion. (g) Koronares MRT in T2-Gewichtung 2 Jahre nach Gefäßokklusion. Das Aneurysma ist nicht mehr nachweisbar. (h) Füllung des ACM-Territoriums via Anastomose (Pfeil) im MRA-Bild.

nisstörungen. In weiterer Folge wird ein zunehmender Gesichtsfeldausfall bemerkt, der schließlich in einer kompletten Hemianopsie mündet. Die radiologische Abklärung ergibt ein teilthrombosierte, etwa 3 cm großes Aneurysma per magna im Bereich des Basilariskopfs mit angrenzendem Hirnstammödem (Abb. 5). CT-A und zerebrale Angiographie zeigen das Aneurysma vorwiegend aus der linken ACP versorgt. Als Therapieplan wird ein Trägergefäßverschluss gemeinsam mit der operativen Revaskularisation des ACP-Stromgebiets erarbeitet. Aufgrund der engen Beziehung zu perforierenden

Hirnstammästen, die endovaskulär nicht selektiv erhalten werden können, wird die offene Exploration und Clip-Okklusion der ACP nach Anlage eines EC-IC-Bypasses (OA-ACP) durchgeführt. Bereits wenige Tage nach dem Eingriff sind die pulsierenden Kopfschmerzen verschwunden. Die neurologische Kontrolluntersuchung nach 2 Jahren ergibt einen regelrechten Status, die Gesichtsfelduntersuchung ist nun unauffällig und die MR zeigt eine fast vollständige Involution des Aneurysmas mit Rückbildung des Hirnstammödems (Abb. 5).

## Fall 5

Ein 40-jähriger Manager kollabiert nach einer anstrengenden Mountain-Bike-Tour, verliert kurz das Bewusstsein, kann aber selbständig die Heimfahrt antreten. Am nächsten Tag klagt er weiter über heftige Nackenschmerzen und periodisch auftretenden Schwindel. Ein daraufhin durchgeführtes MRT wird von radiologischer Seite als unauffällig beschrieben; der Patient sucht dann wegen persistierender Schmerzen ohne Nackensteifigkeit den Neurochirurgen auf, der den Patienten weiter an den Autor verweist. Die veranlassende CT-A und Angiographie bestätigten den Verdacht auf eine vertebrobasiläre Dissektion, wobei die MRT keine Zeichen einer abgelassenen oder frischen SABL zeigt (Abb. 6). Da sich in einer nochmals während der stationären Abklärung wiederholten CT-A eine deutliche Vergrößerung und Formänderung der AVERT-Dissektion mit Ausbildung zweier rupturgefährdeter Pseudoaneurysmen zeigt, wird die neurochirurgische Therapie indiziert. Nach Anlage eines Bypasses zwischen der linken OA und unteren Kleinhirnarterie (ACIP), die im dissezierten Segment entspringt, wird die involvierte AVERT mit Coils endovaskulär verschlossen. Die postoperativ durchgeführte MRT-Untersuchung zeigt reguläre Verhältnisse im Kleinhirn/Hirnstamm-Bereich bei dem klinisch-neurologisch unauffälligen Patienten.

## ■ Diskussion

### Bedeutung selektiver rekonstruktiver Verfahren in der Aneurysmabehandlung

Mit der Einführung der interventionellen Behandlung zerebraler und extrazerebraler Aneurysmen mittels endovaskulär absetzbarer Platinspiralen („Guglielmi Detachable Coils“ [GDC]) hat sich die Therapie der Hirnarterienaneurysmen deutlich gewandelt [7, 8, 10, 15–18, 24–27]. Besonders jene Hirngefäßausackungen mit geeigneter Architektur (klein, schmalbasig) können mit sehr guten klinischen Ergebnissen und dauerhafter Langzeitokklusion thrombosiert werden [7, 8, 15, 16, 24, 26, 27]. In Österreich wurde dieses Verfahren an der Wiener Neurochirurgischen Universitätsklinik im Februar 1992 erstmals von B. Richling eingesetzt und ursprünglich nur bei Patienten verwendet, die aufgrund ihres schlechten klinischen Zustandes oder der schwierigen Erreichbarkeit des Aneurysmas mittels offener transkranieller Operation (z. B. Arteria basilaris) nur mit höherer Mortalität oder Morbidität behandelbar waren [7]. Mit zunehmender Erfahrung und Verbreitung des Systems, wohl aber auch durch die beeindruckend guten klinischen Ergebnisse, wurde die Indikation schrittweise auch auf andere Patientengruppen ausgeweitet, sodass schließlich die Embolisation zerebraler Aneurysmen an vielen Zentren weltweit, besonders in Europa, die primäre Therapieoption darstellt [7, 8, 16, 18, 24–27]. Die angiographische Langzeitanalyse einer Subgruppe embolisierter Aneurysmen, nämlich jener der komplexen, großen und der Riesenaneurysmen, ergab eine schlechte Langzeitstabilität des endovaskulären Aneurysmaverschlusses mit besonders hohen Rekanalisationsraten und einer insuffizienten klinischen Protektion [8, 15, 24–26]. Ab 1999 wurden daher im intrakraniellen Gefäßsystem absetzbare Stents als endovaskuläre Zusatzdevices mit dem Ziel eingeführt, das radioanatomische Langzeitergebnis zu verbessern [9, 12–14, 24, 25, 27]. Die Stents ermöglichten ein dichteres Auffüllen des Aneurys-

mas mit Coils bis zu seiner Basis, ohne dabei den Fluss im Trägergefäß zu beeinträchtigen (ein häufiges Problem bei breitbasigen Aneurysmen, die oftmals die Gefäßabgänge mit einbeziehen) [12–14]. Beim Einsatz von Stents kann sich allerdings die Vorbehandlung mit Plättchenhemmern (TASS und Plavix in höherer Dosierung) bei Patienten nach akuter SABL nachteilig auswirken (erhöhtes Blutungsrisiko bei Anlage einer akut notwendigen Ventrikeldrainage bei hämorrhagischem Hydrozephalus, erhöhte Nachblutungsgefahr des rupturierten Aneurysmas). Wir sehen daher derzeit einen Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern im Akutstadium nach Blutung als sehr problematisch an und vermeiden, wenn möglich, den Einsatz von Stents in dieser Phase. Es scheint, dass mit Stent und Coil behandelte breitbasige Aneurysmen bessere angiographische Verschlussraten aufweisen als jene, die mit Coils alleine behandelt wurden. Definitive, detaillierte angiographische Langzeitergebnisse nach Stent- und Coil-Implantation sind aber noch ausständig und müssen noch mit etablierten Methoden verglichen werden [12–14].

Der endovaskuläre Verschluss komplexer Aneurysmen mittels neuartiger, die Aneurysmaeinflusszone modifizierender Stents (so genannte „Flow Diverter“), die zur spontanen Thrombose des Aneurysmas führen sollen und eine spätere Coiling nicht mehr notwendig machen, erscheint vielversprechend. Endgültige Ergebnisse liegen aber noch nicht vor [9, 27].

Wenn eine Embolisation aufgrund der Aneurysmaarchitektur (radioanatomische Analyse mittels hochauflösender 3D-Angiographie erforderlich!) nicht möglich ist, wird die offene mikrochirurgische Behandlung gewählt: (1) bei Patienten mit nicht-rupturierten Aneurysmen oder bei Patienten in gutem klinischem Stadium nach SABL und (2) bei intubierten, sedierten Patienten ohne Zeichen jeglicher Hirnschwellung und gut reproduzierbarer Elektrophysiologie (SSEP-, AEP-, MEP-Potenziale) sowie guter Erreichbarkeit des Aneurysmas (vordere Zirkulation) [8, 20, 21, 23]. Die offene transkranielle OP wird an der Neurochirurgischen Universitätsklinik der Medizinischen Universität Wien unter kontinuierlichem elektrophysiologischem Monitoring und mit der Möglichkeit, das rekonstruktive Ergebnis mittels intraoperativer Angiographie zu dokumentieren bzw. gegebenenfalls zu korrigieren, durchgeführt [20, 21, 23, 28, 29].

Das transkranielle Clipping komplexer großer, besonders aber der gigantischen Aneurysmen (> 25 mm) unter Erhaltung der involvierten Gefäße ist aber mit einer deutlich höheren Morbidität und Mortalität verbunden [20, 28, 29] (30 % Morbiditäts-/Mortalitätsrate bei OP im Bereich in der hinteren Zirkulation). Der Grund hierfür liegt in der Einbeziehung sowohl abgehender Hirnarterien als auch von perforierenden Ästen in die Aneurysmawand, dem Vorliegen eines intraluminalen Thrombus und dem Vorliegen von Wandverkalkungen, die ein Zusammenpressen des Aneurysmasackes mittels Clips ohne Beeinträchtigung funktionell bedeutender Arterien manchmal unmöglich machen. In Drakes großer klinischer Studie, die seine Erfahrungen mit > 355 Riesenaneurysmen zusammenfasst, war eine Clipping unter Schonung der zu- und abführenden Hirnarterien nur in 47 % möglich (in 62 % bei Ausschluss tief gelegener Schädelbasisaneurysmen) [30]. Bei der Hälfte dieser Patienten konnten diese schwierigen

Aneurysmen nur mittels einer Kombination aus Gefäßverschluss und Bypass behandelt werden [30]. In einer rezenten Publikation eines großen US-Zentrums, die über 62 Patienten mit komplexen Aneurysmen der vorderen Zirkulation berichtet, war ein Clipping in 80 % möglich, wobei aber eine Morbiditäts-/Mortalitätsrate von 70 % bei den > 50-Jährigen angegeben wurde. Der wesentliche Grund für ein schlechtes klinisches Ergebnis lag in der durch längere Ausklemmzeiten bedingten perioperativen Ischämie [28]. Es ist daher bei der Planung für eine derartige OP notwendig, die Möglichkeit eines geeigneten Bypassverfahrens in Abhängigkeit des Ergebnisses des präoperativ durchgeführten BOT in Betracht zu ziehen und die technischen Voraussetzungen hierfür bereitzustellen. Falls sich intraoperativ die direkte Clipping des Aneurysmas als nicht möglich herausstellt, kann der Verschluss des Aneurysmas inklusive seines Trägergefäßes nach Anlage des Bypasses unter elektrophysiologischem Monitoring in der gleichen Sitzung erfolgen oder zu einem späteren Zeitpunkt in einer endovaskulären/interventionellen OP am wachen Patienten durchgeführt werden [2, 3, 6, 11, 16–18, 20, 28, 30–38].

### Aneurysmabehandlung mittels kombiniertem Gefäßverschluss und Bypass

Der Verschluss des involvierten Trägergefäßes („Dekonstruktives Verfahren“) mit oder ohne Kombination eines Bypasses stellt eine effektive und sichere Alternative zu den oben genannten, direkten chirurgischen und endovaskulären rekonstruktiven Techniken dar. Besonders im Bereich der vorderen Zirkulation wurde dieses Verfahren vom Autor in den vergangenen 20 Jahren äußerst effektiv und mit außerordentlich günstigen klinischen Ergebnissen eingesetzt [2, 3, 6, 11, 16–18, 20, 30, 31, 34–38]. Die alleinige Anlage einer Anastomose kann bei sehr großen Läsionen in seltenen Fällen zur Induktion einer vollständigen Aneurysma-Thrombose führen. Die Erklärung hierfür liegt im Vorliegen kompetitiver Strömungen, die im Trägergefäß und im Bypass auftreten und zum konsekutiven Auftreten von Turbulenzen und Stasephänomenen führen. Das Eintreten einer Flussumkehr hat dann die Thrombose des Aneurysmas zur Folge. Es war daher für den Autor naheliegend, die chirurgische Revaskularisation mit offener oder endovaskulärer Verschluss technik zu kombinieren [2, 3, 6, 11, 16–18, 30–36].

Ein endovaskuläres Vorgehen nach Anlage eines protektiven Bypasses bietet nicht nur den Vorteil, den wachen Patienten klinisch-neurologisch und damit direkt während des Gefäßverschlusses zu evaluieren, sondern auch die Kapazität und Funktion der natürlichen und neu geschaffenen Kollateralen (Bypass) vor einem definitiven Gefäßverschluss neuerlich angiographisch (und damit das gesamte Abstromverhalten) zu testen und gegebenenfalls medikamentös zu optimieren. Nach unseren Erfahrungen ist die direkte neurologische Evaluation eines Patienten während eines therapeutischen Verschlusses zerebraler Gefäße derzeit jeder elektrophysiologischen Methode (EEG, SSEP, AEP, MEP) überlegen und stellt daher das bevorzugte Vorgehen dar [16–18, 32–35]. Üblicherweise erfolgt der endovaskuläre Aneurysmaverschluss 2 Tage nach der operativen Anlage des Bypasses. Das kombinierte Vorgehen erlaubt des Weiteren die Vollheparinisierung des Patienten und damit auch die bessere Steuerung des induzierten Aneurysmaverschlusses. Überschießende Aneurysmathrom-

bosen mit Verschluss funktionell bedeutender Arterien (z. B. perforierende Stammganglien- oder Hirnstammäste) werden so vermieden. Im Falle eines unserer Erfahrung nach seltenen thromboembolischen Ereignisses ist die sofortige interventionelle Behandlung (Lyse) möglich [31–35]. Neben dem verbesserten kardiovaskulären Management kann durch Variieren des Blutdrucks und rheologische Maßnahmen die Kollateralzirkulation und damit die Bypassfunktion optimiert werden [3, 16–18, 30–34]. Die Kombination operativer und endovaskulärer Methoden ist dann sinnvoll, wenn ein einzelnes rekonstruktives Verfahren (Coil-Embolisation oder offene Operation und Clip-Okklusion des Aneurysmas) alleine nicht ausreicht, neben suffizienten klinischen auch dauerhafte radioanatomische Langzeitergebnisse zu erzielen [2, 3, 6, 34–36, 38].

Die Anwendung dieser kombinierten Verfahren setzt aber einen hohen personellen und strukturellen Aufwand voraus. Es wird daher zunehmend, nicht zuletzt aus Kostengründen, vor allem von bedeutenden Neurochirurgen in den USA, die Meinung vertreten, Patienten mit komplexen zerebrovaskulären Erkrankungen an Zentren zu konzentrieren, die bei entsprechender Fallzahl die oben erwähnten multimodalen Behandlungsstrategien (inklusive komplexer Bypasstechniken) verwirklichen können und so ein optimales Management dieser Patientengruppe gewährleisten [2, 3, 6, 9, 11, 17, 20, 23, 24, 27, 28, 30, 31, 35–38].

### ■ Relevanz für die Praxis

Der extra-/intrakranielle Bypass ist derzeit an spezialisierten Zentren ein wichtiger Bestandteil im modernen multimodalen Behandlungskonzept schwieriger Hirnarterienaneurysmen.

### ■ Interessenkonflikt

Beim korrespondierenden Autor bestehen keine Interessenkonflikte oder finanzielle Beteiligungen an den im Text erwähnten Produkten oder eingesetzten Methoden.

### ■ Danksagung

Die Autoren danken Frau Ingrid Dobsak und Herrn Heinz Steinhäuser für die Illustration der Abbildungen und Fotos und Frau Eva Bavinski für die Anfertigung des Manuskripts.

### Literatur:

1. The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extra-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 214–44.
2. Lawton MT, Hamilton MG, Morcos J, et al. Revascularization and aneurysm surgery: Current techniques, indications, and outcome. *Neurosurg* 1996; 38: 83–94.
3. Langer D, Van der Zwan A, Vajkoczy P, et al. Excimer laser assisted anastomosis. An emerging technology for use in the creation of IC-IC and EC-IC cerebral bypass. *Neurosurg Focus* 2008; 24: 1–11.
4. Schmiedek P, Piepgras A, Leinsinger G, et al. Improvement of cerebrovascular reserve capacity by EC-IC arterial bypass surgery in patients with ICA occlusion and hemodynamic cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1994; 81: 236–44.
5. Baaj A, Aggazi S, Sayed Z, et al. Surgical management of moyamoya disease. A review. *Neurosurg Focus* 2009; 26: 1–7.
6. Sekhar L, Bocur S, Bank W, et al. Venous and arterial bypass grafts for difficult tumors, aneurysms, and occlusive vascular lesions: evolution of surgical treatment and improved graft results. *Neurosurg* 1999; 44: 1207–24.
7. Bavinski G, Killer M, Gruber A, et al. Treatment of basilar artery bifurcation aneurysms by using Guglielmi detachable coils: a 6-year experience. *J Neurosurg* 1999; 90: 843–52.

8. Standhardt H, Boecher-Schwarz H, Gruber A, et al. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. Short- and long-term results of a single-centre service. *Stroke* 2008; 39: 899–904.
9. Fiorella D, Kelly M, Albuquerque F, et al. Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysm with the pipeline embolization device. *Neurosurg* 2009; 64: 212–7.
10. Waldron J, Van Halbach V, Lawton M. Microsurgical management of incompletely coiled and recurrent aneurysms: trends, techniques, and observations on coil extrusion. *Neurosurg* 2009; 64 (ONS Suppl 2): 301–17.
11. Khayata M, Spetzler R, Mooy J, et al. Combined surgical and endovascular treatment of a giant vertebral artery aneurysm in a child. *J Neurosurg* 1994; 81: 304–7.
12. Panagiotopoulos V, Gizewski E, Wanke L. Intra-aneurysmal navigation technique for stenting of a wide-neck basilar aneurysm with a new self-expandable stent: technical note. *Minim Invas Neurosurg* 2008; 51: 240–3.
13. Higashida R, Van Halbach V, Dowd C, et al. Initial clinical experience with a new self-expanding nitinol stent for the treatment of intracranial cerebral aneurysms: the Cordis Enterprise stent. *AJNR* 2005; 6: 1751–6.
14. Horowitz M, Purdy P. The use of stents in the management of neurovascular disease: a review of historical and present status. *Neurosurg* 2000; 46: 1335–43.
15. Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler G, et al. Natural history of the neck remnant of cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 2000; 93: 561–8.
16. Bavinszki G, Killer M, Ferraz-Leite H, et al. Endovascular therapy of idiopathic cavernous aneurysms over 11 years. *AJNR* 1998; 19: 559–65.
17. Sorteberg A, Bakke SJ, Boysen M, et al. Angiographic balloon test occlusion and therapeutic sacrifice of major arteries to the brain. *Neurosurg* 2008; 63: 651–61.
18. Bavinszki G, Killer M, Knosp E, et al. False aneurysms of the intracavernous carotid artery – report of 7 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 37–43.
19. Vajkoczy P, Horn P, Schmiedek P. Standard superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass surgery in hemodynamic cerebral ischemia: indication and technique. *Oper Tech Neurosurg* 1999; 2: 106–15.
20. Sekhar L, Stimac D, Bakir A, et al. Reconstruction options for complex middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurg* 2005; 56: 66–74.
21. Wilkinson E, Spetzler R, Archibald J. Barbiturate protection and EEG monitoring in neurovascular surgery. *BNI Q* 1986; 2: 5–10.
22. Raabe A, Beck J, Seifert V. Technique and image quality of intraoperative indocyanine green angiography during aneurysm surgery using surgical microscope integrated near-infrared video technology. *Zentralbl Neurochir* 2005; 66: 1–6.
23. Suzuki K, Kodama N, Sasaki T, et al. Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency in the anterior choroidal artery during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2003; 98: 507–14.
24. Byrne J, Sohn MJ, Molyneux A. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999; 90: 656–63.
25. Sluzewski M, Menovsky T, van Rooij W, et al. Coiling of very large or giant cerebral aneurysms: long-term clinical and serial angiographic results. *AJNR* 2003; 24: 257–62.
26. Hope J, Byrne J, Molyneux A. Factors influencing successful angiographic occlusion of aneurysms treated by coil embolization. *AJNR* 1999; 20: 391–9.
27. Mocco J, Hopkins LN. Comment to Fiorella et al. *Neurosurg* 2009; 64: 217.
28. Hauck E, Wohlfeld B, Welch BG, et al. Clipping of very large or giant unruptured intracranial aneurysms in the anterior circulation: an outcome study. *J Neurosurg* 2008; 109: 1012–8.
29. Gruber A, Dorfer C, Standhardt H, et al. Comparison of intraoperative vascular monitoring technologies during cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery* 2011; 68: 657–73.
30. Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG. Hunterian proximal occlusion for giant aneurysms of the carotid circulation. *J Neurosurg* 1994; 81: 556–65.
31. Dashti R, Langer D, Niemelä M, et al. Comment to R. Sanai et al. The current role of microsurgery for posterior circulation aneurysms: a selective approach in the endovascular era. *Neurosurg* 2008; 62: 1250–1.
32. Eckard D, O'Boynick P, McPherson D, et al. Coil occlusion of the parent artery for treatment of symptomatic peripheral intracranial aneurysms. *AJNR* 2000; 21: 137–42.
33. Aymard A, Gobin Y, Hodes J, et al. Endovascular occlusion of vertebral arteries in the treatment of unclippable vertebrobasilar aneurysms. *J Neurosurg* 1991; 74: 393–8.
34. Bavinszki G, Gruber A, Knosp E, et al. Complementary endovascular and surgical techniques in the management of complex and giant middle cerebral artery aneurysms. In Vorbereitung.
35. Lawton M, Quinones-Hinojosa A, Sanai N, et al. Combined microsurgical and endovascular management of complex intracranial aneurysms. *Neurosurg* 2003; 52: 263–75.
36. Solomon RA. Comment to Lawton et al.: Combined microsurgical and endovascular management of complex intracranial aneurysms. *Neurosurg* 2003; 52: 274.
37. Hanel RA, Spetzler RF. Surgical treatment of complex intracranial aneurysms. *Neurosurg* 2008; 62 (Suppl 3): 1289–99.
38. Nakaji P, Spetzler RF. Comment to L. N. Sekhar et al. Reconstruction options in complex middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurg* 2005; 56: 73.

### Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Bavinszki

1988 Eintritt in die Neurochirurgische Universitätsklinik Wien, 1996 Facharzt für Neurochirurgie mit Zusatzausbildung in endovaskulären Techniken, 2000 Habilitation. 2003 stv. Leiter der Neurochirurgischen Abteilung, St. Pölten. Seit 1998 Leiter der Gefäßambulanz der Neurochirurgischen Univ.-Klinik Wien.

Interessen: Zerebrovaskuläre Erkrankungen, vaskuläre und endovaskuläre Neurochirurgie



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 235

#### Referenzen:

<sup>1</sup> Watts RL et al. *Neurology* 2007; 68(4): 27201506; <sup>2</sup> Giladi N et al. Poster presented at EFNS, Athens 2005; <sup>3</sup> Kies B et al. Poster presented at AAN, Toronto 2010; <sup>4</sup> Neupro® Fachinformation: Stand September 2010.

**Neupro® 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h transdermales Pflaster.** ATC-Code: N04BC09. **Zusammensetzung:** 1 transdermales Pflaster gibt 1/2/3/4/6/8 mg Rotigotin über 24 Stunden ab. Jedes 5 cm<sup>2</sup>/10 cm<sup>2</sup>/15 cm<sup>2</sup>/20 cm<sup>2</sup>/30 cm<sup>2</sup>/40 cm<sup>2</sup>-Pflaster enthält 2,25/4,5/6,75/9,0/13,5/18,0 mg Rotigotin. **Hilfsstoffe:** Trägerschicht: Polyesterfilm, silikonisiert, aluminisiert, farbbeschichtet mit Pigmentschicht (Titandioxid [E 171], Pigment gelb 95, Pigment rot 166) und Aufdruck (Pigment rot 144, Pigment gelb 95, Pigment schwarz 7). Selbstklebende Matrixschicht: Poly(dimethylsiloxan, trimethylsilylsilikat)-copolymerisat, Povidon K90, Natriummetabisulphit (Ph.Eur.) (E 223), Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.) (E 304), all-rac-alpha-Tocopherol (E 307). Schutzschicht: Transparenter Polyesterfilm mit Fluoropolymerbeschichtung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Dopamin-Agonisten. **Anwendungsgebiete:** Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h und 8 mg/24 h wird eingesetzt als Monotherapie (d. h. ohne Levodopa) zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des Krankheitsverlaufs, einschließlich der Spätstadien, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unbeständig ist und es zu Schwankungen der therapeutischen Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls oder während „On-off“-Fluktuationen). Neupro 1 mg/24 h, 2 mg/24 h und 3 mg/24 h ist zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs Syndrom bei Erwachsenen zugelassen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Magnetresonanztomografie (MRT) oder Kardioversion. **Zulassungsinhaber:** SCHWARZ PHARMA Ltd., Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Stand der Information: Jänner 2011

# Früherkennung und Frühintervention bei Psychosen

N. Mossaheb<sup>1</sup>, G. P. Amminger<sup>1,2</sup>

**Kurzfassung:** In den vergangenen 20 Jahren wurden vermehrt Möglichkeiten der Frühintervention bei psychotischen Störungen erforscht. Ausgangspunkt war einerseits die seit Langem bekannte Beobachtung eines Prodromalstadiums der Erkrankung. Andererseits trug die Erkenntnis um die negativen Effekte einer langen Dauer unbehandelter psychotischer Symptome dazu bei, präventive Maßnahmen zu entwickeln. Maßgeblich für die adäquate Früherkennung war letztlich die Entwicklung operationalisierter Kriterien spezifischer Risikosyndrome: die „Ultra-high-risk“-Kriterien eines „at-risk mental state“. In Anbetracht dessen wird derzeit ein klinisches Stadienmodell zur stadiengerechten Behandlung der Erkrankung diskutiert. Die Ergebnisse neurobiologischer Studien weisen ebenfalls auf einen stadienhaften Verlauf bereits im Vorfeld der klinischen Manifestation psychotischer Störungen hin. Mittels indizierter Prävention können Menschen mit „at-risk mental state“ einer frühzeitigen Intervention zugeführt werden. Die ersten präventiven Frühinterventionsstudien bei Personen mit erhöhtem Risiko beinhalten die Adaptierung von Therapiekonzepten, die bei manifesten Psychosen wirksam sind, u. a. mit Antipsychotika und kognitiver Verhaltenstherapie. Diese Studien waren während der Behandlung, aber nicht

darüber hinaus wirksam. In weiterer Folge wurden auch auf neueren Konzepten basierende – wie der Neuroprotektion – Interventionen untersucht. Eine placebokontrollierte Studie, an der 81 Personen teilnahmen, konnte vor Kurzem eine nachhaltige Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren (Fischöl) zur Reduktion des Psychoserisikos zeigen. Eine 3-monatige Intervention senkte dabei über den Zeitraum eines Jahres die Psychoserate um 23 %. Eine Replikation dieses Ergebnisses wird derzeit in 8 Zentren weltweit durchgeführt.

**Schlüsselwörter:** Früherkennung, Frühintervention, Psychose, Schizophrenie, „at-risk mental state“, Prodrom

**Abstract: Early Detection and Intervention for Psychoses.** Over the last 2 decades the possibilities of early intervention for psychotic disorders have been studied. The observation of a prodromal stage of the illness dates back many years and was the starting point of recent investigations. Furthermore, the findings on the negative effects of a longer duration of untreated psychotic symptoms encouraged the development of preventative measures. The definition of operationalised criteria of specific risk syndromes, the

ultra-high risk criteria of an at-risk mental state, were decisive for adequate early detection. A clinical staging model for a stage-dependent treatment of this illness is currently being discussed. The findings of neurobiological studies also point towards a pre-onset stage-dependent course. Early intervention in patients with an at-risk mental state is made possible by means of indicated prevention. The first early intervention studies in people with increased risk for psychosis were mainly adaptations of treatment concepts effective in manifest psychoses, i. e. with antipsychotics or cognitive behavioural therapy. Within rather short periods of observation these treatments proved effective. In a next step, newer concepts, such as those based on neuroprotection, were analysed. The most recent study points towards an efficacy of omega-3 fatty acids for the reduction of the risk of psychosis. In order to corroborate and replicate these results longer-term investigations and randomized controlled trials in larger samples are under way. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 294–8.**

**Key words:** early recognition, early intervention, psychosis, schizophrenia, at-risk mental state, prodrome

## ■ Einleitung

Mit einer Prävalenz von etwa 0,5–2 % sind schizophrene Psychosen eine relativ häufige und oftmals chronifizierende Erkrankung [1]. Zu den eigentlichen Krankheitssymptomen können eine Verringerung sozialer Kontakte, Arbeitslosigkeit, sozialer Abstieg und Stigmatisierung treten [2, 3]. Kraepelins pessimistisches Konzept der „Dementia praecox“ verleitete viele Jahrzehnte zu der Annahme, dass schizophrene Psychosen einen progredienten, kaum beeinflussbaren Verlauf nehmen [4].

Analog zu anderen Bereichen der Medizin wurde in den vergangenen Jahren ein verstärkter Fokus auf die Erforschung möglicher Methoden der Früherkennung und -intervention bei Psychosen gelegt, um Chronifizierungstendenzen und den aus der Erkrankung resultierenden Folgen zuvorkommen.

Tatsächlich konnten mehrere, jedoch nicht alle [5] Studien nachweisen, dass die Dauer einer unbehandelten Psychose (DUP) – also der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten

Positivsymptome und dem Beginn einer adäquaten Behandlung – ein prognostischer Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung und das Therapieansprechen sein könnte. Eine längere DUP beeinflusst möglicherweise die Schwere der Symptomatik und der krankheitsbedingten kognitiven Defizite sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß einer Remission negativ [6, 7].

## ■ Entwicklung der Frühintervention

Die Anfänge der Frühinterventionsforschung konzentrierten sich auf Behandlungsoptimierungen im Rahmen der ersten psychotischen Episode („first-episode psychosis“ [FEP]) [8]. Insbesondere die ersten Jahre nach Manifestation einer FEP scheinen eine kritische Rolle für den Verlauf der Erkrankung zu spielen. Das Suizidrisiko beispielsweise ist in dieser Zeit deutlich erhöht und nimmt bei gleichzeitigem Substanzmissbrauch weiter zu [9, 10]. Zudem wurden Möglichkeiten erfasst, die Dauer der unbehandelten Psychose möglichst kurz zu halten. Durch breite öffentliche Aufklärungskampagnen, Schulung von Fachpersonal, Allgemeinmediziner, Schulpsychologen, Stigmabekämpfung und spezialisierten niederschweligen Einrichtungen mit stadiengerechter individueller Betreuung konnten in Studiensettings die DUP verringert und das Outcome verbessert werden [8, 11–14].

Dies führte zum nächsten Schritt in der Frühinterventionsforschung: Bereits von Kraepelin und Bleuler wurde ein Prodromalstadium der Erkrankung beobachtet [15]. Ein unspezifisches Beschwerdebild vor der Manifestation eigentlicher

Eingelangt am 30. April 2010; angenommen nach Revision am 19. Juli 2010; Pre-Publishing Online am 4. Oktober 2010

Aus der <sup>1</sup>Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien; <sup>2</sup>Orygen Youth Health, Melbourne, Australien

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Nilufar Mossaheb, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: nilufar.mossaheb@meduniwien.ac.at

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien für Ultra-Hochrisikogruppen. Mod. nach [19].

| Abgeschwächte psychotische Symptome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kurze intermittierende psychotische Symptome (BLIPS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Genetisches Risiko und Reduktion des psychosozialen Funktionsniveaus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mindestens eines der folgenden Symptome muss bestehen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ungewöhnliche Denkinhalte (2–3)</li> <li>– Halluzinationen (1–2)</li> <li>– Misstrauen (2–3)</li> <li>– Denkerfahrenheit (1–3) (nach BPRS-Skala)</li> </ul> <b>Frequenz und Dauer der Symptomatik:</b><br>Während mindestens einer Woche mehrmals auftretend, jedoch unterhalb der diagnostischen Schwelle zur manifest psychotischen Störung | <b>Mindestens eines der folgenden Symptome muss bestehen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ungewöhnliche Denkinhalte (4+)</li> <li>– Halluzinationen (3+)</li> <li>– Misstrauen (4+)</li> <li>– Denkerfahrenheit (4+) (nach BPRS-Skala)</li> </ul> <b>Frequenz und Dauer der Symptomatik:</b><br>– Kurze (< 7 Tage), transiente, überschwellige Episode psychotischer Symptome<br>– Spontaner Rückgang der Symptome | <b>Mindestens eines der folgenden Symptome muss bestehen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schizotype Störung oder Verwandter 1. Grades mit psychotischer Erkrankung</li> <li>– Absinken im allgemeinen Funktionsniveau (GAF) um mind. 30 %</li> </ul> <b>Frequenz und Dauer der Symptomatik:</b><br>– Absinken im GAF innerhalb der vergangenen 12 Monate über mindestens 1 Monat |

BLIPS: Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; GAF: Global Assessment of Functioning Scale

produktiv-psychotischer Symptome wird klinisch häufig beschrieben. Als Folge können sozialer Rückzug, Substanzmissbrauch und eine verminderte Leistungsfähigkeit eintreten, die bei Ausbruch einer psychotischen Episode den Behandlungsbeginn weiter verzögern können [16–18]. Das Konzept ist jedoch ein retrospektives: Erst nach tatsächlicher Manifestation einer psychotischen Störung wird anamnestisch und rückblickend ein Prodromalstadium diagnostiziert, ein großer Prozentsatz jener Menschen mit subklinischen Symptomen entwickelt jedoch keine psychotische Störung. Zudem fallen prodromale Symptome zeitlich meist mit der Adoleszenz und dem jungen Erwachsenenalter zusammen, wodurch eine Abgrenzung unspezifischer psychischer Beschwerden gegenüber einer „schwierigen Adoleszenz“ erschwert sein kann. Prodromale Symptome ermöglichen es daher nicht, mit ausreichender Sicherheit die Erstmanifestation einer Psychose vorherzusagen und eine verlässliche Indikation zur Frühintervention zu stellen.

Aus diesem Grund mussten zunächst adäquate Möglichkeiten der Früherkennung geschaffen und Risikomerkmale hinsichtlich der Entwicklung von Psychosen identifiziert werden.

### ■ „At-risk mental state“

Mehrere Gruppen weltweit beschäftigten sich in den vergangenen 20 Jahren mit den Vorboten psychotischer Erkrankungen. Die australische Gruppe um Yung und McGorry entwickelte prospektiv Kriterien, anhand derer bestimmte psychische Symptome einem deutlich erhöhten Risiko des Übergangs in die Psychose zugeordnet werden konnten („at-risk mental-state“ [ARMS]) [19].

Folgende Risikogruppen wurden etabliert (Tab. 1):

- Jene mit im Hinblick auf Dauer oder Intensität unterschwelligen psychotischen Symptomen, die die ICD-10- oder DSM-IV-TR-Kriterien einer psychotischen Störung nicht erfüllen.
- Jene mit transienten, max. eine Woche anhaltenden, selbstlimitierten, manifest psychotischen Symptomen („Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms“ [BLIPS])
- Jene mit schizotyper Störung oder einer Familienanamnese psychotischer Störung bei einem erstgradig Verwandten, die innerhalb des vergangenen Jahres eine unspezifische,

jedoch beständige Verschlechterung psychosozialer Funktionen mit einem deutlichen Leistungsabfall erlebt haben.

Liegt eines der o. g. Ultra-Hochrisiko- („Ultra-high-risk“- [UHR-]) Kriterien vor, beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer manifesten psychotischen Störung innerhalb eines Jahres bis zu 40 % und ist somit um ein Vielfaches höher als die 1-Jahres-Inzidenz der Schizophrenie in der Normalbevölkerung. Weltweit haben andere Gruppen ähnliche Ergebnisse erhoben [20–23]. In den vergangenen Jahren fanden neuere Studien niedrigere Übergangsraten von etwa 15–20 % [24–26]. Ob es sich hierbei um den positiven Effekt spezialisierter Einrichtungen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von psychotischen Störungen oder um einen „Verdünnungseffekt“ der Sensitivität der Kriterien handelt, wird derzeit untersucht [25].

Basierend auf dem Konzept schizophrener Basissymptome [27] – unspezifische, anfangs nur subjektiv wahrgenommene und situationsabhängig fluktuierende neuropsychologische Symptome – wurden in Deutschland ähnliche operationalisierte Kriterien entwickelt. Dabei wird ein frühes und ein spätes Prodromalstadium unterschieden [22]. Das frühe Prodromalstadium wird durch das Vorhandensein mindestens eines der 10 prädiktiven Basissymptome innerhalb der vergangenen 3 Monate oder eines genetischen Risikos mit funktionellem Leistungsverlust während der vergangenen 12 Monate definiert. Zu den Basissymptomen zählen u. a. Gedankeninterferenzen, Gedankendrängen, Störungen der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen, Subjektzentrismus, Derealisation, Störungen der expressiven und rezeptiven Sprache, veränderte Größen- und Farbwahrnehmung sowie Geräuschintensität. Das späte Prodromalstadium entspricht den beiden UHR-Kriterien „BLIPS“ und „abgeschwächte psychotische Symptome“. Das Konzept der Basissymptome, insbesondere im Rahmen des frühen Prodromalstadiums, könnte eine noch frühzeitigere Detektion von Risikogruppen ermöglichen und kann somit als komplementär zu den UHR-Kriterien betrachtet werden [28, 29]. Auch hier fanden sich ähnliche 12-Monats-Übergangsraten zur manifesten Psychose [30].

Welche pathophysiologischen Prozesse dem Übergang vom ARMS zur Psychose unterliegen, ist noch unklar [31]. Bild-

gebende neurofunktionelle und -strukturelle Befunde im Hinblick auf Unterschiede zwischen jenen Menschen mit ARMS, die eine Psychose entwickeln und jenen, die es nicht tun, sind ebenso noch diskrepant. Subtile lateralisierte Veränderungen im Bereich des Hippokampus von Patienten mit ARMS wurden konstatiert [32]; das bei an Schizophrenie Erkrankten reduzierte hippocampale Volumen konnte aber bisher in Fällen von UHR mit Übergang zur Psychose nicht eindeutig bestätigt werden [33]. Allerdings weisen diese Personen deutliche Defizite in bestimmten, den präfrontalen Kortex betreffenden Aufgaben auf [31]. Eine dynamische Entwicklung gehirnstruktureller und -funktioneller Veränderungen im Verlauf der Erkrankung ist anzunehmen [34, 35]. Dabei könnte es sich um frühe neuronale Reifungsstörungen und/oder um stressbedingte Veränderungen zum Zeitpunkt des Übergangs zur Psychose handeln. Sollte sich eine solche Dynamik bestätigen, würden diese Veränderungen einen weiteren Angriffspunkt für Frühinterventionsmaßnahmen bieten [34, 36].

### ■ Klinische Stadieneinteilung und indizierte Prävention

Es gibt Hinweise, dass frühzeitige Interventionen auch bereits vor dem Ausbruch einer manifesten – nach unseren derzeitigen Diagnosesystemen klassifizierbaren – psychotischen Störung effektiv sein können. Um eine optimale stadienspezifische Behandlung zu erzielen, wird in Anlehnung an somatische Erkrankungen ein klinisches Stadienmodell diskutiert [37, 38]. Diesem Modell entsprechend sollte die Behandlung von Menschen mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer psychotischen Störung und jenen mit einer ersten psychotischen Episode stadiengerecht erfolgen. Trotz Risikoerfassung wird ein nicht unwesentlicher Anteil an symptomatischen, hilfeschuchenden jungen Menschen falsch-positiv zur Risikogruppe gezählt. Andererseits erfahren Menschen unter Umständen keine Behandlung, weil ihre Symptome keiner formal diagnostizierbaren Störung entsprechen, obwohl sie durch diese Symptome bereits beeinträchtigt sind und Hilfe suchen. Eine wesentliche Anforderung an eine Intervention im ARMS-Stadium ist neben der Effektivität also auch die Gewährleistung hoher Sicherheit im Hinblick auf potenzielle Nebenwirkungen. Es wäre vorstellbar, dass jene Menschen mit psychosefernen Symptomen einer Therapie mit weniger Nebenwirkungen zugeführt werden. Im Gegensatz dazu könnte bei psychosenäheren Symptomen eine Adaptierung der Behandlungsmethoden bei Erstmanifestation effektiver sein.

Indizierte Prävention wird bei Patienten angestrebt, die die UHR-Kriterien erfüllen. Das Konzept der indizierten Prävention beinhaltet präventive Maßnahmen für Menschen mit einem hohen Erkrankungsrisiko und bereits vorhandenen, nicht voll ausgeprägten Symptomen als Vorboten der Erkrankung. Dies ermöglicht es, Menschen mit einem ARMS, die nach den derzeit gültigen Klassifikationskriterien die Diagnose einer psychotischen Störung nicht erfüllen, in den Fokus präventiver Interventionsmaßnahmen zu nehmen [39]. Ziel solcher Maßnahmen ist es, den Ausbruch einer Psychose zu verzögern oder zu verhindern bzw. die Schwere der Erkrankung und deren Folgen zu mindern, sowie die Adhärenz zur Therapie zu erhöhen. Die meisten der anfänglichen Frühinterventions-

studien bei Personen mit ARMS beinhalten eine Adaptierung von Therapiekonzepten, die bei manifesten Psychosen wirksam sind, u. a. mit Antipsychotika und kognitiver Verhaltenstherapie. In weiterer Folge wurden auf neueren Konzepten wie der Neuroprotektion basierende Interventionen untersucht.

### ■ Frühinterventionsstudien

Die erste Frühinterventionsstudie bei ARMS verglich die Kombination von niedrig dosiertem Risperidon und kognitiver Verhaltenstherapie mit einer ortsüblichen Standardtherapie bei UHR-Patienten. Die Untersuchungsgruppe wies nach 6 Monaten eine deutlich geringere Übergangsrate zur Psychose auf, allerdings war dieser Effekt nach weiteren 6 Monaten und bei geringerer Medikamentencompliance nicht mehr nachweisbar [40]. Die „number needed to treat“ (NNT) lag bei 4, d. h., um bei einem Patienten die Progression zur Psychose zu verhindern, müssen 4 behandelt werden. Es handelt sich hierbei um eine sehr günstige NNT: Die Behandlung moderater Hypertonie zur Prävention eines Infarkts hat eine NNT von 13 [41].

Eine weitere Frühinterventionsstudie mit Antipsychotika verglich in einem doppelblinden Verfahren mit einem Behandlungs- und Beobachtungszeitraum von 12 Monaten die Einnahme von niedrig dosiertem Olanzapin mit Placebo. Es kam hier zu einer geringgradigen, statistisch jedoch nicht signifikanten Reduktion der Übergangsrate zur Psychose in der Untersuchungsgruppe, jedoch war auch dieser geringe Effekt nach einem Jahr nicht mehr nachweisbar [42]. Auch Amisulprid in Kombination mit einer bedürfnisfokussierten Intervention zeigte bei Patienten im späten Prodromalstadium nach 12 Wochen einen positiven Effekt auf abgeschwächte psychotische Symptome, depressive und Basissymptome sowie auf das allgemeine Funktionsniveau [43]. Die oben erwähnten positiven Ergebnisse sind allerdings den Risiken sowie kurz- und langfristigen Nebenwirkungen einer Behandlung mit Antipsychotika, insbesondere in Anbetracht der derzeitigen Größe der falsch-positiven Gruppe, gegenüberzustellen.

Ein anderes Frühinterventionsmodell, das den Anspruch hoher Sicherheit erfüllt, ist die kognitive Verhaltenstherapie bei UHR-Gruppen. In einer britischen Untersuchung konnte nach 6-monatiger Therapie nicht nur die Übergangsrate zur Psychose verringert werden, dieser Effekt war unter Berücksichtigung kognitiver Baselinefaktoren auch nach 3 Jahren noch nachweisbar [44]. Auch im oben erwähnten frühen „Prodromalstadium“ erwies sich kognitive Verhaltenstherapie im Vergleich zu supportiver Beratung als wirksamer [45].

Antidepressiva werden ebenfalls als effektive Frühintervention zur Verringerung des Psychoserisikos bzw. der Manifestation der Erkrankung diskutiert. In der Tat erwiesen sich Antidepressiva in einer naturalistischen Studie im Vergleich zu Antipsychotika wirksamer im Hinblick auf die Übergangsrate zur Psychose innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 2 Jahren [46]. Die stimmungsaufhellende Wirkung von Antidepressiva könnte zu einer weniger belastenden Bewertung von Fehl Wahrnehmung und einer resilienteren Reaktion auf Stressoren beitragen.

Die rezenteste Frühinterventionsstudie ist eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Untersuchung, die die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei UHR-Patienten untersuchte [47]. In der 2010 publizierte Studie fand sich nach einer 3-monatigen Gabe von Omega-3-Fettsäuren innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 12 Monaten neben einer Symptombesserung eine Übergangsrate zur manifesten Psychose von 4,9 % bei der Untersuchungsgruppe vs. 27,5 % in der Placebogruppe [47]. Daraus ergibt sich eine NNT von 4, die somit ident mit jener der oben erwähnten antipsychotikagestützten Studie ist; im Gegensatz zu Antipsychotika handelt es sich jedoch bei Omega-3-Fettsäuren um eine Substanz ohne relevante Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse sind im Hinblick auf die Implementierung effektiver und sicherer Frühinterventionsmaßnahmen vielversprechend und könnten zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung präpsychotischer Zustandsbilder und in der allgemeinen, lange Zeit pessimistischen Einstellung zu Präventionsmöglichkeiten psychotischer Störungen führen.

Die Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren basiert auf dem Konzept der Neuroprotektion und der Hypothese, dass eine Dysfunktionalität des Fettsäuremetabolismus zur Ätiologie der Erkrankung beitragen könnte. Mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren scheinen nach Einbau in die Nervenzellmembran unter anderem über Veränderung der Membraneigenschaften ihre Wirkung zu entfalten. Über Beeinflussung der intrazellulären Arachidonsäureausschüttung erfolgt zudem ein Zusammenspiel mit den für die Pathophysiologie der Schizophrenie relevanten serotonergen und dopaminergen Systemen. Omega-3-Fettsäuren erhöhen möglicherweise auch Glutathion im Bereich des Temporallappens, das bei schizophrenen Personen reduziert sein dürfte [48]. Glutathion wiederum wirkt gegenüber oxidativem Stress neuroprotektiv. Im Vorfeld der Wiener Behandlungsstudie mit Omega-3-Fettsäuren wurden in einigen Untersuchungen, jedoch nicht in allen, positive Effekte von Omega-3-Fettsäuren bei an Schizophrenie Erkrankten nachgewiesen [49–53]. In den positiven Studien bei Personen, die bereits das Vollbild der Erkrankung entwickelt hatten, war jedoch die beobachtete Effektstärke geringer als in der Studie an Jugendlichen mit ARMS. Das könnte darauf hinweisen, dass nur in frühen Stadien der Erkrankung ein optimales Behandlungsergebnis mit einem neuroprotektivem Ansatz zu erzielen ist.

In den vergangenen 15 Jahren konnte die Früherkennungs- und Frühinterventionsforschung das defätistische Konzept der Dementia praecox durch eine optimistischere Perspektive ersetzen. Früherkennung psychotischer Störungen und Frühintervention scheinen den Krankheitsverlauf zu beeinflussen, die Schwere der Erkrankung zu mindern und in einigen Fällen die Übergangsrate bei Risikopatienten verringern zu können. Zur Analyse langfristiger Effekte müssen jedoch die derzeit relativ kurzen Beobachtungszeiträume durch längere ersetzt werden. Benigne Interventionen über einen längeren Zeitraum, bis die Wahrscheinlichkeit eines fortbestehenden Übergangsrisikos deutlich reduziert ist, sind vorstellbar. Zur Erarbeitung fundierter Replikationen mit größeren Fallzahlen wurden weltweite Kooperationsnetzwerke spezialisierter Einrichtungen geschlossen. Erste Evidenz für die Wirksamkeit von Frühinterventionsmaßnahmen bei Menschen mit ARMS

liegt vor. Die Implementierung dieses Wissen in klinischen Guidelines sollte zunehmend erfolgen.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

## ■ Relevanz für die Praxis

1. Eine längere Dauer einer unbehandelten Psychose hat einen negativen Einfluss auf Verlauf, Prognose und Therapieansprechen.
2. Operationalisierte Ultra-Hochrisiko-Kriterien ermöglichen die Identifizierung von Risikogruppen für die Entwicklung psychotischer Störungen.
3. Im Hinblick auf die Sicherheit der Behandlungsmethode sollte bei Frühinterventionen ein klinisches Stadienmodell zur Anwendung kommen.
4. Erste Frühinterventionsstudien sind vielversprechend und umfassen ein Spektrum von Antipsychotika, psychosozialen und psychotherapeutischen Maßnahmen sowie Omega-3-Fettsäuren (Fischöl).

## Literatur:

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2008.
2. Garety PA, Rigg A. Early psychosis in the inner city: a survey to inform service planning. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001; 36: 537–44.
3. Häfner H, an der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 14–26.
4. Kraepelin E. Ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Abel-Verlag, Leipzig, 1893.
5. Ho BC, Alicata D, Ward J, et al. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 142–8.
6. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 975–83.
7. Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1785–804.
8. Craig TK, Garety P, Power P, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ* 2004; 329: 1067.
9. Verdoux H, Liraud F, Gonzales B, et al. Predictors and outcome characteristics associated with suicidal behaviour in early psychosis: a two-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 347–54.
10. Robinson J, Harris MG, Harrigan SM, et al. Suicide attempt in first-episode psychosis: a 7.4 year follow-up study. *Schizophr Res* 2010; 116: 1–8.
11. Petersen L, Nordentoft M, Jeppesen P. Improving 1-year outcome in first-episode psychosis. OPUS trial. *Br J Psychiatry* 2005; 87 (Suppl 48): s98–s103.
12. Linszen D, Lenior M, De Haan L, et al. Early intervention, untreated psychosis and the course of recent onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172 (Suppl 33): 84–9.
13. Carbone S, Harrigan S, McGorry PD. Duration of untreated psychosis and 12-month outcome in first-episode psychosis: the impact of treatment approach. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 96–104.
14. Melle I, Larsen TK, Haahr U. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 143–50.
15. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (Suppl 2): 74–84.
16. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22: 353–70.
17. Reininghaus UA, Morgan C, Simpson J, et al. Unemployment, social isolation, achievement-expectation mismatch and psychosis: findings from the AESOP Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008; 43: 743–51.
18. Fusar-Poli P, Byrne M, Valmaggia L, et al. OASIS Team. Social dysfunction predicts two years clinical outcome in people at ultra high risk for psychosis. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 294–301.
19. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res* 2003; 60: 21–32.
20. Riecher-Rössler A, Gschwandtner U, Aston J, et al. The Basel early-detection of psychosis (FEPsy) study – design and preliminary results. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 114–25.
21. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 863–5.
22. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl): S163–S167.

23. Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, et al.; North American Prodrome Longitudinal Study. North American Prodrome Longitudinal Study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2007; 33: 665–72.
24. Lemos-Giráldez S, Vallina-Fernández O, Fernández-Iglesias P, et al. Symptomatic and functional outcome in youth at ultra-high risk for psychosis: a longitudinal study. *Schizophr Res* 2009; 115: 121–9.
25. Yung AR, Yuen HP, Berger G, Francey S, et al. Declining transition rate in ultra-high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 2007; 33: 673–81.
26. Yung AR, Nelson B, Stanford C, et al. Validation of “prodromal” criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res* 2008; 105: 10–7.
27. Süllwold L. Symptome schizophrener Erkrankungen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1977.
28. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, et al. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull* 2010; 36: 182–91.
29. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 158–64.
30. Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, et al. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 117–28.
31. Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, et al. Progressive changes in the development toward schizophrenia: studies in subjects at increased symptomatic risk. *Schizophr Bull* 2008; 34: 322–9.
32. Wood SJ, Kennedy D, Phillips LJ, et al. Hippocampal pathology in individuals at ultra-high risk for psychosis: a multi-modal magnetic resonance study. *Neuroimage* 2010; 52: 62–8.
33. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 139–49.
34. Yücel M, Wood SJ, Fornito A, et al. Anterior cingulate dysfunction: implications for psychiatric disorders? *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 350–4.
35. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, et al. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31: 672–6.
36. Pantelis C, Yücel M, Bora E, et al. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: the search for a moving target. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 385–98.
37. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z Psychiatry* 2006; 40: 616–22.
38. McGorry PD. Issues for DSM-IV: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 859–960.
39. Klosterkötter J. Indicated prevention of schizophrenia. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 532–9.
40. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 921–8.
41. Lachin JL. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials* 2000; 212: 526.
42. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, et al. Randomized, double-blind, trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 790–9.
43. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn KU, et al; LIPS study group. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007; 51: s88–s95.
44. Morrison AP, French P, Walford L, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 291–7.
45. Bechdolf A, Wagner M, Veith V, et al. Randomized controlled multi-centre trial of cognitive behaviour therapy in the early initial prodromal state: effect on social adjustment post treatment. *Early Intervention Psychiatry* 2007; 1: 71–8.
46. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 546–57.
47. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 146–57.
48. Berger G, Dell’Olio M, Amminger P. Neuroprotection in emerging psychotic disorders. *Early Intervention Psychiatry* 2007; 1: 114–27.
49. Peet M, Brind J, Ramchand CN, et al. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 243–51.
50. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, et al. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1596–8.
51. Berger GE, Proffitt TM, McConchie M, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1867–75.
52. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1954–67.
53. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001257.

#### Dr. Nilufar Mossaheb

1997–2003 Studium der Humanmedizin in Wien. Seit 2004 in Ausbildung zur Fachärztin für Psychiatrie. 2004–2008 Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Wien, 2008–2009 Orygen Youth Health, Melbourne, Australien. 2009–2010 Krankenhaus Hietzing.

Forschungsschwerpunkte: Früherkennung und Frühintervention von Psychosen, Schizophrenie, „gender issues“, Altersdepression



Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

1. Sake JK et al. *CNS Drugs* 2010; 24 (12): 1055–1068. 2. Cross SA et al. *Drugs* 2009; 69 (4): 449–459. 3. Vimpat® Fachinformation, Stand Februar 2011.

**ATC-Code: N03 AX18 Vimpat® 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg Filmtabletten, Vimpat® 15 mg/ml Sirup, Vimpat® 10 mg/ml Infusionslösung. Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Lacosamid. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose (5,0–16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen), Hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat. *Tablettenüberzug:* Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172) Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132). Jeder ml Sirup enthält 15 mg Lacosamid. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol (E422), Carmellose-Natrium, Sorbitol-Lösung 70 % (E420), Macrogol 4000, Natriumchlorid, Citronensäure, Acesulfam-Kalium (E950), Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219), Erdbeer-Aroma (enthält Propylenglycol, 3-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on), Geschmacks-korrigens (enthält Propylenglycol, Aspartam [E 951], Acesulfam-Kalium [E 950], 3-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on, gereinigtes Wasser). Jeder ml Infusionslösung enthält 10 mg Lacosamid. **Sonstige Bestandteile:** Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts). **Anwendungsgebiete:** Vimpat ist indiziert zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Bekannter atrioventrikulärer (AV)-Block 2. oder 3. Grades. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens:** UCB Pharma Ges.m.b.H., 1110 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** Februar 2011

Leben mit Epilepsie kann viel mehr sein  
als nur die Zeit zwischen den Anfällen

gelbe  
BOX

## VIMPAT® – Kombinationspartner der 1. Wahl, wenn die Monotherapie nicht ausreicht

- ◆ Neue Post-hoc-Analyse weist auf starke Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von VIMPAT® in Kombination mit anderen Antiepileptika unabhängig von deren Wirkmechanismus hin<sup>1</sup>
- ◆ Signifikante zusätzliche Anfallskontrolle in Kombination mit Antiepileptika der 1. und 2. Generation<sup>1</sup>
- ◆ Hervorragende Retentionsraten<sup>2</sup>
- ◆ Keine klinisch relevanten Wechselwirkungen<sup>3</sup>

VIMPAT® ist indiziert zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

  
**VIMPAT**®  
Lacosamid



Vertrauen durch zusätzliche Anfallskontrolle

# Psychiatrische Versorgung im Wandel der Zeit am Beispiel der Lebensgeschichte eines forensischen Patienten

G. Cerny, H. Schanda

Aus der Justizanstalt Göllersdorf und der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

## ■ Einleitung

Mittlerweile ist hinreichend belegt, dass an Schizophrenie erkrankte Menschen ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko für gewalttätiges Verhalten haben [1]. Dementsprechend sind Patienten mit dieser Diagnose im österreichischen Maßnahmenvollzug deutlich überrepräsentiert. 75 % aller zurechnungsunfähigen Insassen (§ 21/1 StGB) leiden an Schizophrenie, wobei sich der paranoide Subtypus vor allem bei Patienten mit schwerer Gewaltdelinquenz besonders häufig findet [1, 2]. Im Folgenden werden der lebenslange Krankheitsverlauf eines an paranoider Schizophrenie leidenden Patienten und sein Weg durch die verschiedenen Institutionen im Zuge der sich allmählich wandelnden Versorgungssituation beschrieben. Grundlage dafür waren die zur Verfügung stehenden Krankengeschichten und Gutachten sowie die zahlreichen, anlässlich seiner beiden Aufenthalte in der Justizanstalt Göllersdorf durchgeführten Explorationen. Zur Rekonstruktion der jahrzehntelangen Vorgeschichte waren wir vor allem auf erstere angewiesen, da die vom Patienten selbst stammenden Angaben wechselten und mit den dokumentierten Informationen oft nicht übereinstimmten. Vor allem für jüngere Kollegen, welche die traditionelle Anstaltspsychiatrie lediglich vom Hörensagen kennen, soll dieser Fall illustrieren, wie sich der Umgang mit „schwierigen“ Patienten in den vergangenen 50 Jahren geändert hat. Darüber hinaus ist aus der Fallgeschichte abzulesen, dass auch in Zeiten der evidenzbasierten Medizin, welche unser Handeln auf rationale und überprüfbare Grundlagen stellen sollte, manchmal Probleme auftreten, wenn es gilt, realitätsgerecht zu handeln.

## ■ Biographie

Herr M. wurde im Frühsommer 1929 als drittes von 7 Kindern geboren. Als er 11 Jahre alt war, fiel ein älterer Bruder im Zweiten Weltkrieg, im gleichen Jahr verstarb sein Vater durch Ertrinken im alkoholisierten Zustand. Die Familie wurde von der als Schneiderin arbeitenden Mutter versorgt. Herr M. besuchte die Volks- und Hauptschule, beendete im 17. Lebensjahr erfolgreich eine Lehre als Elektromechaniker und trat eine Stelle im technischen Büro eines großen österreichischen Unternehmens an. 1953, in seinem 24. Lebensjahr, gab er diese Position auf und zog nach Zürich, um dort als Elektriker zu arbeiten. In dieser Zeit traten erstmals paranoide Symptome auf. 1954 kehrte Herr M. nach Österreich zurück und wurde kurz darauf mit der Diagnose paranoide Schizophrenie im regionalen psychiatrischen Krankenhaus aufgenommen. Er gab an, sein Arbeitgeber habe ihn mithilfe von „Wellenbestrahlungen“ sterilisieren wollen, da er einen zu tiefen Einblick in

dessen Betrieb bekommen hätte. Herr M. wurde einer Elektrokampfbehandlung unterzogen, worauf eine Besserung der Symptomatik eintrat.

Zwei Jahre später, in seinem 26. Lebensjahr, zog Herr M. erneut nach Zürich und heiratete dort. Er arbeitete wiederum als Elektriker, wechselte aber häufig den Arbeitsplatz. Noch im selben Jahr wurde er – möglicherweise aufgrund einer damals bestehenden psychotischen Symptomatik (?) – aus der Schweiz ausgewiesen. Seine Frau, die ihm in der Zwischenzeit einen Sohn geboren hatte, ließ sich 3 Jahre später (1959) von ihm scheiden. Er hatte mittlerweile eine neue Lebensgefährtin gefunden, zog mit dieser nach Bayern und wurde erneut Vater.

1960 wurde Herr M. in Österreich von der Gendarmerie aufgegriffen und wegen unerlaubten Waffenbesitzes zu 6 Monaten Haft verurteilt. Er berichtete später, dass er im Gefängnis durch „Knallgas, Chlorgas und verschiedene Zusätze“ beeinflusst worden wäre. 1962 ging er erneut in die Schweiz, wurde dort nach seinen Angaben wegen nicht bezahlter Alimente inhaftiert, nach Österreich abgeschoben und hier kurze Zeit später mit einer akuten psychotischen Symptomatik (Erregung, zerfahrener Ductus, Wahnideen, Halluzinationen, Manierismen) in ein psychiatrisches Krankenhaus eingeliefert. Er entzog sich mehrfach der medikamentösen Behandlung und entwich im Frühjahr 1964 nach 6-monatigem stationärem Aufenthalt. Die daraufhin von den behandelnden Ärzten verständigte Gendarmerie griff ihn bereits am darauffolgenden Tag bei seiner Mutter auf und brachte ihn in das Krankenhaus zurück. Ein halbes Jahr später entwich er neuerlich und reiste 9 Monate – teils zu Fuß, teils aufgestohlenen Fahrrädern – durch Österreich, Deutschland, Belgien, Frankreich und die ehemalige DDR. Er fand zeitweise Arbeit, fühlte sich ständig Radar- und Röntgenstrahlen ausgesetzt und fiel unter anderem dadurch auf, dass er gegen die Bestrahlung einen selbst angefertigten Helm aus Bleiblech mit der Aufschrift „Osterbotschaft, Schutz gegen Atom“ trug. Schließlich wurde er in der DDR festgenommen, nach Österreich abgeschoben und wiederum in stationäre psychiatrische Behandlung gebracht. Zu diesem Zeitpunkt bestand ein ausgedehntes, fixiertes Wahnsystem, welches trotz antipsychotischer Medikation und Elektrokampftherapie persistierte. Nach der Transferierung in das regionale psychiatrische Krankenhaus trat langsam eine Beruhigung ein, Herr M. zeigte sich etwas kooperativer, bekam Ausgänge und konnte schließlich im November 1965, nach 6 Monaten stationärer Behandlung, regulär entlassen werden.

Er arbeitete in den folgenden 10 Monaten in wechselnden Anstellungsverhältnissen, wurde jedoch im September 1966

wegen einer Exazerbation der psychotischen Symptomatik mit Denkstörungen, akustischen, optischen und coenästhetischen Halluzinationen sowie Beeinträchtigungs- und Beeinflussungsideen in stark erregtem Zustand erneut aufgenommen und antipsychotisch behandelt. Zu diesem Zeitpunkt war Herr M. bereits beschränkt entmündigt. Im Jänner 1967 flüchtete er aus dem psychiatrischen Krankenhaus, wurde jedoch einen Tag später von der Gendarmerie wiederum zurückgebracht und verblieb für weitere 1,5 Jahre in stationärer Behandlung. Im Sommer 1968 entwich er erneut, stahl ein Fahrrad und fuhr mit diesem in ein anderes Bundesland, wo er sofort Arbeit in einer Kfz-Werkstatt fand. Im Rahmen der nach seiner Flucht eingeleiteten Fahndung wurde er jedoch bereits nach wenigen Tagen von der Gendarmerie aufgegriffen und erneut in stationäre Behandlung gebracht. Im darauffolgenden Jahr kam es zu weiteren Fluchtversuchen, die Herrn M. per Fahrrad einmal sogar bis nach Montenegro führten. Während des stationären Aufenthalts wurden durchgehend Wahnideen und Körperbeeinflussungserlebnisse beschrieben. Herr M. fühlte sich von Laserstrahlen beeinträchtigt, steckte sich zum Schutz Stanniolpapier und Filmrollen ins Haar und an die Kleidung und äußerte die Überzeugung, dass ihm eine Frau seinen Samen „abziehen“ wolle. Durch die medikamentöse Behandlung konnte die längste Zeit lediglich eine gewisse Reduzierung der Wahndynamik erreicht werden. Nachdem schließlich doch eine Zustandsbesserung eintrat, wurde Herr M. – nach einem durch zahlreiche Fluchtversuche unterbrochenen, insgesamt mehr als 3 Jahre dauernden stationären Aufenthalt – schließlich im Dezember 1969 entlassen.

In den folgenden Jahren wechselte er häufig Wohnort und Arbeitsplatz und ging auch wiederum eine Beziehung zu einer Frau ein. Aufgrund von Exazerbationen der paranoiden Symptomatik waren mehrfach stationäre Behandlungen erforderlich, immer wieder kam es dabei auch zu Entweichungen. Anlässlich einer dieser Absenzen gelang es dem inzwischen voll entmündigten Patienten sogar, seine Freundin standesamtlich zu heiraten; die Ehe wurde in der Folge annulliert.

1973 bestellte Herr M. bei einer Hamburger Firma diverse Röhren, um einen Apparat zu konstruieren, mit dem er sich vor Laserstrahlen und Radioaktivität schützen wollte. Ein Jahr später (1974) errichtete er in seinem Haus eine Sendeanlage mit mehreren Kilometern Reichweite und sendete auf der Frequenz von „Ö3“ sein eigenes Programm, das er „Knecht 1“ nannte. Er hielt faselige Vorträge über Panzerfäuste, Antibabypillen, Laserstrahlen und verbreitete Hasstiraden gegen Bischöfe und die Kirche. Erst nach 3 Monaten wurde sein Piratensender lokalisiert. Als ihn Beamte der Post aufsuchten, ging er auf diese mit Messer und Hacke los. Beim Eintreffen der daraufhin verständigten Gendarmerie hatte Herr M. bereits seinen Gartenzaun unter Strom gesetzt. Er verbarrikadierte sich im ersten Stock des Hauses und verbreitete über seinen Sender die Nachricht „SOS, die Gendarmerie macht einen Raubüberfall!“. Als die Gendarmen sich dem Haus näherten, attackierte Herr M. sie mit einer Mistgabel. Er wurde schließlich unter Einsatz von Tränengas überwältigt und ohne weitere Formalitäten in das regionale psychiatrische Krankenhaus gebracht. Zu diesem Zeitpunkt war er erregt, massiv denkgestört, berichtete über eine Fülle von Wahnideen und Körperbeeinflussungserlebnissen und zeigte weder

Krankheitseinsicht noch Kooperationsbereitschaft. In der Krankengeschichte wurde bereits eine beginnende Residualsymptomatik beschrieben, das Verhalten des Patienten war jedoch trotzdem durch Unstetigkeit, bemerkenswerte Agilität und Ausdauer im Kampf gegen seine Verfolger geprägt. Dokumentiert sind Hassgefühle gegenüber jeder Art von Behörde und jeglichem Ordnungsprinzip. Nach nur 5-wöchiger stationärer Behandlung hatte sich der Zustand von Herrn M. so weit gebessert, dass er regulär entlassen wurde.

In den folgenden 3 Jahren arbeitete er zum Teil als Elektriker, zum Teil in einer eigenen kleinen Landwirtschaft. Im Sommer 1978 kam es schließlich zur Eskalation. Herr M. bedrohte seinen Untermieter, der im Laufe der Zeit zunehmend in das Zentrum der paranoiden Symptomatik gerückt war, mit dem Umbringen, worauf dieser die Gendarmerie verständigte. Der mittlerweile 51-jährige Patient verschanzte sich im Gebäude und feuerte 20 Schüsse auf die sich nähernden Beamten ab, von denen 2 schwer und 3 leicht verletzt wurden. Als die Gendarmerie das Feuer erwiderte, erlitt Herr M. selbst einen Lungendurchschuss sowie eine Schussverletzung an der linken Schulter, woraufhin er sich widerstandslos festnehmen ließ und nach Versorgung seiner Verletzungen in das regionale psychiatrische Krankenhaus eingeliefert wurde. Nach der vorläufigen Anhaltung gemäß § 429/4 StPO wurde er 1980 wegen mehrfachem Mordversuch, gefährlicher Drohung und Widerstand gegen die Staatsgewalt nach § 21/1 StGB in die vorbeugende Maßnahme eingewiesen. Im Einweisungsgutachten wurde ausdrücklich auf die „streitbare Grundeinstellung“ und die „krankheitsbedingte hemmungslose Aggression“ hingewiesen.

In den folgenden Jahren war Herr M. in der damals einzigen in einem psychiatrischen Krankenhaus existierenden Abteilung für geistig abnorme Rechtsbrecher (Pavillon 23 des nunmehrigen Otto-Wagner-Spitals in Wien) untergebracht. Er war durchgehend psychotisch und gab unter anderem an, von „300 schwarzen Schwestern“ durch „Laserstrahlen“ und „Molekularwaffen“ belästigt zu werden. Teile seines immer unorganisierter werdenden Wahns richteten sich auch gegen die Bezirkshauptmannschaft und den Klerus. Zu dieser Zeit bestanden bereits deutliche Symptome eines schizophrenen Residuums. Herr M. wurde depotneuroleptisch mit Fluphenazin und Clopenthixol behandelt. 1985 erfolgte die Überstellung in die kurz zuvor eröffnete Justizanstalt Göllersdorf, wo es innerhalb weniger Wochen zu einer massiven Exazerbation der psychotischen Symptomatik kam. Der Patient verspürte die Treffer von Laserstrahlen im Bauch, das sei das Werk von „Pfaffen und Nonnen“. Nach einer Erhöhung der Fluphenazin-Depotdosis trat die paranoide Symptomatik zwar in den Hintergrund, Herr M. blieb jedoch weiterhin völlig ablehnend und krankheitsuneinsichtig. Der Versuch einer Reduktion der Depotdosis musste aufgrund einer raschen Zunahme der Symptome abgebrochen werden. Im Laufe der Zeit kam es bei zunehmendem Residuum doch zu einer gewissen Stabilisierung, und schließlich verhielt sich der Patient soweit kooperativ, dass erste sozialrehabilitative Schritte eingeleitet werden konnten. Sechs Jahre später (1991) wurde er mit einer höheren Dosis Fluphenazin-Decanoat in deutlich gebessertem Zustand in das regionale psychiatrische Krankenhaus transferiert, dort einige Monate später auf eine offene

Station verlegt, schließlich nach 2 weiteren Jahren 1993 unter Fluphenazin-Decanoat bedingt aus der Maßnahme entlassen und in einem Wohnheim untergebracht. In den beiden in diesem Zusammenhang eingeholten Gutachten wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass der Abbau der spezifischen Gefährlichkeit des inzwischen 64-jährigen Patienten nur durch eine „lebenslange Kontinuität“ der depotneuroleptischen Behandlung gewährleistet sei.

Die Verabreichung der Depotinjektionen erfolgte durch einen niedergelassenen Facharzt, der eine erneute Exazerbation der paranoiden Symptomatik ambulant behandeln konnte. Nach psychopathologischer Stabilisierung erhielt Herr M. im Frühjahr 1994 eine eigene Wohnung, womit auch ein Wechsel der fachärztlichen Betreuung einherging. Im Oktober 1995 stellte er einen Antrag auf Aufhebung der Weisung, welcher abgelehnt wurde. Im März 1996 berichtete die Bewährungshilfe dem Gericht, dass sich Herr M. zunehmend non-compliant verhalte. Er wurde daraufhin förmlich ermahnt, was jedoch an seiner Haltung nichts änderte. Ab Mitte November 1996 erschien er nicht mehr zu den vereinbarten fachärztlichen Kontrollen. Eine erneute Mahnung durch das von diesem Umstand informierte Gericht erfolgte erst 5 Monate später (!), im April 1997. Kurz darauf kam ein in der Zwischenzeit aufgrund der beschriebenen Probleme von Gericht beauftragter Gutachter trotz Kenntnis der Vorgeschichte überraschenderweise zu dem Schluss, dass es möglich sei, „dass der Patient auch ohne weitere (medikamentöse) Behandlung auskommt, ohne dass die Gefährlichkeit wieder auflebt.“

Nur wenige Tage nach dieser gutachterlichen Feststellung stellte Herr M. den Antrag auf Ausstellung einer Waffenbesitzkarte (!), der abschlägig entschieden wurde. Andere behördliche Schritte erfolgten nicht. Weitere 4 Monate später wurde der Patient von der Polizei in seiner Wohnung aufgegriffen, nachdem er am Bahnhof seines Wohnortes mit einer offenbar illegal erworbenen Waffe gesichtet worden war. Die Beamten fanden bei ihm tatsächlich eine geladene Schrotflinte sowie ein weiteres Gewehr mit Munition. Herr M. verhielt sich aggressiv und wurde – nach mittlerweile 10 Monaten ohne jede Behandlung – in gespanntem psychotischem Zustand in das regionale psychiatrische Krankenhaus eingewiesen. Der im Rahmen des Unterbringungsverfahrens bestellte Gutachter – derselbe, der das Gutachten in Zusammenhang mit der Frage der Fortsetzung der Depotmedikation erstellt hatte – widerrief seine kurz zuvor dokumentierte Meinung und wies ausdrücklich auf die „hoch gespannte und gefährliche Situation“ hin, worauf die vorläufige Unterbringung für zulässig erklärt wurde. Da Herr M. bei der Verhandlung jedoch versicherte, sich in Zukunft ambulant behandeln zu lassen, hob das Zivilgericht unter Nichtbeachtung der Vorgeschichte die Unterbringung nach 3 Wochen wieder auf. Dem Rekurs des Abteilungsleiters des psychiatrischen Krankenhauses wurde keine aufschiebende Wirkung zuerkannt.

Herr M. verweigerte auch weiterhin jede Behandlung. Vorführungsversuche vor Gericht blieben erfolglos, da er die Wohnungstüre nicht öffnete. Weitere Schritte wurden vonseiten der Behörden nicht gesetzt. Einen Monat später, im Oktober 1997, schoss Herr M. vor seinem Wohnhaus mit einem Kleinkalibergewehr um sich. Er wurde daraufhin festgenom-

men, in seiner Wohnung wurden ein zweites Gewehr mit 50 Schuss Munition sowie eine Axt sichergestellt. Es erfolgte die neuerliche Unterbringung im psychiatrischen Krankenhaus, wo sich Herr M. unter einer antipsychotischen Therapie rasch beruhigte. Mittlerweile hatte das zuständige Strafgericht den Widerruf der bedingten Entlassung aus der Maßnahme eingeleitet, wogegen Herr M. sofort Beschwerde einlegte. Trotz Kenntnis der Vorgeschichte und der aktuellen Situation wurde er von den Verantwortlichen des psychiatrischen Krankenhauses noch vor der endgültigen strafrechtlichen Entscheidung im Dezember 1997 nach Hause entlassen. Kurze Zeit später erfolgte die Bestätigung des Widerrufs der bedingten Entlassung durch das Oberlandesgericht und Herr M. wurde im Jänner 1998 erneut, diesmal im Rahmen der Maßnahme, in das psychiatrische Krankenhaus eingeliefert und bald darauf in die Justizanstalt Göllersdorf überstellt.

Im darauffolgenden Jahr verschlechterte sich der körperliche Zustand des Patienten rapide. Die psychotische Symptomatik trat in den Hintergrund und wich zunehmend den Zeichen einer vaskulären Demenz. Herr M. erblindete, war zeitlich und örtlich desorientiert, wurde pflegebedürftig und konnte im Frühsommer 2000, in seinem 71. Lebensjahr, bedingt aus der Maßnahme entlassen und in das regionale psychiatrische Krankenhaus transferiert werden, von wo seine Verlegung in eine Betreuungseinrichtung erfolgte.

## ■ Diskussion

Bei Herrn M. traten etwa im 24. Lebensjahr Symptome einer paranoid schizophrenen Erkrankung auf, die in den ersten beiden Jahrzehnten durch unterschiedlich lange Perioden relativer Unauffälligkeit gekennzeichnet war. Der anfangs noch als systemisiert beschriebene Wahn zeigte im Laufe der Zeit zunehmende Zeichen der Desorganisation, ab Mitte der 1980er-Jahre bot der Patient das Bild eines paralogischen unorganisierten Verfolgungs- und Beeinträchtigungswahns mit einer Fülle produktiver Symptome, der sich mit den Jahren im Rahmen eines zunehmenden Residuums langsam auflöste. Während der auch noch im höheren Alter auftretenden Exazerbationen standen Erregung, massive Denkstörungen und Aggressivität im Vordergrund. Der Verlauf war die längste Zeit durch die ausgeprägten aggressiv-kämpferischen Persönlichkeitszüge und die lange anhaltende, relativ hohe soziale Kompetenz geprägt. Herr M. fand trotz seiner reichen Psychopathologie und der daraus resultierenden Probleme erstaunlicherweise immer wieder rasch Arbeit, war in der Lage, länger dauernde Beziehungen zu Frauen aufrecht zu erhalten und wurde auch Vater mehrerer Kinder. Die erwähnten Persönlichkeitszüge blieben auch in der zweiten Hälfte seiner Erkrankung trotz einer sich vor allem im affektiven Bereich äußernden Minussymptomatik erhalten und wurden erst im höheren Alter durch das Einsetzen einer rasch fortschreitenden Demenz überlagert.

Aus den Krankengeschichten ist der sich langsam wandelnde Umgang der Psychiatrie mit Patienten wie Herrn M. ablesbar (Abb. 1). Die erste stationäre Behandlung erfolgte noch in der Prä-Neuroleptika-Ära. Ab der zweiten Hälfte der 1950er-Jahre war zwar bereits eine medikamentöse antipsychotische Behandlung möglich und wurde natürlich bei unserem Patienten

|                                                            | 1950                    | 1960                                | 1970                                              | 1980                                | 1990                                              | 2000                                | 2010                                              |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Gesetzliche Änderungen</b>                              |                         |                                     | 1975<br>Strafrechts-<br>reform                    | 1984<br>Sachwalter-<br>schaftsrecht | 1991<br>UbG                                       | 1997<br>LKF                         |                                                   |
| <b>Psychiatrie-<br/>reform<br/>(Betten,<br/>Aufnahmen)</b> |                         |                                     | 1970<br>11.851 Betten                             | ➔                                   |                                                   | 1992<br>6.282 Betten                | 2002<br>4.496 Betten                              |
|                                                            |                         |                                     | 1970<br>25.093 Aufnahmen/a<br>(70 % unfreiwillig) |                                     | 1992<br>37.717 Aufnahmen/a<br>(15 % unfreiwillig) |                                     | 2007<br>64.916 Aufnahmen/a<br>(27 % unfreiwillig) |
| <b>Behandlungs-<br/>dauer<br/>(Ø Tage)</b>                 |                         |                                     | 1970<br>167                                       |                                     | 1990<br>54                                        | 1997<br>20,9                        | 2005<br>16,6                                      |
| <b>Anti-<br/>psychotika<br/>peroral</b>                    | ~ 1955<br>Chlorpromazin | 1966<br>Haloperidol                 | 1972<br>Clozapin                                  |                                     | 1994<br>Risperidon                                |                                     |                                                   |
| <b>Depot-Anti-<br/>psychotika</b>                          |                         | ~ 1966<br>Fluphenazin-<br>oenanthat | 1976<br>Fluphenazin-<br>decanoat                  | 1984<br>Haloperidol-<br>decanoat    |                                                   | 2002<br>Risperidon-<br>Mikrospheres | 2010<br>Olanzapin-<br>Pamoat                      |

**Abbildung 1:** Die Entwicklung der psychiatrischen Versorgung in Österreich: gesetzliche Veränderungen, Eckpunkte der Reformen und Markteinführung von Antipsychotika. UbG = Unterbringungsgesetz; LKF = Leistungsorientierte Krankenhausfinanzierung

anlässlich der zahlreichen stationären Aufenthalte auch immer wieder eingeleitet, aufgrund seiner ablehnenden Haltung ist allerdings kaum anzunehmen, dass er sie nach den Entlassungen auch fortsetzte – zumindest finden sich in den Krankengeschichten keine diesbezüglichen Hinweise. Die Spitalsbehandlungen dauerten in Zeiten der traditionellen Anstaltspsychiatrie – nicht zuletzt aufgrund des Fehlens ambulanter Versorgungsstrukturen – oft mehrere Jahre. Im Falle der Entweichung von Risikopatienten wurde vonseiten des psychiatrischen Krankenhauses üblicherweise die Exekutive verständigt, welche die Wiedereinbringung aktiv betrieb. Das geschah auch bei Herrn M., der mehrfach nicht nur von Ausgängen entwich, die damals auch im geschlossenen Bereich untergebrachten Patienten gewährt wurden, sondern auch direkt von der Abteilung – z. B. durch Entfernen der Fenstergitter – ausbrach.

Bemerkenswert ist der Umstand, dass sogar im Falle eines spektakulären Zwischenfalls mit strafbaren Handlungen von erheblichem Gefährdungspotenzial (Attackieren von Postbeamten und Gendarmen mit Messer, Hacke und Mistgabel) keine strafrechtlichen Konsequenzen erfolgten. Der Vorfall fand im Jahr 1974 statt, also ein Jahr vor der Strafrechtsreform, im Rahmen derer der Umgang mit psychisch kranken Straftätern gesetzlich neu geregelt wurde. Auch damals war in vergleichbaren Fällen das übliche Vorgehen die Einleitung eines Strafverfahrens. Für den Fall der gutachterlich bestätigten Zurechnungsunfähigkeit wäre das Verfahren eingestellt und der Patient ohne weitere gerichtliche Kontrolle einer (geschlossenen) allgemeinpsychiatrischen Einrichtung überantwortet worden. In unserem Fall wurde allerdings auch dieser Schritt unterlassen, Herr M. wurde vielmehr – möglicherweise aufgrund der Überlegung, dass das Einleiten strafrechtlicher Schritte keine Änderung des praktischen Vorgehens bedeutet hätte – ohne weitere Konsequenzen der Psychiatrie übergeben, welche das durchaus akzeptierte.

Letzterer Umstand wird üblicherweise als Beweis für die (ausschließlich negativ konnotierte) paternalistische Einstellung der „alten“ Anstaltspsychiatrie angesehen – eine Interpretation, die sich mit der der antipsychiatrischen Bewegung der 1960er-Jahre trifft. Es sei daran erinnert, dass die Vertreter der Antipsychiatrie Psychiater als Handlanger der Gesellschaft ansahen, die primär die Aufgabe hätten, abweichendes Verhalten zu pathologisieren und dagegen disziplinar vorzugehen [3]. Ein anderer Schluss wäre allerdings auch, dass sich die damals in der Allgemeinpsychiatrie tätigen Kollegen für die umfassende Versorgung aller Patienten – also auch solcher wie Herrn M. – verantwortlich fühlten.

Die heutige Situation ist völlig anders: Die formalen Regelungen (Unterbringungsgesetz) sind eindeutiger, die Grauzonen geringer, die Zuständigkeiten innerhalb unseres sich in immer mehr Subdisziplinen aufspaltenden Faches klarer. Die Zuständigkeit für Patienten wie Herrn M. lag zwischen 1978 und 1993 eindeutig bei der forensischen Psychiatrie. Während der Zeit, die der Patient im Maßnahmenvollzug verbrachte, hatte sich die allgemeinpsychiatrische Versorgung in Österreich grundlegend gewandelt (Abb. 1). Als nach anfänglich mehr oder minder ungestörtem Verlauf der Nachbetreuung 1996 erste Probleme auftraten, zeigten sich die mittlerweile entstandenen Defizite des allgemeinpsychiatrischen Versorgungssystems im Umgang mit (anfangs vielleicht nicht immer aggressiven, sondern zunächst lediglich) „schwierigen“ Patienten [4, 5]. Zum Zeitpunkt der Entlassung von Herrn M. aus dem Maßnahmenvollzug existierten zwar bereits ausreichende Strukturen, um solche Menschen auch primär ambulant zu versorgen, im Falle einer unter Umständen erforderlichen stationären Behandlung hätte die Gesetzeslage (z. B. Ausnutzung der durch das Unterbringungsgesetz möglichen Anhaltefristen) ohne weiteres einen adäquateren Umgang mit der Situation ermöglicht – allerdings wurden die vorhandenen Strukturen nur unzureichend genutzt. Diesbezüglich hat die

**Tabelle 1:** Schizophrenie und Aggression: Risikomerkmale

- Schwere, chronische Verläufe
- Aktive Krankheitssymptome
- Ausgeprägte Wahndynamik
- Komorbidität (Substanzmissbrauch, Persönlichkeitsstörung)
- Krankheitsuneinsichtigkeit
- Fehlende Therapiemotivation
- Non-Compliance
- Viele (unfreiwillige) stationäre Vorbehandlungen
- Häufige Behandlungsabbrüche
- Schlechte medikamentöse Beeinflussungsmöglichkeit
- Impulsivität/mangelnde Impulskontrolle
- Biographische Schädigung, Milieuschädigung
- In der Vorgeschichte Drohungen, Sachbeschädigungen, Tötlichkeiten
- Destabilisierende äußere Einflüsse

moderne Gemeindepsychiatrie ein grundsätzliches Problem. Schon seit geraumer Zeit wird auch international darauf hingewiesen, dass den in der Allgemeinpsychiatrie Tätigen zumindest teilweise die Fähigkeit abhanden gekommen ist, das Risiko für gewalttätiges Verhalten zu erkennen und dementsprechend zu handeln [6–8].

An der ersten Verzögerung bei der Behandlung von Herrn M. (1996/1997) war das Strafgericht beteiligt. Nach einer aufgrund der Information über die mangelnde Compliance erfolgten gerichtlichen Mahnung und der 8 Monate später erfolgten Information, dass der Patient mittlerweile die medikamentöse Behandlung völlig verweigert hatte, mussten weitere 5 Monate vergehen, bis eine entsprechende Reaktion erfolgte. Erst ganz zuletzt waren es die Vertreter der Strafjustiz, welche noch vor den Fachleuten bzw. den im Rahmen des Unterbringungsverfahrens befassten Vertretern des Zivilgerichts und der Patienten-anwaltschaft die Brisanz der Situation erkannten und das Widerrufsverfahren einleiteten.

Das Vorgehen des Zivilgerichts und vor allem der Allgemeinpsychiatrie war durch Unsicherheit, Nichtbeachtung und wohl auch fehlende Kommunikation des offensichtlichen Risikos geprägt. Herr M. zeigte eine Vielzahl der bekannten Risikomerkmale für aggressives Verhalten: schwerer chronischer Verlauf, aktive Krankheitssymptome, ausgeprägte Wahndynamik, Krankheitsuneinsichtigkeit, fehlende Therapiemotivation, Non-Compliance und eine durch eine Vielzahl (unfreiwilliger) stationärer Vorbehandlungen, Behandlungsabbrüche und Gewalttätigkeit gekennzeichnete Vorgeschichte (Tab. 1). Zuletzt sollten die eindeutigen Warnhinweise auf die unmittelbar drohende Gefahr wohl auch ohne spezielle Ausbildung oder Schulung unübersehbar gewesen sein.

Abschließend wollen wir klarstellen, dass das Ziel dieses Beitrags keinesfalls das bloße Aufzeigen etwaiger Fehler anderer war – dazu ist unsere eigene Tätigkeit in der forensischen Psychiatrie viel zu exponiert. Die Geschichte des Herrn M. ist vielmehr als Appell an die in der allgemeinpsychiatrischen Versorgung Tätigen zu verstehen, das erhöhte Gewalttätigkeitsrisiko einer Subgruppe psychotischer Patienten nicht aus dem Auge zu verlieren, ebenso nicht den Umstand, dass die Verhinderung gewalttätigen Verhaltens psychisch Kranker

**Tabelle 2:** Anforderungen an das betreuende Personal

- Allgemeines Wissen um Risiko- und protektive Faktoren.
- Die Vorgeschichte eines Risikopatienten darf im Rahmen der Langzeitbetreuung nicht „vergessen“ werden, im Besonderen müssen die individuellen Risikofaktoren stets präsent sein.
- Der Zustand des Patienten und seine aktuelle Situation müssen regelmäßig dokumentiert werden. Nur so sind Entscheidungen rational begründbar und können im Bedarfsfall später gerechtfertigt werden.
- Der Umgang mit Risikopatienten hat nicht nur freundlich, sondern auch konsequent zu sein.
- Kooperation mit anderen Institutionen, Diensten (Informationsweitergabe).
- Informationsweitergabe; Personen bzw. Institutionen, von denen Hilfe und Unterstützung benötigt wird, müssen durch nachweisliche Information über die Vorgeschichte und aktuelle Risikosituationen in die Verantwortung eingebunden werden.
- Grundsätzliche Akzeptanz des Umstands, dass die Verhütung aggressiven/gewalttätigen Verhaltens psychotischer Patienten zu den Aufgaben der in der Allgemeinpsychiatrie Tätigen gehört.

analog zur Suizidprophylaxe zu den wesentlichen Aufgaben der Allgemeinpsychiatrie zählt [4]. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, bei der Versorgung „schwieriger“, krankheitsuneinsichtiger und behandlungsunwilliger Patienten – vor allem jener mit offenkundigem Gefährlichkeitspotenzial – auf das Wissen und die Erfahrung der forensischen Psychiatrie zurückzugreifen (Tab. 2) und von den zur Verfügung stehenden gesetzlichen Möglichkeiten (Unterbringungsgesetz, ev. auch Sachwalterschaft) in sinnvoller Weise Gebrauch zu machen. In Fällen wie dem beschriebenen zeigt sich die Bedeutung der genauen Kenntnis der Vorgeschichte eines Patienten und der umfassenden Risikokommunikation. Es obliegt der Psychiatrie aufgrund der Fachkompetenz ihrer Vertreter, Unterbringungsgericht und Patienten-anwaltschaft auf das in einzelnen Fällen bestehende Risiko hinzuweisen (Tab. 1). Die Einbindung dieser dort tätigen fachfremden Personen in die Verantwortung für eine konkrete Gefahrensituation ist allemal geeignet, gelegentlich noch immer zu hörende Stimmen bezüglich einer angeblich konservativen und primär auf Aufrechterhaltung ihrer Machtposition bedachten Psychiatrie rasch zum Verstummen zu bringen.

#### Literatur:

1. Schanda H. Untersuchungen zur Frage des Zusammenhangs zwischen Psychosen und Kriminalität/Gewalttätigkeit. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74: 85–100.
2. Eronen M, Tiihonen J, Hakola P. Schizophrenia and homicidal behavior. *Schizophr Bull* 1996; 22: 83–9.
3. von Zerssen D. Psychisches Kranksein – Mythos oder Realität? In: Hippus H, Lauter H (Hrsg). *Standorte der Psychiatrie*. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1976; 79–118.
4. Schanda H, Stompe T, Ortwein-Swoboda G. Psychiatry reforms and increasing criminal behaviour of the severely mentally ill: Any link? *Int J For Ment Health* 2009; 8: 105–14.
5. Schanda H, Stompe T, Ortwein-Swoboda G. Dangerous or merely 'difficult'? The new population of forensic mental hospitals. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 365–72.
6. Sanders J, Milne S, Brown P, et al. Assessment of aggression in psychiatric admissions: semistructured interview and case note survey. *BMJ* 2000; 320: 1112.
7. Walsh E, Gilvarry C, Samele C, et al. Reducing violence in severe mental illness: randomized controlled trial of intensive case management compared with standard care. *BMJ* 2001; 323: 1–5.
8. Hodgins S, Müller-Isberner R, Allaire JF. Attempting to understand the increase in the numbers of forensic beds in Europe: a multi-site study of patients in forensic and general psychiatric services. *Int J For Ment Health* 2006; 5: 173–84.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Gero Cerny  
Justizanstalt Göllersdorf  
A-2013 Göllersdorf, Schlossgasse 17  
E-Mail: gero.cerny@meduniwien.ac.at

# Spinale arteriovenöse Malformationen: Seltene Ursache einer Subarachnoidalblutung

A. Alimohammadi<sup>1\*</sup>, H. Eskandari<sup>1\*</sup>, C. Sherif<sup>1</sup>, R. Karaic<sup>2</sup>, M. Grassberger<sup>3</sup>, G. Kleinpeter<sup>1</sup>

Aus der <sup>1</sup>Neurochirurgischen Abteilung, dem <sup>2</sup>Zentralröntgen – Diagnostische und Interventionelle Radiologie und dem <sup>3</sup>Institut für Pathologie und Mikrobiologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

## ■ Subarachnoidalblutung und spinale arteriovenöse Malformationen

Mit der Inzidenz von etwa 9/100.000 Patienten pro Jahr ist die Subarachnoidalblutung (SAB) relativ selten. Die Inzidenz aller Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch, SAB) beträgt vergleichsweise 200/100.000/Jahr [1]. Die Gesamtmortalität der SAB ist mit 35–60 % trotz aller modernen medizinischen Therapien weiterhin hoch. In ca. 85 % der Fälle ist die Blutungsquelle ein Aneurysma. In ca. 10 % der Fälle, typischerweise mit einer auf die Cisterna interpedunkularis begrenzten Blutungsausdehnung, wird keine Blutungsursache gefunden. In den restlichen 5 % können verschiedene andere Blutungsquellen identifiziert werden: intrakranielle arteriovenöse Malformationen (AVM), durale arteriovenöse Fisteln, arterielle Dissektionen, septische oder so genannte mykotische Aneurysmen, Kokainmissbrauch, Hypophysenapoplexie oder eben spinale AVM [2].

AVM sind komplexe Gefäßmissbildungen, bei denen Arterien ohne Kapillarbett direkt in venöse Gefäße münden. Sie treten hauptsächlich intrakraniell (Inzidenz ca. 1/100.000/Jahr) und selten spinal auf (Inzidenz ca. 0,2/100.000/Jahr) [3]. Derzeit gibt es keine einheitliche Klassifizierung der spinalen AVM [3, 4]. In der rezenten neurochirurgischen Literatur am weitesten verbreitet und mehrfach von Spetzler et al. [4] zusammengefasst und modifiziert, werden grob 4 Typen unterschieden: Typ I, mit ca. 80 % der spinalen AVM der häufigste Typ [5], ist die spinale durale arteriovenöse Fistel: Sie ist ein Kurzschluss zwischen einer duraversorgenden radikulomeningealen Arterie und den rückenmarkdrainierenden Oberflächenvenen, hauptsächlich thorakal lokalisiert. Sehr selten findet man die restlichen Typen: Typ II, die glomeruläre AVM, Typ III, die extensive juvenile AVM, und Typ IV, die intradurale perimedulläre Fistel, letztere mit der weiteren Subtypisierung (a, b, c) je nach Anzahl der Füllungsgefäße („feeder“) und der Fistelausdehnung.

## ■ Symptome, Diagnose und Therapie von spinalen AVMs

Typische Symptome sind bei 85 % der Patienten langsam progrediente neurologische Defizite (Rückenschmerzen, Querschnittssymptome) oft auch über mehrere Jahre. Manchmal kommt es im Verlauf zu einer akuten Verschlechterung der meist chronischen Symptomatik, dem so genannten Foix-

Alajouanie-Syndrom [6], erstmals 1922 beschrieben. Bei ca. 20 % der Patienten kommt es zu einer Blutung mit typischerweise akut einsetzenden massiven Rückenschmerzen und Querschnittssymptomen, dem so genannten „Coup de Poignard de Michon“. In sehr seltenen Fällen kann die Blutung einer zervikal gelegenen spinalen AVM auch typische klinische Symptome und CT-graphische Charakteristika einer aneurysmatischen intrakraniellen SAB zeigen (Abb. 1). Daher sollte bei fehlender intrakranieller Blutungsquelle die differenzialdiagnostische Möglichkeit der spinalen AVM mitbedacht werden.

Für die Diagnostik bei langsam progredienten Symptomen ist eine genaue Anamneseerhebung und ein präziser neurologischer Status entscheidend, um den Patienten weiter abklären zu können. Bei akut einsetzenden Symptomen ist die rasche Durchführung einer spinalen MR-Untersuchung wesentlich: Bei Zeichen dilatierter Gefäßkonvolute typischerweise auf T2-gewichteten Bildern und/oder intraspinaler Blutung sollte der Patient so rasch wie möglich an eine neurochirurgische Spezialklinik mit mikrochirurgischer und endovaskulärer Expertise transferiert werden. Eine spinale digitale Subtraktionsangiographie (DSA) stellt dort den Goldstandard für das weitere therapeutische Vorgehen dar. Sowohl mikrochirurgische als auch endovaskuläre Therapien haben schließlich die Ausschaltung (Exzision, Dekonnektion bzw. Embolisation) der Missbildung zum Ziel.

## ■ Fallbericht

Wir berichten über einen 51 Jahre alten Mann mit einer intraduralen extramedullären AVM des kraniozervikalen Übergangs, die hauptsächlich von der Arteria cerebelli inferior posterior (PICA) gespeist wurde. Zusätzlich hatte sich an der PICA ein flussassoziiertes Aneurysma gebildet (Abb. 2a). Dieser Fall ist deshalb interessant, da AVM im oberen zervikalen Bereich extrem selten sind, noch seltener ist ein Hauptzufluss aus einem intrakraniellen Gefäß.

Der Patient wurde aufgrund von blutigem Erbrechen auf einer allgemeinen internistischen Abteilung aufgenommen. Bei ansonsten blander Voranamnese berichtete er über mehrere Tage andauernde rezidivierende Kopfschmerzattacken.

Klinisch-neurologisch war der Patient zum Zeitpunkt der Aufnahme wach, ansprechbar und zeigte kein neurologisches Defizit, insbesondere auch keinen Meningismus. Von internistischer Seite her war er kardiorespiratorisch stabil bei grenzwertig normalem Hb-Wert (13,8 g/dl).

\* Equally contributing authors



**Abbildung 1:** Initiales kraniales CT: Es zeigt sich eine symmetrische, posterior betonte, basale Subarachnoidalblutung mit erweiterten Ventrikeln (Temporalhörner und III. Ventrikel) als Zeichen eines fortgeschrittenen Liquoraufstaus.

Aufgrund von nochmaligem Erbrechen wurde eine Gastroskopie durchgeführt. Diese zeigte 2 Mallory-Weiss-Risse am gastroösophagealen Übergang, welche erfolgreich geklippt wurden. Am nächsten Morgen wurde der Patient bewusstlos mit einem Wert auf der „Glasgow Coma Scale“ (GCS) von 3 im Bett vorgefunden, die Pupillen beidseits mittelweit, beidseits negative Lichtreaktion sowie schwimmende Bulbi, also klinisch „Hunt-and-Hess“-Grad 4–5. Im akut durchgeführten kranialen CT zeigte sich eine massive, posterior betonte basale SAB mit Ventrikeleinbruch. Der Patient wurde intubiert und an unsere Abteilung transferiert.

Sofort nach Eintreffen an unserer Abteilung zeigte der Patient rechts eine weite Pupille. Notfallmäßig wurde eine externe Ventrikeldrainage gesetzt und der Patient sofort einer DSA zugeführt. Diese zeigte eine intradural extramedullär gelegene AVM am dorsalen kraniozervikalen Übergang (Abb. 2b).

Die primäre Versorgung erfolgte durch die PICA, an der sich zusätzlich ein flussassoziiertes Aneurysma gebildet hatte. Aufgrund des klinisch zusehends instabilen Zustandes des Patienten wurde von einer akuten Embolisation abgesehen und die vitale Indikation zur neurochirurgischen Entlastung der hinteren Schädelgrube gestellt. Noch bevor neurochirurgisch interveniert werden konnte, entgleiste der Patient trotz maximaler Ausschöpfung aller intensivmedizinischen Maßnahmen sowohl hirndruckmäßig als auch kardiorespiratorisch und verstarb.

## ■ Zusammenfassung

Die spinale AVM stellen eine sehr seltene, aber sehr gefährliche Ursache einer akuten intrakraniellen SAB dar. Vor allem bei angiographisch negativem intrakraniellern Befund sollte sie differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Bei chronischem Verlauf und langsam progredienten Querschnittssymptomen stellt sie ebenfalls eine wichtige Differenzialdiagnose dar. Hierbei sind neben einer spinalen MRT in erster Linie eine sorgfältige Anamnese und ein präziser Neurostatus essenziell, um eine in der klinischen Praxis oft beobachtete verzögerte Diagnose zu vermeiden. Bei Verdacht sollten die Patienten unverzüglich einer neurochirurgischen Abteilung vorgestellt werden.

## ■ Factbox

- Spinale arteriovenöse Malformationen treten mit einer sehr geringen Inzidenz von ca. 0,2/100.000/Jahr auf und werden in 4 Typen unterteilt.
- Bei angiographisch negativer intrakranieller SAB ist die spinale arteriovenöse Malformation eine wichtige Differenzialdiagnose.
- Sie können sowohl zu chronischen, langsam progredienten als auch zu akuten Querschnittssymptomen führen.
- In beiden Fällen ist eine rasche Erstdiagnose für ein gutes Outcome essenziell.
- Bei Verdacht sollten die Patienten an ein neurochirurgisches Zentrum mit chirurgischer und endovaskulärer Expertise transferiert werden.

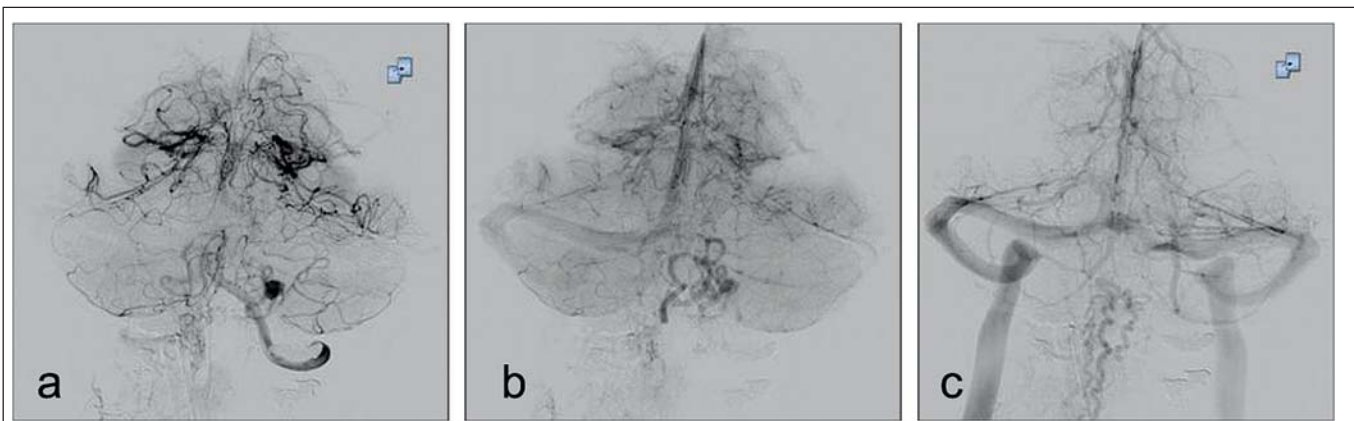


**Abbildung 2:** Selektive digitale Subtraktionsangiographie der rechten A. vertebralis in anteriorer-posteriorer Projektion: (a) späte arterielle Phase: Es zeigt sich das flussassoziierte PICA-Aneurysma; (b) Übergang arterielle-venöse Phase: Es zeigt sich ein ausgedehntes arterialisierendes Venenkonvolut am kraniozervikalen Übergang; (c) venöse Phase: Man sieht die Drainage der AVM über die spinalen Venen.

**Literatur:**

1. van Gijn J, Rinkel J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001; 124: 249–78.
2. Rooij N, Linn F, van der Plas J, et al. Incidence of subarachnoid hemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psych* 2007; 78: 1365–72.
3. Lasjaunias P. Spinal cord vascular lesions. *J Neurosurg* 2003; 98: 117–9.
4. Kim L, Spetzler R. Classification and surgical management of spinal arteriovenous le-

sions: arteriovenous fistulae and arteriovenous malformations *Neurosurg* 2006; 59 (Suppl 3): 195–201.

5. Sherif C, Gruber A, Bavinski G, et al. Long-term outcome of a multidisciplinary concept of spinal dural arteriovenous fistulae treatment. *Neurorad* 2008; 50: 67–74.
6. Foix C, Alajouanine T. La myélite nécrotique subaiguë: Myélite centrale angéiohypertrophique à évolution progressive: Paraplégie amyotrophique lentement ascendante, d'abord spasmodique, puis flasque, s'accompagnant de dissociation, albumino-cytologique. *Rev Neurol* 1926; 2: 1–42.

**Korrespondenzadresse:**

Univ.-Doz. Dr. med. Günther Kleinpeter  
Abteilung Neurochirurgie  
Krankenanstalt Rudolfstiftung  
A-1030 Wien  
Juchgasse 25  
E-Mail: guenther.kleinpeter@wienkav.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 218

**Rebif® 8,8 Mikrogramm-Injektionslösung, Rebif® 22 Mikrogramm-Injektionslösung, Rebif® 44 Mikrogramm-Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Fertigspritze Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 0,2 ml Injektionslösung mit 8,8 µg (2,4 Millionen I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze Rebif® 22 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 22 µg (6 Millionen I.E.) Interferon beta-1a, jede Fertigspritze Rebif® 44 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 44 µg (12 Millionen I.E.) Interferon beta-1a. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Rebif® 8,8 Mikrogramm, Rebif® 22 Mikrogramm bzw. Rebif® 44 Mikrogramm wird zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. **Gegenanzeigen:** Beginn der Behandlung während einer Schwangerschaft, Überempfindlichkeit auf natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der sonstigen Bestandteile, akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Zytokine. ATC-Code: L03 AB. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb:** Merck GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** August 2010. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

**Rebif® Multidosis Fachkurzinformation: Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml Injektionslösung, Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung, Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Fertig-Patrone Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml enthält 1,5 ml Injektionslösung mit 132 µg (36 Millionen I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertig-Patrone Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml enthält 1,5 ml Injektionslösung mit 66 µg (18 Millionen I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertig-Patrone Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml enthält 1,5 ml Injektionslösung mit 132 µg (36 Millionen I.E.) Interferon beta-1a. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml, Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml bzw. Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml wird zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. **Gegenanzeigen:** Beginn der Behandlung während einer Schwangerschaft, Überempfindlichkeit auf natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der sonstigen Bestandteile, akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Zytokine. ATC-Code: L03 AB. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb:** Merck GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** August 2010. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

**Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg Filmtabletten. Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 3,80 mg hydriertes Rizinusöl. **Anwendungsgebiete:** Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei: Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder NonQ-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS); akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Leberfunktionsstörungen. Akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin. ATC-Code: B01AC-04 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Macrogol 6000, mikrokristalline Cellulose (E460), Crospovidon Typ A, hydriertes Rizinusöl; Filmüberzug: Macrogol 6000, Ethylcellulose (E462), Titandioxid (E171). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Alu/Alu-Bliesterpackung mit 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 und 100 Filmtabletten in einer Faltschachtel. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** Acino Pharma GmbH, Am Windfeld 35, 83714 Miesbach, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 08/2010. **Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

# Lumbale erosive Osteochondrose versus infektiöse Spondylodiszitis: Ein Fallbericht

I. Stavrou, J. Burtscher

Aus der Neurochirurgischen Abteilung, Landesklinikum Wiener Neustadt

## Klinischer Verlauf und Bildgebung

Der 66-jährige Patient war in der Etage L3/L4 rechts im Sinne einer Mikrodiskektomie im Jänner 2008 voroperiert. Im Februar 2009 gab er belastungsabhängige und therapieresistente Kreuzschmerzen mit einem Score von 6–7 auf der visuellen Analogskala (VAS) an.

Die Abklärung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) im Rahmen des stationären Aufenthalts zeigte ein ausgeprägtes Knochenmarksödem in den Wirbelkörpern L3 und L4 sowie eine Zunahme des Signals nach Kontrastmittelapplikation in beiden Wirbelkörpern (Abb. 1).

Der CRP-Wert betrug bei der Aufnahme 1,7 mg/dl.

Nachdem eine infektiöse Spondylodiszitis als Differenzialdiagnose zu einer erosiven Osteochondrose nicht auszuschließen war, wurden eine systematische Antibiotikatherapie und die Miederversorgung eingeleitet. Am Tag nach der MRT-Untersuchung erfolgte die CT-gezielte Biopsie. Die Probe war positiv für *Staphylococcus epidermidis*, allerdings nur in Spuren (ein Kreuzpositiv).

Nach 2-wöchiger Analgetika- und Antibiotikatherapie ging der CRP-Wert auf 0,15 mg/dl zurück, während der Patient nur eine leichte Besserung seiner Schmerzen angab (VAS 3–5). Die MRT-Kontrolle 3 Wochen nach Aufnahme zeigte keine Befunddynamik.

In Zusammenschau des klinischen Verlaufs und der unveränderten Bildgebung gewann für uns die Verdachtsdiagnose „erosive Osteochondrose“ an Bedeutung und es wurde die operative Stabilisierung (X-LIF) des betroffenen Segments indiziert. Die intraoperative Probenentnahme erwies sich als negativ für den vorbekannten Erreger.



**Abbildung 2:** 1,5 Tesla, sagittale T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe: Zustand nach X-LIF (am 5. postoperativen Tag) mit perkutaner transpedikulärer Stabilisierung bei L3/L4. Keine Kontrastmittelaufnahme der Wirbelkörper L3/L4 nachweisbar.

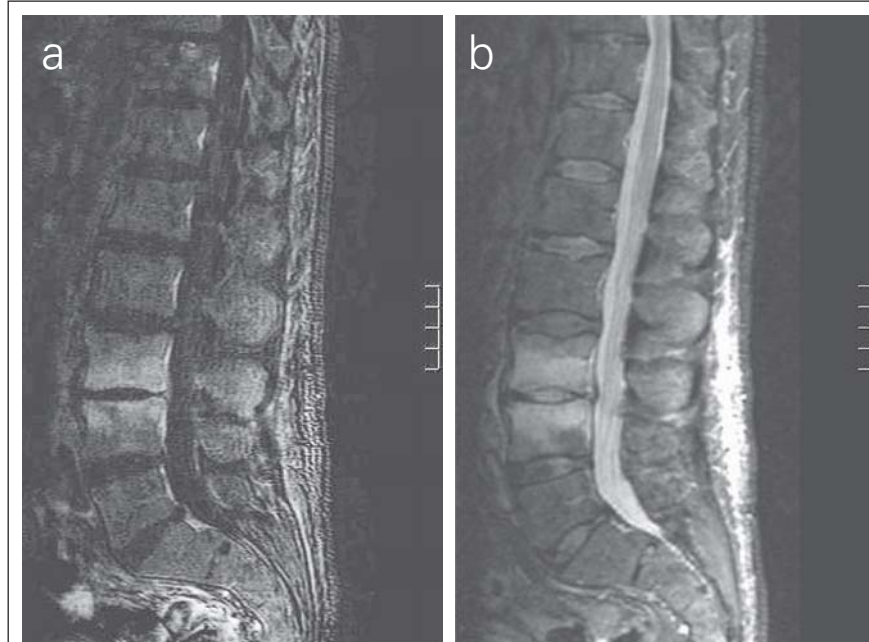


**Abbildung 1:** MRT 1,5 Tesla, (a) sagittale T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe mit Subtraktion sowie (b) T2-gewichtete Sequenz: Kontrastmittelannahme der Wirbelkörper L3/L4 begleitet vom massiven Knochenmarksödem, 2 Wochen vor der X-LIF-Operation.

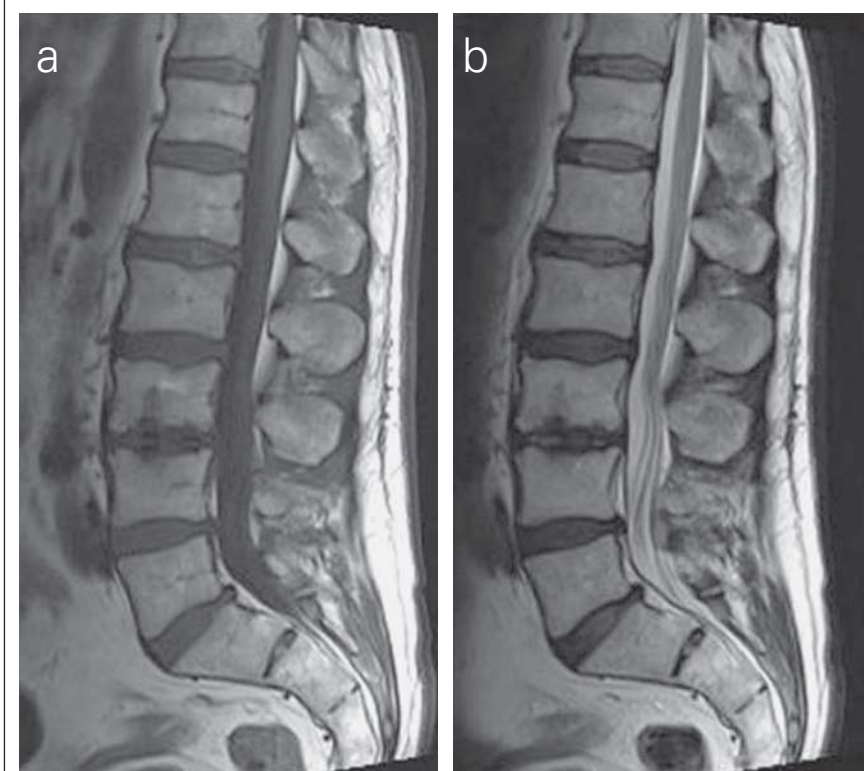


**Abbildung 3:** MRT 1,5 Tesla, (a) sagittale T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe sowie (b) T2-gewichtete Sequenz: Follow-up-MRT-Bilder ohne Hinweise für Knochenmarksödem bzw. entzündliche Veränderung.

Die postoperative MRT-Kontrolle nach 5 Tagen zeigte eine deutliche Rückbildung des Knochenmarksödems (Abb. 2). Die Follow-up-MRT 14 Monate nach dem Eingriff liefert keine Hinweise mehr für Osteochondrosezeichen (Abb. 3). Der Patient bleibt schmerzfrei.

## ■ Diskussion

Radiologisch ist die Abgrenzung der bakteriellen Spondylodiszitis zur erosiven Osteochondrose mittels MRT nicht immer eindeutig [1–3]. In der Regel erscheinen die Ödeme bei der Spondylodiszitis ausgeprägter als bei Osteochondrose, während die Abschlussplatte bei Osteochondrose im T<sub>1</sub>-gewichteten Bild durchgehend abgrenzbar ist [2].

Auf der anderen Seite hätte man bei der antibiotischen Behandlung der Spondylodiszitis eine langfristige Normalisierung der laborchemischen Entzündungsparameter, begleitet von radiologischer Rückbildung der entzündlichen Veränderungen und eine Besserung der Schmerzen erwartet. Bei unserem Patienten trat eine schnelle Normalisierung des CRP-Werts auf ohne entsprechende Besserung der Bildgebung und der klinischen Symptomatik.

Das Risiko für das Auftreten einer infektiösen Diszitis nach einer mikrochirurgischen Diskektomie beträgt 0,2 % [3, 4]. *Staphylococcus aureus* stellt den am häufigsten durch CT gesteuerte Punktion nachgewiesenen Erreger dar.

In der rezenten Literatur wird erwähnt, dass ein großer Teil der Patienten nach lumbaler Diskektomie Modic-Veränderungen (möglicherweise als Folge der beschleunigten Degeneration) in der operierten Etage entwickeln kann [5–7]. Für Modic-Typ-I-Veränderungen besteht ein hohes Risiko entweder zur Umwandlung in Typ-II-Veränderungen (Chronifizierung) oder zur Verschlechterung der vorbestehenden Modic-Typ-I-Veränderungen (umfangreicherer Typ I) [6, 8].

Die Bildgebung sowie die Klinik und die Anamnese unseres Patienten entsprechen einer solchen fortschreitenden Modic-Typ-I-Veränderung und somit dem Befund einer erosiven Osteochondrose [9, 10].

## Literatur:

- Herbsthofer B, Eysel P, Eckardt A, et al. [Diagnosis and therapy of erosive intervertebral osteochondrosis]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1996; 134: 465–71.
- Stabler A, Baur A, Kruger A, et al. [Differential diagnosis of erosive osteochondrosis and bacterial spondylitis: magnetic resonance tomography (MRT)]. *Rofo* 1998; 168: 421–8.
- Sobottke R, Seifert H, Fatkenheuer G, et al. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 181–7.
- Silber JS, Anderson DG, Vaccaro AR, et al. Management of postprocedural discitis. *Spine J* 2002; 2: 279–87.
- Rahme R, Moussa R, Bou-Nassif R, et al. What happens to Modic changes following lumbar discectomy? Analysis of a cohort of 41 patients with a 3- to 5-year follow-up period. *J Neurosurg Spine* 2010; 13: 562–7.
- Zhang YH, Zhao CQ, Jiang LS, et al. Modic changes: a systematic review of the literature. *Eur Spine J* 2008; 17: 1289–99.
- Albert HB, Manniche C. Modic changes following lumbar disc herniation. *Eur Spine J* 2007; 16: 977–82.
- Modic MT. Modic type 1 and type 2 changes. *J Neurosurg Spine* 2007; 6: 150–1.
- Jensen TS, Karppinen J, Sorensen JS, et al. Vertebral endplate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain. *Eur Spine J* 2008; 17: 1407–22.
- Albert HB, Kjaer P, Jensen TS, et al. Modic changes, possible causes and relation to low back pain. *Med Hypotheses* 2008; 70: 361–8.

## Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Ioannis Stavrou  
Abteilung Neurochirurgie  
Landeskrankenhaus Wr. Neustadt  
A-2700 Wr. Neustadt  
Corvinusring 3–5  
E-Mail: ioannis.stavrou@wienerneustadt.lknoe.at

## ■ Sustained Disease-Activity-free Status in Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated with Cladribine Tablets in the CLARITY Study: A Post-hoc and Subgroup Analysis

Giovannoni G, et al. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329–37.

### Abstract

**Background:** On the basis of various clinical and MRI measurements, the phase 3 Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally (CLARITY) study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) showed that short-course oral treatment with cladribine at cumulative doses of 3.5 and 5.25 mg/kg over 96 weeks was more effective than placebo. Achieving sustained freedom from disease activity is becoming a viable treatment goal in RRMS; we therefore aimed to assess the effects of cladribine on this composite outcome measure by doing a post-hoc analysis of data from the CLARITY study.

**Methods:** Freedom from disease activity is composed of 3 components that are commonly used individually as endpoints in clinical trials; it is defined as the patient having no relapse, no 3-month sustained change in expanded disability status scale (EDSS) score, and no new MRI lesions (no T1 gadolinium-enhancing or active T2 lesions) over a specified period. We assessed the effect of 2 doses of cladribine tablets versus placebo on the proportion of patients who were free from disease activity based on the individual components, all pair-wise combinations, and the composite of the 3 components (freedom from disease activity). Freedom from disease activity was analysed at 24, 48, and 96 weeks, and in subgroups of patients stratified according to baseline demographic and disease characteristics (age, disease duration, previous treatment with disease-modifying therapy, T1 gadolinium-enhancing lesion number, T2 lesion volume, EDSS score, number of previous relapses, and highly active disease).

**Findings:** Of the 1326 patients randomly assigned to treatment in the CLARITY study, 1192 were assessable for freedom from disease activity at 96 weeks. Over 24 weeks, 266 (67 %) of 395 patients in the cladribine 3.5 mg/kg group and 283 (70 %) of 406 in the cladribine 5.25 mg/kg group were free from disease activity, versus 145 (39 %) of 373 in the placebo group (odds ratio [OR] 3.31; 95 %-CI 2.46–4.46 for the 3.5 mg/kg group; and 3.68, 2.73–4.97 for the 5.25 mg/kg group; both  $p < 0.0001$ ). Over 48 weeks, 208 (54 %) of 384 patients in the cladribine 3.5 mg/kg group and 222 (56 %) of 396 patients in the cladribine 5.25 mg/kg group were free from disease activity, versus 86 (24 %) of 360 patients in the placebo group (OR 3.80; 2.77–5.22 for the 3.5 mg/kg group; 4.13; 3.02–5.66 for the 5.25 mg/kg group; both  $p < 0.0001$ ). Over 96 weeks, 178

(44 %) of 402 patients in the cladribine 3.5 mg/kg group and 189 (46 %) of 411 patients in the cladribine 5.25 mg/kg group were free from disease activity, versus 60 (16 %) of 379 patients in the placebo group (OR 4.28; 3.05–6.02 for the 3.5 mg/kg group; 4.62; 3.29–6.48 for the 5.25 mg/kg group; both  $p < 0.0001$ ). The effects of cladribine tablets on freedom from disease activity were significant across all patient subgroups.

**Interpretation:** Treatment with cladribine tablets significantly increased the proportion of patients with sustained freedom from disease activity over 96 weeks compared with placebo. Sustained freedom from disease activity could become an important measure of therapeutic response in RRMS.

Die hier vorliegende Studie von Giovannoni et al. ist eine *Post-hoc*- und Subgruppenanalyse der CLARITY- (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally-) Studie. Darin konnte gezeigt werden, dass das orale Deoxyadenosinanalogue Cladribin bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose besser wirksam ist als Placebo.

Sie kombinierte die in der CLARITY-Studie definierten Endpunkte jährliche Schubrate, MRT-Parameter und klinische (EDSS-) Progression zu einem Endpunkt und bezeichnete ihn als „frei von jeglicher Krankheitsaktivität“.

Es konnten 1192 Patienten analysiert werden, welche die Substanz in Tablettenform einnahmen (in 2 verschiedenen Dosierungen) und nach 96 Wochen hinsichtlich des Endpunkts untersucht wurden.

44 % der Patienten, die die niedrigere Dosis Cladribin (3,5 mg/kg) einnahmen, und 46 % derjenigen, die die höhere Dosis einnahmen (5,25 mg/kg), waren frei von jeglicher Krankheitsaktivität laut Definition im Gegensatz zu 16 % der Placebogruppe. Dies war statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Die Autoren schließen, dass eine Behandlung mit Cladribin den Anteil der Patienten, welche nach 96 Wochen frei von Krankheitsaktivität sind, gegenüber Placebo deutlich erhöht.

### Relevanz für die Praxis

Die hier vorliegende Studie bestätigt nach der CLARITY-Studie erneut, dass Cladribin-Tabletten bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose eine hohe Wirksamkeit aufweisen. Allerdings ist das Präparat derzeit aufgrund der fehlenden Sicherheitsinformationen zur Kanzerogenität noch nicht zugelassen. Zusätzlich folgern die Autoren, dass die vorliegende Analyse („freedom of disease activity“ nach Kombination der Endpunkte) bei der Planung weiterer Therapiestudien in Erwägung gezogen werden sollte.

## ■ A Double-blind, Delayed-start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease (The ADAGIO Study): Prespecified and Post-hoc Analyses of the Need for Additional Therapies, Changes in UPDRS Scores, and Non-motor Outcomes

Rascol O, et al. *Lancet Neurol* 2011; 10: 415–23.

### Abstract

**Background:** The ADAGIO study investigated whether rasagiline has disease-modifying effects in Parkinson's disease. Rasagiline 1 mg per day, but not 2 mg per day, was shown to be efficacious in the primary analysis. Here, we report additional secondary and post-hoc analyses of the ADAGIO study.

**Methods:** ADAGIO was a placebo-controlled, double-blind, multicentre, delayed-start study, in which 1176 patients with untreated early Parkinson's disease were randomly assigned to receive rasagiline 1 mg or 2 mg per day for 72 weeks (early-start groups) or placebo for 36 weeks followed by rasagiline 1 mg or 2 mg per day for 36 weeks (delayed-start groups). We assessed the need for additional antiparkinsonian therapy and changes in non-motor experiences of daily living and fatigue scales (prespecified outcomes) and changes in unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) scores and subscores in placebo and active groups (post-hoc outcomes). The ADAGIO study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00256204.

**Findings:** The need for additional antiparkinsonian therapy was reduced with rasagiline 1 mg (25 of 288 [9 %] patients) and 2 mg (26 of 293 [9 %]) vs placebo (108 of 593 [18 %]; odds ratio for 1 mg rasagiline vs placebo 0.41; 95 %-CI 0.25–0.65;  $p = 0.0002$ ; 2 mg rasagiline vs placebo 0.41; 0.26–0.64;  $p = 0.0001$ ). At week 36, both doses significantly improved UPDRS motor subscores compared with placebo (1 mg rasagiline mean difference  $-1.88$  [SE 0.35]; 2 mg rasagiline  $-2.18$  [0.35]; both  $p < 0.0001$ ) and activities of daily living subscores (ADL; 1 mg rasagiline  $-0.86$  [0.18]; 2 mg rasagiline  $-0.88$  [0.18]; both  $p < 0.0001$ ), and 1 mg rasagiline significantly improved UPDRS mentation subscore ( $-0.22$  [0.08];  $p = 0.004$ ). At week 72, the only significant difference between early-start and delayed-start groups was for ADL subscore with the 1 mg dose ( $-0.62$  [0.29];  $p = 0.035$ ). When assessed for the effect on non-motor symptoms at week 36, both doses showed benefits on the Parkinson fatigue scale versus placebo (1 mg rasagiline mean difference  $-0.14$  [SE 0.05];  $p = 0.0032$ ; 2 mg rasagiline  $-0.19$  [0.05];  $p < 0.0001$ ), and the 1 mg dose showed benefits on the scale for non-motor experiences of daily living compared with placebo (mean difference  $-0.33$  [0.17];  $p = 0.049$ ). The rate of progression of total UPDRS score for patients in the placebo group was 4.3 points [SE 0.3] over 36 weeks, with extrapolation to about 6 units per year. In the placebo group, patients with the lowest quartile of baseline UPDRS scores ( $\leq 14$ ;  $n = 160$ ) progressed more slowly than did those with highest scores ( $> 25.5$ ;  $n = 145$ ; mean difference  $-3.46$  [SE 0.77];  $p < 0.0001$ ).

**Interpretation:** These findings show that rasagiline delayed the need for symptomatic antiparkinsonian drugs and

emphasise the contribution of the UPDRS ADL in the response of the rasagiline 1 mg per day early-start versus delayed-start group. The rate of UPDRS deterioration was less than was anticipated from previous studies and correlated with baseline severity. Understanding of the pattern of UPDRS deterioration is essential to assess disease modification.

Rasagilin, ein selektiver Monoaminoxidase-B-Hemmer, welcher initial für die Kontrolle der motorischen Funktionen bei der Parkinson-Erkrankung registriert war, zeigte in jüngster Vergangenheit hoffnungsvolle Ergebnisse hinsichtlich Neuroprotektion und krankheitsmodifizierender Effekte bei dieser Erkrankung.

In der ADAGIO- (Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once daily study-) Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Mb. Parkinson eine Therapie mit Rasagilin 1 mg/d, nicht aber mit 2 mg/d einen krankheitsmodifizierenden Effekt hat. In der hier vorliegenden Studie von Rascol et al. wird eine zusätzliche Evidenz erbracht, dass Rasagilin die Notwendigkeit einer symptomatischen Therapie verzögern kann und positive Effekte in den Kategorien „activity of daily living“ und „fatigue“ aufweist.

Untersucht wurden 1176 Patienten mit einer frühen unbehandelten Parkinson-Erkrankung, welche Rasagilin 1 bzw. 2 mg entweder für 72 Wochen erhielten („early start groups“) oder zuerst 36 Wochen lang Placebo, dann Rasagilin für weitere 36 Wochen. Der Bedarf an zusätzlicher Antiparkinsontherapie konnte mit der Einnahme von Rasagilin deutlich gesenkt werden (1 mg: 9 %; 2 mg: 9 %; Placebo: 18 %). Nach 36 Wochen konnte mit beiden Dosierungen eine deutliche Besserung des motorischen Teils der UPDRS-Skala gezeigt werden, ebenso eine deutliche Besserung in der Subgruppe „Aktivitäten des täglichen Lebens“. Nach 72 Wochen konnte dieser Effekt nur mehr für die 1-mg-Gruppe nachgewiesen werden. Bezogen auf die nicht-motorischen Symptome zeigte sich mit beiden Dosierungen ein deutlich positiver Effekt auf der „Fatigue-Skala“ nach 36 Wochen und mit der 1-mg-Dosis ein deutlich positiver Effekt die Aktivitäten des täglichen Lebens betreffend.

Die Progressionsrate der gesamten UPDRS-Skala war geringer als aufgrund vorangegangener Studien erwartet und hing vom anfänglichen Schweregrad ab.

### Relevanz für die Praxis

Diese Subgruppenanalyse der ADAGIO-Studie konnte zeigen, dass eine frühe Therapie mit Rasagilin in vorher unbehandelten Patienten mit einer frühen Parkinson-Erkrankung den Bedarf an zusätzlicher Medikation wie L-Dopa oder Dopaminagonisten deutlich verringert. Weiters scheint die Untergruppe „activity of daily living“ der UPDRS-Skala ein besserer Marker für die Progression der Erkrankung zu sein als die motorische Skala.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Ferrari

Abt. f. Neurologie, KH der Barmherzigen Brüder

A-1020 Wien, Große Mohrengasse 9

E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at

# News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

## ■ Dopamine System Dysregulation by the Hippocampus: Implications for the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia

Grace AA. *Neuropharmacology* 2011 [Epub ahead of print].

### Abstract

*For decades, the predominant hypothesis of schizophrenia centered on dysfunctions of the dopamine system. However, recent evidence now suggests that the dopamine system may be "normal" in its configuration, but instead is regulated abnormally by modulatory processes. Convergent studies in animals and in humans have now focused on the hippocampus as a central component in the generation of psychosis and possibly other symptom states in schizophrenia. Thus, activity in the ventral hippocampus has been shown to regulate dopamine neuron responsivity by controlling the number of dopamine neurons that can be phasically activated by stimuli. In this way, this structure determines the gain of the dopamine signal in response to stimuli. However, in schizophrenia, the hippocampus appears to be hyper-active, possibly due to attenuation of function of inhibitory interneurons. As a result, the dopamine system is driven into an overly responsive state. Current medications have focused on blockade of over-stimulated dopamine receptors; however, this now appears to be several synapses downstream from the pathological antecedent. Therapeutic approaches that focus on normalizing hippocampal function may prove to be more effective treatment avenues for the schizophrenia patient. This article is part of a Special Issue entitled 'Schizophrenia'.*

Seit Jahrzehnten zielt die vorherrschende Hypothese der Schizophrenie auf eine Dysfunktion des Dopaminsystems ab. Die jüngsten Befunde deuten nun darauf hin, dass das Dopaminsystem wahrscheinlich „normal“ konfiguriert ist, aber durch modulatorische Prozesse dereguliert wird. Konvergente Studien bei Tieren und beim Menschen sind auf den Hippokampus fokussiert als eine zentrale Komponente bei der Entstehung einer Psychose und möglicherweise auch anderer Symptome bei Schizophrenie. So wurde gezeigt, dass die Aktivität im ventralen Hippokampus die Empfindlichkeit der Dopaminneurone steuert, indem diese die Zahl der durch Stimuli aktivierbaren phasischen dopaminergen Neurone reguliert. So bestimmt diese Struktur die Verstärkung des Dopaminsignals in Reaktion auf Reize. Bei Schizophrenie

scheint der Hippokampus hyperaktiv zu sein, möglicherweise aufgrund einer abgeschwächten Funktion der hemmenden Interneurone. Dadurch wird das Dopaminsystem in einen überreagiblen Zustand gebracht. Aktuelle Medikamente haben sich auf die Blockade der überstimulierten Dopaminrezeptoren konzentriert, aber dies erscheint nun mehrere Synapsen „stromabwärts“ von der pathologischen Ausgangssituation zu sein. Therapeutische Ansätze, die auf die Normalisierung der Hippokampusfunktion abzielen, könnten sich als wirksamere Behandlungswege für die Schizophrenie erweisen. Dieser Artikel ist Teil einer Spezialausgabe mit dem Titel „Schizophrenie“.

### Relevanz für die Praxis

Prof. Grace vom Neuroscience-Department der Universität Pittsburgh hat vor Kurzem in Prag am 10. Weltkongress für Biologische Psychiatrie einen sehr interessanten Vortrag zur Pathophysiologie der Schizophrenie gehalten. Dabei hat er in überzeugender Weise dargelegt, dass es durch eine funktionelle Störung der hemmenden Interneurone im Hippokampus zu einer Überaktivität im ventralen Hippokampus kommt und in der Folge zu einer Überaktivierung des dopaminergen Systems, das in seiner ursprünglichen Konfiguration gar nicht betroffen sein dürfte. Von klinischer Seite würde das gut verstehbar machen, warum GABA-erge Medikamente, wie Benzodiazepine, gut bei Patienten in akut-psychotischen Situationen wirken, ist doch ein großer Teil der hemmenden Interneurone GABA-erg. Die geschwächte Funktion dieser Interneurone würde durch GABA-erge Medikamente verstärkt werden und dadurch auch die sekundäre Kaskade wieder leichter normalisiert werden. Dieses Modell würde die übliche klinische Vorgehensweise, Antipsychotika und Benzodiazepine bei einer akuten Psychose kombiniert zu geben, pathophysiologisch gut untermauern. Möglicherweise ergeben sich aufgrund des Modells auch weitere Therapieansätze für die Schizophrenie. Für ein vertieftes Literaturstudium dieses Modells sei auf das Sonderheft „Schizophrenie“ der Zeitschrift *Neuropharmacology* verwiesen.

### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner

Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: martin.aigner@meduniwien.ac.at

# Glioblastoma multiforme: ASCO-Daten zu Bevacizumab

N. Hasenöhr

## ■ Einleitung

Neuroonkologie im Allgemeinen und Daten zur Verwendung von Bevacizumab (Avastin®; BEV) bei Glioblastoma multiforme (GBM) im Besonderen fanden am ASCO-Meeting 2011 großes Interesse.

## ■ Bevacizumab auch nach Progression noch wirksam

Eine Metaanalyse von 5 Phase-II-Studien mit Patienten, bei denen nach Therapie ein GBM-Rezidiv aufgetreten war, evaluierte prognostische Faktoren [1]. Insgesamt lagen Daten zu 172 Patienten vor, wobei die Outcomes zwischen den einzelnen Studien vergleichbar waren. Traditionelle prognostische Faktoren wie der Performancestatus und das Ausmaß der Vorbehandlung erwiesen sich in dieser Situation als nicht prädiktiv. 95 Studienteilnehmer erhielten nach Progression eine weitere Therapie, davon 42 Patienten ein Regime ohne BEV und 53 ein Regime, das BEV enthielt. Beim Vergleich dieser beiden Patientengruppen zeigten sich beim Gesamtüberleben (OS) und bei der 6-Monats-Überlebensrate (OS-6) signifikante Unterschiede. Patienten mit BEV nach Progression zeigten ein OS von 6,1 Monaten und ein OS-6 von 51,1 %, während die analogen Daten für Patienten, die nach Progression ohne BEV behandelt worden waren, bei 4,5 Monaten bzw. 31,0 % lagen (Tab. 1).

Nach Korrektur hinsichtlich bekannter Risikofaktoren war die weitere BEV-Verabreichung der einzige für das OS prädiktive Faktor nach Progression eines GBM unter BEV-Therapie.

## ■ Aggressivere Radiatio mit Bevacizumab möglich

Eine andere Phase-II-Studie befasste sich mit dem Einsatz von BEV bei neu diagnostiziertem GBM [2]. Präklinische Daten legen nahe, dass BEV einerseits die Tumorendothelien für Bestrahlung sensibilisiert, andererseits gewisse strahlen-

protektive Wirkungen ausübt, die aggressivere Radiotherapieschemata, wie die hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (HFSRT), ermöglichen. 40 Patienten (14 Frauen, 26 Männer; mittleres Alter 55 a, mittlerer Karnofsky-Score 90) mit neu diagnostiziertem GBM erhielten innerhalb von 2 Wochen eine HFSRT mit 6x 6 Gy sowie BEV 10 mg/kg alle 2 Wochen und Temozolomid (TMZ) 75 mg/m<sup>2</sup> täglich. Danach erfolgte eine adjuvante Therapie mit BEV und TMZ, letzteres in einer Dosis von 150–200 mg/m<sup>2</sup> an 5 von 28 Tagen.

Das mittlere progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 11 Monate. Von 30 beurteilbaren Patienten lag bei 27 % ein komplettes, bei 63 % ein partielles Ansprechen und bei 3 % eine stabile Erkrankung vor; 7 % erlitten eine Krankheitsprogression. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 90 %. Das Nebenwirkungsprofil war günstig: Nicht-hämatologische unerwünschte Nebenwirkungen Grad 3/4 umfassten 2 Fälle von Pulmonalembolie und je einen von Nierenversagen, Wundinfektion bzw. Kolitis. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass trotz einer aggressiveren Radiotherapie das Regime gut verträglich und für die Patienten angenehmer war, da es kürzere Behandlungszeiten (2 statt 6 Wochen Bestrahlung), hohe Ansprechraten und so gut wie keine kognitive Beeinträchtigung während und nach der Radiotherapie bot.

## ■ Weitere Highlights

Eine retrospektive Analyse von GBM-Progressionsmustern unter BEV anhand von MRT-Daten zeigte, dass eine Änderung des Erkrankungsmusters unter BEV-Therapie selten vorkommt [3].

Die Kombination von BEV mit Fotemustin zeigt bei rezidivierendem GBM gegenüber BEV alleine kaum einen Vorteil [4]. Ähnliches scheint auch für die Kombination von BEV mit Irinotecan zu gelten [5].

Noch als experimentell ist die neoadjuvante Gabe von BEV vor (und dann adjuvant auch nach) Radiotherapie bei einem nicht-resektablen GBM zu bezeichnen. Die bisherigen Ergebnisse zeigen vielversprechende Aktivität, allerdings auch ein hohes Risiko für intrakranielle Blutungen [6].

**Tabelle 1:** OS und OS-6 nach Progression unter BEV. Aus [1].

| Outcome     | BEV-Regime nach Progression unter BEV (n = 53) | Non-BEV-Regime nach Progression unter BEV (n = 42) | p      |
|-------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|
| Medianes OS | 6,1 Monate                                     | 4,5 Monate                                         | 0,0135 |
| OS-6        | 51,1 %                                         | 31,0 %                                             |        |

BEV: Bevacizumab; OS: „overall survival“; OS-6: 6-Monats-Überlebensrate

## Literatur:

1. Reardon DA, Vredenburgh JJ, Desjardins A, et al. Bevacizumab (BV) continuation following BV progression: Meta-analysis of five consecutive recurrent glioblastoma (GBM) trials. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 2030.
2. Omuro AMP, Beal K, Karimi S, et al. Phase II study of bevacizumab (BEV), temozolomide (TMZ), and hypofractionated stereotactic radiotherapy (HFSRT) for newly diagnosed glioblastoma (GBM). J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 2028.

3. Dory-Lautrec P, Tabouret E, Barrie M, et al. Radiographic pattern of progression of recurrent GBM treated with bevacizumab with or without irinotecan. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 2091.

4. Soffietti R, Trevisan E, Ruda R, et al. Phase II trial of bevacizumab with fotemustine in recurrent glioblastoma: Final results of a multi-

center study of AINO (Italian Association of Neuro-oncology). J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 2027.

5. Grude F, Campone M, Frenel J, et al. Bevacizumab and irinotecan in patients with recurrent glioblastoma (GBM): Results of a retrospective cohort study of the OMIT Bretagne and Pays de la Loire. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 2086.

6. Chauffert B, Feuvret L, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neoadjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation versus chemoradiation for unresectable glioblastoma: Interim results of the TEMAVIR study from the ANOCEF group. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl): # 2029.

**Korrespondenzadresse:**

**Dr. med. Norbert Hasenöhl**  
A-3434 Katzelsdorf  
Gerichtsgasse 36  
E-Mail:  
info@medizinjournalist.at

Fachkurzinformation

**Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Milliliter enthält 25 mg Bevacizumab. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Bevacizumab in 4 ml bzw. 400 mg in 16 ml, entsprechend 1,4 bis 16,5 mg/ml bei Verdünnung gemäß Empfehlung. Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Anwendungsgebiete:** Avastin (Bevacizumab) wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet. Avastin wird in Kombination mit Paclitaxel zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Avastin wird zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Avastin wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile. – Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper. – Schwangerschaft (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“). **Liste der sonstigen Bestandteile:**  $\alpha, \alpha$ -Trehalose 2 H<sub>2</sub>O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Monoklonale Antikörper; ATC-Code: L01X C07. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

## Efectin® ER: Einzigartige Galenik

Der dual wirksame Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Efectin® ER ist in Österreich zur Therapie von Episoden einer Major Depression inklusive der Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe) zugelassen. Zudem kann Efectin® ER auch bei generalisierter Angststörung (GAD), Sozialphobie (SAD) und bei Panikstörung verordnet werden. Efectin® ER steht in Kapseln zu 75 mg und 150 mg sowie in Packungsgrößen von 10 und 30 Stück zur Verfügung. Efectin® ER ist nach wie vor in der Grünen Box und somit frei verschreibbar.

In der patentierten „Extended release“- (ER-) Galenik, die in dieser spezifischen Form ausschließlich beim Original Efectin® ER zur Anwendung kommt, ist der Wirkstoff in mikrovverkapselten Sphäroiden eingeschlossen und wird daher verzögert abgegeben. Dies ermöglicht gleichmäßige Plasmaspiegel über den ganzen Tag. Unterschiedliche Auflösungsgeschwindigkeiten von Originalpräparaten und Generika können dazu beitragen, dass zu bestimmten Zeitpunkten nach Ein-

nahme unterschiedliche Wirkspiegel bestehen, was wiederum Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit haben könnte. Ergebnisse aus klinischen Studien mit dem Originalpräparat sind daher nicht uneingeschränkt auf Generika übertragbar [1].

Die PREVENT-Studie hat mit einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren gezeigt, dass eine Langzeittherapie mit retardiertem Efectin® das Rezidivrisiko bei Depression um knapp  $\frac{2}{3}$  gegenüber dem natürlichen Verlauf senken kann [2].



### Literatur:

1. Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al. Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 958–66.
2. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1246–56.

### Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Mag. (FH) Katharina Pindeus  
A-1210 Wien  
Floridsdorfer Hauptstraße 1  
E-Mail: [katharina.pindeus@pfizer.com](mailto:katharina.pindeus@pfizer.com)

### Fachkurzinformation

**EFFECTIN ER 75 mg Kapseln, EFFECTIN ER 150 mg Kapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** EFFECTIN ER 75 mg Kapseln: Eine Hartkapsel, retardiert enthält 84,85 mg Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 75 mg Venlafaxin. EFFECTIN ER 150 mg Kapseln: Eine Hartkapsel, retardiert enthält 169,7 mg Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 150 mg Venlafaxin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** EFFECTIN ER 75 mg Kapseln: Mikrokristalline Cellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Gelatine, Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Talk, Drucktinte. EFFECTIN ER 150 mg Kapseln: Mikrokristalline Cellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Gelatine, Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Titandioxid (E171), Talk, Drucktinte. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. Zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe). Behandlung der generalisierten Angststörung. Behandlung der sozialen Angststörung. Behandlung der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Symptomen wie Agitation, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf mindestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI nicht eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen MAOI beendet werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidepressiva; ATC-Code: NO6A X16 **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., 1210 Wien. **Stand der Information:** Oktober 2010. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

## Neupro® (Rotigotin): Bessere Tage, bessere Nächte

Bis zu 98 % aller Parkinson-Patienten leiden an nicht-motorischen Symptomen [1], wobei Schlafstörungen zu den häufigsten Problemen zählen, die die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen.

### Nächtliche und frühmorgendliche Symptome besser im Griff [2]

Ergebnisse der RECOVER-Studie, der ersten kontrollierten, multinationalen Studie, die speziell auf die Wirksamkeit bei nicht-motorischen Symptomen des Parkinson-Syndroms ausgerichtet war, belegen eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität (gemessen anhand der „Parkinson's Disease Sleep Scale 2“ [PDSS-2]) bzw. der Beweglichkeit am frühen Morgen vor der ersten Tabletteneinnahme (UPDRS III) im Vergleich zu Placebo.

Die Neupro®-Gruppe verbesserte sich in der PDSS-2 im Vergleich zu Baseline im Mittel um –5,9 Punkte, während sich in der Placebogruppe nur eine Verbesserung um –1,9 Punkte ( $p < 0,0001$ ) ergab. Auch in der UPDRS III (Motorik) ergab sich eine signifikante Verbesserung der Symptome um –7,0 Punkte in der Neupro®-Gruppe verglichen mit –3,9 Punkte ( $p = 0,0002$ ) unter Placebo.

### Konstante Plasmaspiegel für konstante Wirkung

Aufgrund der transdermalen Verabreichung ist Neupro® einmalig in der Parkinson-Therapie – es ermöglicht durch die 1× tägliche Pflasterapplikation eine kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffs Rotigotin. Durch die innovative Behandlungsform kann der Plasmaspiegel über volle 24 Stunden konstant gehalten werden [3].

Neupro® ist in der Grünen Box und steht beim Parkinson-Syndrom in den Stärken 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h und 8 mg/24 h zur Verfügung.

Die Einstellung von Neupro® erfolgt im frühen Stadium mit 2 mg/24 h und kann schrittweise bis 8 mg/24 h erhöht werden. Bei fortgeschrittenem Parkinson beginnt die Therapie mit 4 mg/24 h und kann bis 16 mg/24 h gesteigert werden [4].

### Literatur:

1. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of non-motor symptoms and their impact on quality of life



in Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24: 1641–9.

2. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). Mov Disord 2011; 26: 90–9.

3. Braun M et al. Steady-state pharmacokinetics of rotigotin in patients with early-stage Parkinson's disease. Poster: European Federation of Neurological Societies Congress, Athens, 2005.

4. Neupro® Fachinformation (Stand: September 2010).



### Weitere Informationen:

UCB Pharma GmbH

Mag. Andrea Spanlang

A-1110 Wien

Geiselbergstraße 17–19

E-Mail: [andrea.spanlang@ucb.com](mailto:andrea.spanlang@ucb.com)

## Leben mit Parkinson

Ergänzend zum persönlichen Gespräch mit dem behandelnden Arzt vermittelt die von der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft (ÖPG) verfasste Broschüre wesentliche allgemeine Informationen über Parkinson, die Diagnose und die aktuell zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten.

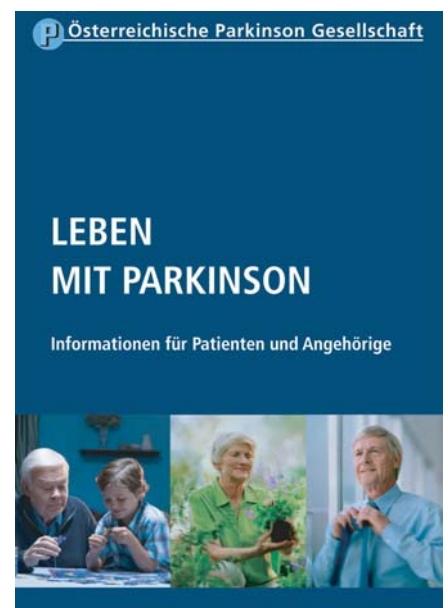
Die Broschüre umfasst Kapitel zu den Themen

- Was ist die Parkinson-Krankheit?
- Diagnose der Parkinson-Krankheit
- Behandlung der Parkinson-Krankheit
- Komplikationen der Parkinson-Krankheit
- Medizinische Fachbegriffe
- Parkinson-Zentren in Österreich
- Selbsthilfegruppen in Österreich

Die Patientenbroschüre „Leben mit Parkinson“ ist kostenlos zu bestellen bei UCB Pharma GmbH:

E-Mail: [office.austria@ucb.com](mailto:office.austria@ucb.com)

Tel.: 01/29180-00



## Vimpat® (Lacosamid): Kombinationspartner der ersten Wahl, wenn Monotherapie in der Epilepsiebehandlung nicht ausreicht

*Vimpat® ist seit 2008 zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren in Österreich zugelassen.*

In einer *Post-hoc*-Analyse wurden die Daten der 3 Zulassungsstudien von Lacosamid zusammengefasst, um herauszufinden, ob Vimpat® in Kombination mit „klassischen“ Natriumkanalblockern bzw. in Kombination mit Nicht-Natriumkanalblockern zu einem unterschiedlichen Ansprechen führt.

Die gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien wurden dabei nach ihrer Begleitmedikation in eine Gruppe mit Natriumkanalblockern (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Phenytoin) und in eine Gruppe mit Nicht-Natriumkanalblockern unterteilt (z. B. Valproat, Levetiracetam, Topiramate). Insgesamt erhielten 82 % der Patienten Vimpat® in Kombination mit einem klassischen Natriumkanalblocker.

Die Auswertung zeigte für beide Gruppen eine sehr gute Wirksamkeit, allerdings war die Rate an 50%-Respondern deutlich höher, wenn Vimpat® mit Nicht-Natriumkanalblockern kombiniert wurde, dies insbesondere in der Dosierung von 400 mg/Tag (Abb. 1), wo eine beeindruckende Responderrate von > 60 % erreicht wurde.

Bei Patienten, die Lacosamid in Kombination mit einem Natriumkanalblocker erhielten, wurden Responderraten von bis zu 40 % erreicht.

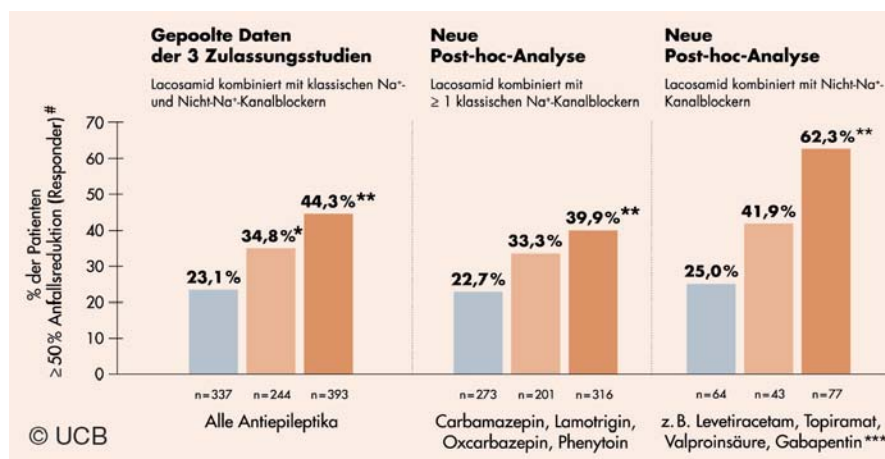


**Abbildung 1:** Responderraten von Lacosamid in Kombination mit klassischen Natriumkanalblockern und Nicht-Natriumkanalblockern. Reproduced from [Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. CNS Drugs 2010; 24: 1055–68] with permission from Adis, a Wolters Kluwer business (© Adis Data Information BV 2010. All rights reserved).

Blaue Säule: Bestehende Medikation + Placebo; Beige Säule: Bestehende Medikation + Lacosamid 200 mg/Tag; Orange Säule: Bestehende Medikation + Lacosamid 400 mg/Tag; \*Vergleich Baseline gegen Erhaltungsphase bei Patienten mit fokalen Anfällen im Alter ≥ 16 Jahre, ITT-Analyse Erhaltungsphase \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\* inkl. Zonisamid, Pregabalin, Phenobarbital, Tiagabin.

Die Vorteile zugunsten einer Kombination von Lacosamid mit einem Nicht-Natriumkanalblocker zeigten sich auch bei den Nebenwirkungen, besonders deutlich bei Schwindel. Besonders bei höheren Dosierungen nannten etwa nur halb so viele Patienten dieses Problem im Vergleich zu denjenigen mit einem Natriumkanalblocker als Basismedikation.

### Vorteile von Vimpat®

- Starke Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Vimpat® in Kombination mit anderen Antiepileptika unabhängig von deren Wirkmechanismus [1]
- Signifikante zusätzliche Anfallskontrolle in Kombination mit Antiepileptika der 1. und 2. Generation [1]
- Hervorragende Retentionsraten [2]
- Keine klinisch relevanten Wechselwirkungen [3]

Vimpat® steht in mehreren Darreichungsformen zur Verfügung: als Tablette zu 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg und als Infusionslösung (10 mg/ml) für Patienten, bei denen die orale Verabreichung nicht möglich ist.

### Literatur:

1. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. CNS Drugs 2010; 24: 1055–68.
2. Cross SA, Curran MP. Lacosamide: in partial-onset seizures. Drugs 2009; 69: 449–59.
3. Vimpat® Fachinformation (Stand: Februar 2011).

### Weitere Informationen:



UCB Pharma GmbH  
Mag. Andrea Spanlang  
A-1110 Wien  
Geiselbergstraße 17–19  
E-Mail: andrea.spanlang@ucb.com

## Zyprexa® (Olanzapin): Wirksamkeit sichert Therapie-treue bei Schizophrenie

Therapieziel in der akuten Phase einer Schizophrenie ist die rasche Stabilisierung der akuten psychotischen Symptomatik. Idealerweise soll ein atypisches Antipsychotikum peroral verabreicht werden, bei unsicherer Compliance ist eine flüssige oder rasch lösliche Galle-nik vorzuziehen [1]. Die rasch lösliche Schmelztablette Zyprexa® VeloTab™ mit dem Wirkstoff Olanzapin löst sich innerhalb von Sekunden im Mund auf, ein Verstecken oder Ausspucken ist aufgrund der rückstandslosen Auflösung nicht möglich. Die Wirksamkeit in der akuten psychotischen Episode ist gut dokumentiert [2].

Auch in der Langzeitbehandlung sollen heute atypische Antipsychotika verordnet werden [1]. Aus einer aktuellen Stu-

die [3] geht hervor, dass Olanzapin zu signifikant ausgeprägteren Verbesserungen im PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) nach 24 Wochen führt, verglichen mit Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon oder Aripiprazol. In der EUFEST-Studie wurde die Langzeitcompliance unter gängiger antipsychotischer Medikation analysiert [4]. Die geringste Rate an Therapieabbrüchen (33 %) wurde in der Olanzapin-Gruppe beobachtet (Amisulprid 40 %, Ziprasidon 45 %, Quetiapin 53 %). Unter Olanzapin wurde mit 6,3 Monaten die längste durchschnittliche Therapie-dauer beobachtet. Die neue Olanzapin-Schmelztablette ermöglicht in der Langzeittherapie eine diskrete Einnahme, bei Bedarf auch ohne Wasser.

### Literatur:

1. Kasper S, Lehofer M (Hrsg). Bach M, Conca A, Dantendorfer K, et al. Schizophrenie. Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the

art 2008. ClinCum neuropsych Sonderung Ausgabe November 2008.

2. Kinon BJ, Liu-Seifert H, Hill AL, et al. Superiority of olanzapine versus quetiapine in improving overall functioning in patients with schizophrenia. Poster: 157<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, May 1–6, 2004.

3. Liu-Seifert H, Osuntokun OO, Feldman PD. Factors associated with adherence to treatment with olanzapine and other atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. Compr Psychiatry 2011 [Epub ahead of print].

4. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet 2008; 271: 1085–97.

### Weitere Informationen:

Eli Lilly GmbH

Catharina Blagotinsek

Andreas Oberhauser

A-1030 Wien, Kölblgasse 8–10

E-Mail:

Blagotinsek\_catharina\_nonlilly@lilly.com

oberhauser\_a@lilly.com

## Duloxetine (Cymbalta®): Schmerzen sind oft erste Zeichen einer Depression

*Das Nachlassen von körperlichen Symptomen kann ein Indikator für das Ansprechen auf antidepressive Medikation sein. Dual wirksame Antidepressiva sind bei Patienten mit Depression und Schmerz zu bevorzugen.*

Der Zusammenhang zwischen Schmerzen und Depression wurde lange nicht erkannt, berichtet **PD Dr. Kai G. Kahl**, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie an der Medizinischen Hochschule Hannover, Deutschland, bei einem Vortrag in Wien. „Die Erforschung der neurobiologischen Grundlagen von vermehrter Schmerzsymptomatik bei Depression liegt daher noch in den Anfängen“, so Kahl. Derzeit werde angenommen, dass Veränderungen der Ansprechbarkeit von Nozizeptoren, eine Veränderung der spinalen Modulation sensorischer Reize und eine veränderte zentrale Schmerzverarbeitung ursächlich sind. „Noradrenerge und serotonerge Projektionen tragen jedenfalls entscheidend zur Schmerzwahrnehmung bei.“ Wenn diese Projektionen dysfunktional seien, könnten auch die nozizeptiven Reize nicht mehr unterdrückt werden, was zu einer veränderten Schmerzwahrnehmung führt. „Schmerzen sind daher oft das Erstsymptom einer Depression, vor Manifestation der eigentlichen emotionalen Symptomatik“, mahnt Kahl zu Wachsamkeit und exakter Differenzialdiagnose im klinischen Alltag.

Zugleich beeinträchtigen körperlich-schmerzhaft Symptome im Rahmen einer Depression die Arbeitsfähigkeit. Aus einer Untersuchung an > 21.000 Erwachsenen aus 6 europäischen Ländern geht hervor, dass depressive Patienten mit rein psychischen Symptomen monatlich an durchschnittlich 5,1 Tagen arbeitsunfähig sind. Bei Patienten mit Depression und körperlich-schmerzhaften Symptomen ist die Anzahl der verlorenen Arbeitstage mit 10,5 Tagen pro Monat mehr als doppelt so hoch [1]. „Dual wirksame Antidepressiva beein-

flussen sowohl das Serotonin- als auch das Noradrenalinssystem, die beide zum veränderten Schmerzempfinden bei Depression beitragen“, zeigt Kahl die therapeutischen Möglichkeiten bei gleichzeitig bestehender körperlicher und emotionaler Symptomatik auf.

### Praxisnahe Studien

In der PADRE- (Painful physical symptoms in Depressed patients: Relation to Treatment-) Studie wurde daher der Zusammenhang zwischen einer frühen Schmerzreduktion nach 4 Wochen und dem langfristigen Therapieerfolg auf die emotionalen Symptome der Depression nach 6 Monaten untersucht, wenn Patienten mit dem dual wirksamen Antidepressivum Duloxetine behandelt werden [2]. Die multizentrische, prospektive nicht-interventionelle Studie wurde im ambulanten Setting in Deutschland durchgeführt. „4517 Patienten mit akuter Depression wurden in die Studie aufgenommen, 73,5 % haben diese auch abgeschlossen“, verweist Kahl auf die große Kohorte. Zu Studienbeginn litten nach Einschätzung des jeweils betreuenden Arztes 87,8 % der Patienten an einer relevanten Schmerzsymptomatik, die, so Kahl, „bei 72,2 % der Patienten organisch nicht erklärbar war“. Muskel- und Skelettbeschwerden sowie Kopfschmerzen und Fibromyalgien wurden am häufigsten genannt. Die Daten hinsichtlich körperlich-schmerzhafter Symptomatik und Depression wurden zu Studienbeginn, nach 2 und 4 Wochen sowie nach 3 und 6 Monaten erfasst.

### Weniger Schmerzen, bessere Remission

„Innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen mit Duloxetine zeigte sich bereits ein Zusammenhang zwischen der Verringerung der körperlich-schmerzhaften Symptomatik und der Verbesserung der emotionalen Symptomatik“, berichtet Kahl. „Interessanterweise verbesserten sich die körperlich-schmerzhaften Symptome schneller als die psychischen.“ Die mittlere Zeit bis zum Erreichen einer 50%igen Schmerzresponse war mit 6,3 Tagen signifikant kürzer als das Erreichen einer 50%igen Depressionsresponse ( $p = 0,0001$ ) [3]. „Zudem war eine frühe Schmerzreduk-

tion mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, eine Remission der depressiven Symptomatik zu erreichen“, zitiert Kahl aus einer weiteren Detailanalyse von PADRE.

### Dual wirksame Substanzen

Fazit von Kahl: Die Erfassung von somatischen Symptomen und Erkrankungen bei Patienten mit Depression ist ein wichtiger, in der Diagnostik nicht selten unterschätzter Aspekt. Die Mehrheit der depressiven Patienten scheint schmerzhaft Körpersymptome zu erleben. In der Therapie der Depression können persistierende körperliche Beschwerden die Gefahr von Rückfällen anzeigen, während das Nachlassen körperlicher Symptome ein Indikator für das Ansprechen auf die jeweils gewählte Medikation sein kann. „Dual wirksame Antidepressiva, die sowohl die serotonerge als auch die noradrenerge Neurotransmission verbessern, sind jedenfalls bei Patienten mit Depression und Schmerz überlegen“, unterstreicht Kahl abschließend.

### Quelle:

„Schmerz bei Depression: Ein Frühindikator für Besserung?“, Vortrag mit freundlicher Unterstützung von Eli Lilly, XVII. Update Psychiatrie und Psychotherapie, Wien, 16.06.2011.

### Literatur:

1. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disord* 2006; 92: 185–93.
2. Schneider E, Hegerl U, Linden M, et al. Early pain response associated with better outcome in emotional symptoms in depressive patients treated with duloxetine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19 (Suppl 3): S418.
3. Hegerl U, Mergl R, Quail D, et al. Schmerzhaft Symptome verbessern sich früher als emotionale bei depressiven Patienten, die mit Duloxetine behandelt wurden. In: Schneider F, Grözing M (Hrsg). *Psychische Erkrankungen in der Lebensspanne. Abstractband zum DGPPN-Kongress 2009*: 382. <http://bibliothek.dgppn-kongress.de/dokumente/dgppn2009-abstractband.pdf> [gesehen 18.07.2011].



### Weitere Informationen:

Eli Lilly GmbH

Barbara Sturm

A-1030 Wien, Kölblgasse 8–10

E-Mail: [sturm\\_barbara@lilly.com](mailto:sturm_barbara@lilly.com)

ATCYM00243/Juni 2011

## Blickdiagnose bei Morbus Niemann-Pick Typ C

**Tabelle 1:** Häufige\* Gesundheits- und Entwicklungsstörungen bei NP-C. Aus: Garver WS, Francis GA, Jelinek D, et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. Am J Med Genet A 2007; 143A: 1204–11.

| Störung                     | Patienten (%) |
|-----------------------------|---------------|
| Hörstörungen                | 15            |
| Psychiatrische Erkrankungen | 28            |
| Schlafstörungen             | 42            |
| Epilepsie                   | 52            |
| Respiratorische Dysfunktion | 52            |
| Gelastische Kataplexie      | 52            |
| Dysarthrie                  | 70            |
| Dysphagie                   | 80            |
| Vertikale Blickparese       | 81            |
| Ataxie                      | 83            |
| Lernschwierigkeiten         | 87            |
| Unbeholfenheit              | 87            |

\* Probleme bei > 10 % der untersuchten Patienten.

### Was ist zu tun?

- Bitte kontaktieren Sie das nächstliegende NP-C-Zentrum.
- Bei anhaltendem klinischem Verdacht auf Morbus NP-C ist eine Hautbiopsie zur Anlage einer Fibroblastenkultur durchzuführen. An

speziellen NP-C-Zentren kann damit ein Filipin-Test durchgeführt werden, durch den sich bei NP-C-Patienten häufig die Speicherung von freiem Cholesterin in Lysosomen nachweisen lässt.

- Eine molekulargenetische Untersuchung sichert die Diagnose, sollte aber auch an spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

### Fachliche Beratung:

PD Dr. med. H. Klünemann  
www.npc-info.com

### NP-C-Zentren für Therapie und Diagnostik

#### Wien:

Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel  
A-1030 Wien, Riedelgasse 5  
Univ.-Prof. Dr. Christoph Baumgartner/  
Dr. Saba Nia  
Tel.: 01/88000-251

#### Graz:

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz  
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 30  
Univ.-Prof. Dr. Barbara Plecko  
Tel. 0316/385-82291

Universitätsklinik für Neurologie, Klinische Abteilung für Spezielle Neurologie  
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 22  
Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt/  
OÄ Dr. Petra Schwingenschuh  
Tel. 0316/385-12981

#### Innsbruck:

Universitätsklinik für Allgemeine Psychiatrie und Sozialpsychiatrie  
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35  
Univ.-Prof. Dr. Hartmann Hinterhuber/  
Dr. Thomas Post  
Tel.: 0512/504-23631

#### Linz:

Landes-Nervenlinik Wagner-Jauregg  
A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15  
Prim. Prof. Dr. Hans Rittmannsberger/  
OA Dr. Kurt Zorn  
Tel.: 0505/5462-26501



### Weitere Informationen:

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH  
Mag. Renate Pachatz-Schwarz  
A-1220 Wien  
Leonard-Bernstein-Straße 10  
E-Mail:  
renate.pachatz-schwarz@actelion.com

EX-MED-0130-25012010

Entsprechende Videos finden Sie ab Oktober 2011 unter  
<http://www.kup.at/journals/abbildungen/bildsatz/307>

# Blickdiagnose Morbus Niemann-Pick Typ C (NP-C)

Klinische Erscheinungsformen des NP-C in verschiedenen Altersgruppen<sup>1</sup>

## Altersgruppe

## Typische Symptome

Perinatalperiode

- Persistierender fetaler Aszites
- Prolongierter neonataler Ikterus (benigne mit Spontanremission oder fulminant mit letalem Verlauf)
- Hepatosplenomegalie

Frühes Kindesalter

- Muskelhypotonie
- Verzögerte motorische Entwicklung
- Hepatosplenomegalie

Späteres Kindesalter

- Ataxie
- Isolierte Hepatosplenomegalie
- Vertikale supranukleäre Blickparese möglich

Juvenil (klassisch)

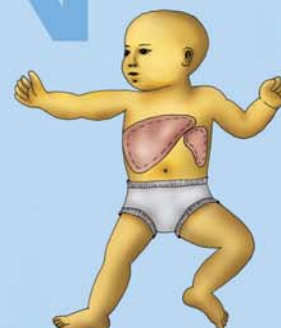
- Schulversagen (intellektuelle und motorische Behinderung)
- Verhaltensstörungen
- Ataxie, Dysarthrie, Dystonie
- Krampfanfälle (partiell und/oder generalisiert)
- Gelastische Kataplexie
- Vertikale supranukleäre Blickparese in der Regel vorhanden

Adoleszenz und Erwachsene

- Demenz
- Psychosen
- Progredienter neurologischer Abbau
- Vertikale supranukleäre Blickparese möglich

# N

## Neonataler Ikterus



Prolongierter neonataler Ikterus mit Hepatosplenomegalie

# P

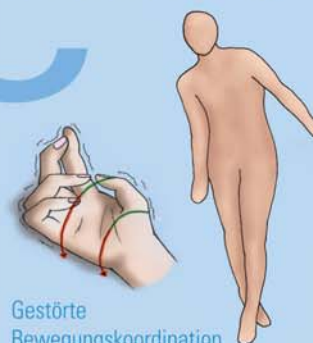
## Parese



Vertikale supranukleäre Blickparese (Blick nach oben/unten eingeschränkt)

# C

## Cerebellare Ataxie



Gestörte Bewegungskoordination

<sup>1</sup> Patterson MC et al, The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease 2001; ch 145; pp 3611–3633

## Neu: Axura 10 mg laktosefrei – Änderung in Form und Farbe

Seit Kurzem stehen die Axura® 10-mg-Filmtabletten auch laktosefrei zur Verfügung und damit entfällt auch der bisherige Laktosewarnhinweis in Fach- und Gebrauchsinformation.

Beide Tablettenarten dürfen bis zum jeweiligen Verfalldatum nebeneinander abgegeben werden. Die neuen laktosefreien Filmtabletten sind blassgelb bis gelb, oval, mit Bruchkerbe und der Prägung „1 0“ auf einer Seite und „M M“ auf der anderen Seite versehen.

### Wirkstoffgehalt, Eigenschaften, Dosierung etc. sind vollkommen unverändert

Es stehen folgende Axura®-Darreichungsformen zur Verfügung:

- Axura® 20 mg/28 Stk., laktosefrei
- Axura® 10 mg/28 Stk., laktosefrei
- Axura® 5, 10, 15, 20 mg als Starterpackung seit 1. März 2011, laktosefrei
- Axura® Axura 5 mg/Pumpenhub, Lösung zum Einnehmen



Für Patienten mit Schluckschwierigkeiten oder bei Applikation über eine Magensonde steht die flüssige Darreichungsform „Axura Lösung“ zum Einnehmen zur Verfügung. Aufgrund der neuen Zusammensetzung der 10-mg-Tabletten laktosefrei ist ein Zerkleinern im Mörser nur erschwert möglich.

Memantin ist zur Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz zugelassen und wird in Österreich im MMSE-Bereich 14-3 erstattet (Gelbe Box, RE2). „Axura® Lösung“

zum Einnehmen wird nur bei Vorliegen von Schluckbeschwerden genehmigt.

### Weitere Informationen:

Merz Pharma Austria GmbH  
Mag. Christina Schön-Pigisch  
A-1110 Wien  
Guglgasse 17  
Tel.: +43/676/88895620  
E-Mail: c.schoen-pigisch@merz.co.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 279

**Axura® 10 mg-Filmtabletten; Axura® 20 mg-Filmtabletten; Axura® 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg-Filmtabletten (Starterpackung); Axura® 5 mg/Pumpenhub, Lösung zum Einnehmen. Zusammensetzung:** Eine 5/10/15/20 mg Filmtablette enthält 5/10/15/20 mg Memantinhydrochlorid (entspr. 4,15/8,31/12,46/16,62 mg Memantin). 1 g Lösung enthält 10 mg Memantinhydrochlorid, entsprechend 8,31 mg Memantin. 5/10/15/20 mg-Filmtabletten: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Tablettenfilm: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). Zusätzlich bei 15 mg und 20 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O und Eisen(III)-oxid (E 172). Axura® 5 mg/Pumpenhub: Bei jeder Betätigung der Pumpe (einem Pumpenhub) werden 0,5 ml der Lösung abgegeben, die 5 mg Memantinhydrochlorid, entsprechend 4,16 mg Memantin, enthalten. Sonstige Bestandteile: Jeder Milliliter der Lösung enthält 100 mg Sorbitol (E 420) und 0,5 mg Kalium (Kaliumsorbat) in gereinigtem Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstraße 100, D-60318 Frankfurt/Main, Deutschland. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidementiva, ATC-Code: N06DX01. **Stand der Information:** Oktober 2010. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

## Oxygerolan®: Mit Oxycodon starke Schmerzen verlässlich und anhaltend reduzieren



*Für die Schmerztherapie steht heute eine breite Palette von Schmerzmitteln zur Verfügung. So genannte Nicht-Opioid-Analgetika kommen häufig bei schwächeren Schmerzen zum Einsatz. Bei der Behandlung von starken Schmerzen haben sich hingegen Opioide bestens bewährt. Sie sind die am stärksten wirksamen Schmerzmittel, die in der modernen Medizin zur Verfügung stehen, um den akuten Schmerz zu lindern und dazu beizutragen, dass dieser nicht chronisch wird.*

**Stark gegen Schmerzen.**

**Oxygerolan®:**

- Starkes Opioid der WHO-Stufe III
- Laktosefrei<sup>1</sup>
- Kassenfrei

**GRÜNE BOX**  
ab 1.8. 2011

**Oxygerolan®**  
Oxycodon  
Stark gegen Schmerzen.

GEROT LANNACH

<sup>1</sup>Austria Codex Fachinformation

Oxygerolan® (Oxycodon) ist ein wichtiger Vertreter der Opioide, der sowohl erfolgreich bei starken Schmerzen des Bewegungsapparates als auch bei Schmerzen aufgrund von Nervenschädigungen (neuropathische Schmerzen), Krebserkrankungen (Tumorschmerzen) und Operationen (postoperative Schmerzen) eingesetzt wird. Besonders bei der Behandlung mittelstarker und starker nozizeptiver Tumorschmerzen sind stark wirksame Opioide wie Oxygerolan® (Oxycodon) Mittel der ersten Wahl [1]. Da sie sowohl beim nozizeptiven als auch bei

neuropathischen Tumorschmerz gut wirken, sollten sie Basis einer dauerhaften Schmerzeinstellung sein [1].

### First-line-Medikation bei neuropathischen Schmerzen

Auch für die Therapie neuropathischer Schmerzen gehören Opioide zur First-line-Medikation. Oxygerolan® (Oxycodon) als WHO-Stufe-III-Opioid nimmt auch hier eine besondere Rolle ein, was mehrere Studien eindrucksvoll belegen. In der Studie von Watson et al. [2] bestätigten sich die Vorteile von Oxycodon bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen, indem die Schmerzen um 67 % vom Ausgangswert reduziert

werden konnten (beurteilt anhand einer visuellen Analog-Skala [VAS]). Auch Dauer-, Spontan- und Hautschmerzen nahmen nach dem Behandlungszeitraum von 4 Wochen signifikant ab [2].

### Individuelle schmerzangepasste Dosierung möglich

Um eine möglichst gleichmäßige Wirkung zu erzielen, sind Oxygerolan®-Tabletten (Oxycodon) „retardiert“. Diese retardierte orale Darreichungsform ermöglicht eine sehr wirksame, anhaltende Analgesie. Die 2 × tägliche Einnahme von Oxygerolan® (Oxycodon) hat den Vorteil, dass der unterschiedliche Tag- und Nachtschmerz entsprechend individuell schmerzangepasst dosiert werden kann.

Oxygerolan®-Retardtabletten (Oxycodon) bieten seit 1. August 2011 eine breite Palette an Wirkstärken (10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg) zur individuellen Therapie Ihrer Schmerzpatienten. Für eine verbesserte Verträglichkeit sorgt die Laktose- und Glukosefreiheit der Oxygerolan®-Retardtabletten. Zusätzlich können sich Ihre Patienten noch mit den Oxygerolan® (Oxycodon) 60-Stück-Packungen der Wirkstärken 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg für die Langzeittherapie Rezeptgebühren ersparen.

Oxygerolan®-Retardtabletten sind seit 1. August 2011 in der grünen Box kassenfrei verschreibbar und bieten eine Ersparnis von bis zu 60 % pro Packung versus dem Erstanbieter [3].

### Literatur:

1. Beubler E, Freissmuth M, Grisold W, et al. Tumorschmerz. Interdisziplinäres Management. krebs-hilfe! Sonderdruck September 2001.
2. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. Pain 2003; 105: 71–8.
3. Preisbasis KKP/WVZ 07/2011.

### Weitere Informationen:

**GEROT LANNACH**

G. L. Pharma GmbH  
Mag. Thomas Tommasi  
A-1160 Wien, Arnethgasse 3  
E-Mail:  
thomas.tommasi@gl-pharma.at



# Mehr Möglichkeiten bei Schlaganfall



ratiopharm zeigt **Mehrwert**. Gesundheit ist **mehr wert**.

## Clopidogrel ratiopharm® GmbH

- Therapeutisch **gleichwertig** zum Erstpräparat<sup>1</sup>
- kostengünstig
- **OP 30** (Grüne Box, IND<sup>2</sup>)
- **OP 90** (Langzeitbewilligung)

**ratiopharm**

Gute Preise. Gute Besserung.

Fachkurzinformation siehe Seite 307

### Clopidogrel ratiopharm 75 mg GmbH

Filmtabletten

Clopidogrel

Zum Einnehmen

**30** Filmtabletten



**30** Filmtabletten



Zum Einnehmen

**Sekundär-  
prävention**  
nach ischämischem  
Schlaganfall

<sup>1</sup> Für Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg-Filmtabletten wurde Bioäquivalenz zum Erstpräparat Plavix 75 mg-Filmtabletten nachgewiesen.

<sup>2</sup> IND: Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist.