

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Neurologie

W. Gerschlag

THEMENSCHWERPUNKT

Angsterkrankungen

Gast-Editorial

R. Lanzenberger, S. Kasper

Epidemiologie der Angststörungen

J. Wancata, M. Freidl et al.

Diagnostik und Genese der Angststörungen

M. Aigner



Prominente Menschen mit Angststörungen

B. Bandelow

Psychotherapie der Angststörungen

S. Doering



Pharmakotherapie der Angststörungen

C. Ebner, P. Hofmann



www.kup.at/JNeuroINeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Member of the



NEUROLOGIE

**Störungen der Mundmotorik bei Kindern mit
infantiler Zerebralparese (ICP)**

J. G. Limbrock

NEUROCHIRURGIE

**Multimodale Navigation und intraoperative
Hochfeld-Magnetresonanztomographie bei
transsphenoidaler Resektion komplexer
Hypophysenadenome**

M. Hlaváč, K. Seitz et al.

News-Screen Psychiatrie/Neurologie

Für Sie gelesen

Pharma-News



Inhalt

Trends und Perspektiven in der Neurologie		
Myoklonus-Dystonie: Motorische und neuropsychiatrische Symptome		328
W. Gerschlag		
Themenschwerpunkt: Angsterkrankungen		
Gast-Editorial		331
R. Lanzenberger, S. Kasper		
Epidemiologie der Angststörungen		332
J. Wancata, M. Freidl, F. Fabrian		
Diagnostik und Genese der Angststörungen		336
M. Aigner		
Prominente Menschen mit Angststörungen		344
B. Bandelow		
Psychotherapie der Angststörungen		348
S. Doering		
Pharmakotherapie der Angststörungen		354
C. Ebner, P. Hofmann		

Wir danken den Reviewern 2011

F. Aboul-Enein, M. Aigner, M. Bach, B. Bandelow, C. Baumgartner, T. Berger, H. Binder, M. Feichtinger, P. Fischer, R. Frey, C. Geretsegger, M. Graf, W. Grisold, A. Gruber, A. Hausmann, P. Hofmann, H. P. Kapfhammer, A. Kastner, E. Knosp, G. Kranz, A. Kutzelnigg, W. Lang, R. Lanzenberger, G. Lenz, E. Moser, N. Nedopil, G. Ransmayr, T. Rüther, G. Sachs, J. Spatt, P. Stein, W. Struhal, E. Trinkka, K. Ungersböck, B. Vyssoki, A. Warnke, G. Wiest, H. U. Wittchen, S. Wolfsberger, F. Zimprich

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

C. Geretsegger, Salzburg

W. Grisold, Wien

A. Gruber, Wien

M. Kalousek, Wien

H. P. Kapfhammer, Graz

R. Katzenschlager, Wien

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

NEUROLOGIE

Störungen der Mundmotorik bei Kindern mit infantiler Zerebralparese (ICP) 360

J. G. Limbrock

NEUROCHIRURGIE

Multimodale Navigation und intraoperative Hochfeld-Magnetresonanztomographie bei transsphenoidaler Resektion komplexer Hypophysenadenome 368

M. Hlaváč, K. Seitz, T. Schmidt, C. R. Wirtz

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie 375

News-Screen Psychiatrie 378

Für Sie gelesen 380

Pharma-News 382

Impressum 359

Inhalt



Myoklonus-Dystonie: Motorische und neuropsychiatrische Symptome



Univ.-Doz. Dr. Willi Gerschlag

Myoklonien sind unwillkürliche, schnelle, kurze und oft ruckartige Muskelzuckungen. Zahlreiche Erkrankungen können Myoklonien verursachen. Der Myoklonus ist eine komplexe Bewegungsstörung und die Diagnose, Differenzialdiagnose und korrekte Einteilung bereiten im klinischen

Alltag gelegentlich Probleme. Schwierigkeiten bereiten kann die Abgrenzung zu anderen Bewegungsstörungen, wie dem Tremor, und manche Myoklonien werden im klinischen Sprachgebrauch auch als Tremor bezeichnet, wie z. B. der „flapping tremor“ bei Asterixis.

Bis eine exakte klinische Diagnose gestellt werden kann, sollte eine rein phänomenologische Klassifikation des Myoklonus verwendet werden [1]. Diese Klassifikation unterscheidet einen fokalen, segmentalen, multifokalen oder generalisierten Myoklonus. Basierend auf dieser Einteilung liefern assoziierte klinische Symptome – Dystonie, Epilepsie oder Demenz – wichtige Hinweise auf die Diagnose.

■ Myoklonus-Dystonie

Myoklonus-Dystonie (MD) ist eine seltene Bewegungsstörung. Dabei kann es neben kurzen, blitzartigen und unwillkürlichen Myoklonien auch zu Dystonie kommen. Mutationen im autosomal dominanten Epsilon-Sarkoglykan- (SGCE-) DYT11-Gen konnten identifiziert werden [2]. Außerdem wurde unlängst ein anderer MD-Locus – DYT15 – nachgewiesen [3]. Die meisten MD-Betroffenen weisen eine positive Familienanamnese mit einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster auf.

Die Myoklonien sind multifokal oder segmental, zu meist sind Nacken, Rumpf und Arme (proximal betont) betroffen. Die Erkrankung beginnt in der Regel im ersten oder zweiten Dezennium. Im Vordergrund stehen die Myoklonien, während die Dystonien oft nur diskret ausgeprägt sind. Geringe Mengen an Alkohol verbessern die Symptome in vielen Fällen deutlich. Die Myoklonien bestehen in Ruhe und werden durch willkürliche Bewegungen verstärkt. Auch Stress, Fieber und verschiedene Stimuli, wie z. B. Berührung, können die Myoklonien verstärken. Die Dystonie tritt zumeist als Schreibkrampf oder zervikale Dystonie auf und wird durch Aktion bzw. Bewegungen verstärkt. Oft wird die Dystonie nur im Rahmen einer neurologischen Untersuchung festgestellt, von den Betroffenen selbst aber nicht registriert [3].

Der Verlauf der Erkrankung ist in der Regel gutartig mit wenig oder geringer Progression der Symptome über die Zeit. Allerdings ist der klinische Phänotyp auch innerhalb einer betroffenen Familie sehr variabel. In den meisten Fällen korreliert eine klinische Verschlechterung mit einer Zunahme der Myoklonien, während sich die Dystonien in der Regel kaum verschlechtern.

In den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, dass viele Betroffene neben den motorischen Symptomen und der Bewegungsstörung auch neuropsychiatrische Auffälligkeiten wie Depressionen, Alkoholmissbrauch, Substanz-Abusus, obsessiv-kompulsives Verhalten in SGCE-positiven Trägern mit und auch ohne motorische Symptome oder ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom aufweisen [4–7]. Auch Alkoholmissbrauch wurde beschrieben, wobei zunächst unklar war, ob der Alkoholmissbrauch Teil des klinischen Spektrums oder als ein Resultat einer „Selbstmedikation“ zu sehen ist. Eine rezente Metaanalyse [8] hat aber klar gezeigt, dass Alkoholmissbrauch in SGCE-positiven Trägern, die keine motorischen Symptome aufweisen, signifikant höher ist als in gesunden Kontrollen. In dieser Arbeit wurden 2 klinische Phänotypen der Erkrankung postuliert: Ein Phänotyp mit psychiatrischen Manifestationen, wie Substanzabusus und Alkoholmissbrauch, und ein „motorischer Phänotyp“, wobei die motorischen Symptome mit den psychiatrischen nicht eindeutig korrelieren.

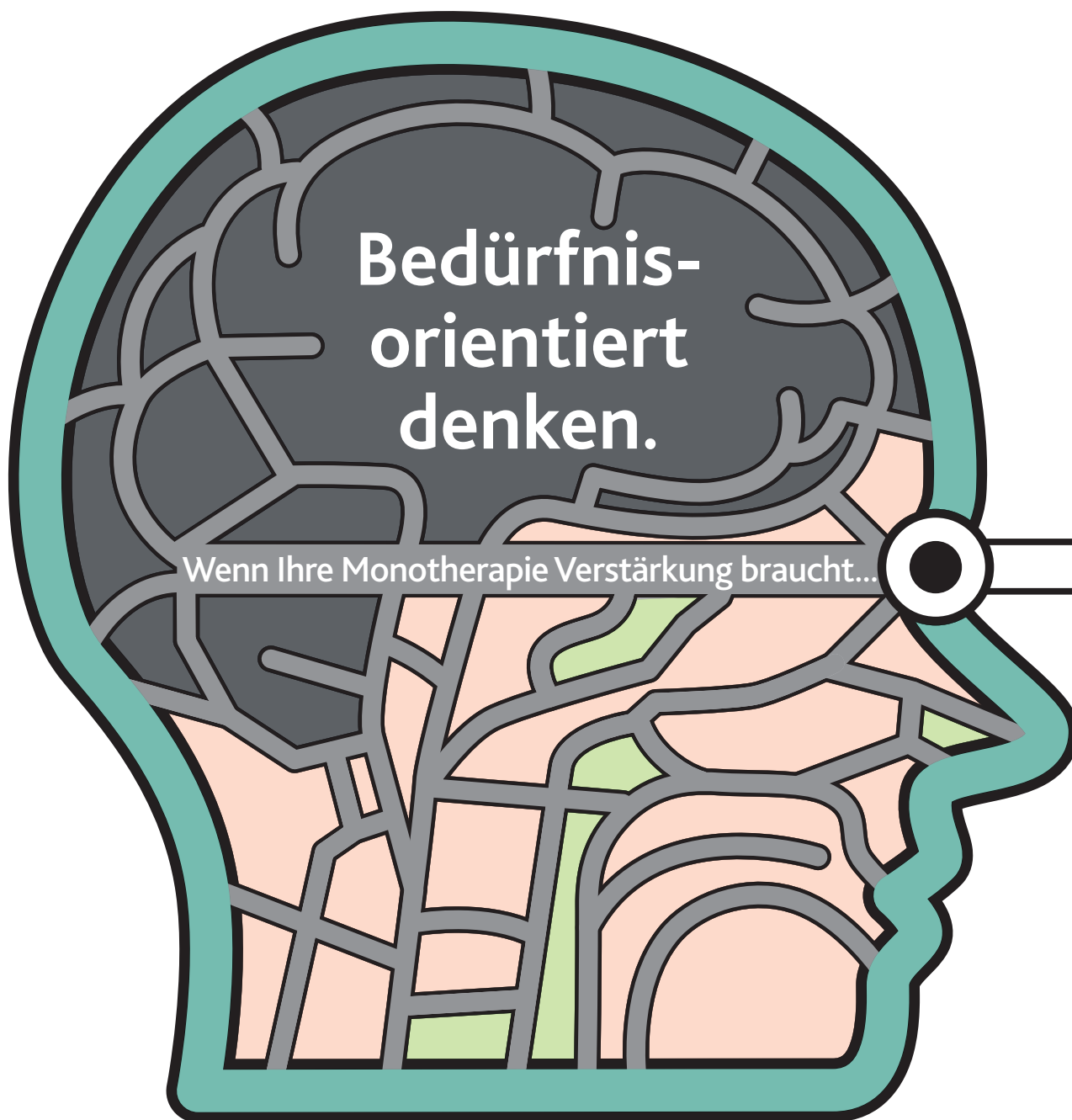
Therapeutisch können verschiedene Antikonvulsiva eingesetzt werden, wie z. B. Valproinsäure, Topiramat oder aber Clonazepam. Insgesamt bleibt das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie aber oft unbefriedigend [3]. Unlängst wurden mehrere Betroffene mit einem sehr guten Ansprechen auf Levodopa beschrieben [9]. Deshalb sollte auch zunächst ein Therapieversuch mit Levodopa bei allen Betroffenen unternommen werden [3]. Tiefenhirnstimulation („deep brain stimulation“ [DBS]) kann eine Option in schweren Fällen sein und bilaterale DBS (Gpi) führt zu einer guten Verbesserung der motorischen Symptome [10]. Eine rezente Studie in 5 MD-Patienten zeigte aber eine Verschlechterung von neuropsychiatrischen Symptomen nach bilateraler DBS [11]. Größere kontrollierte Studien sind daher erforderlich, um die Auswirkungen auf neuropsychiatrische Symptome besser einschätzen zu können. Die Diskrepanz der Effekte auf die motorischen und neuropsychiatrischen Symptome unterstützt aber indirekt auch die Vermutung, dass bei der MD verschiedene zerebrale Netzwerke betroffen sind und klinisch ein „motorischer von einem neuropsychiatrischen Phänotyp“ unterschieden werden kann.

Literatur:

1. Gerschlagel W, Brown P. Myoclonus (review). *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 414–8.
2. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 66–9.
3. Nardocci N. Review: Myoclonus-dystonia syndrome. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 563–75.
4. Hess CW, Raymond D, Aquiar Pde C, et al. Myoclonus-dystonia, obsessive-compulsive disorder, and alcohol dependence in SGCE mutation carriers. *Neurology* 2007; 68: 522–4.
5. Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, et al. Myoclonus-dystonia: an update. *Mov Disord* 2009; 24: 479–89.
6. Misbahuddin A, Placzek M, Lennox G, et al. Myoclonus-dystonia syndrome with severe depression is caused by an exon-skipping mutation in the epsilon-sarcoglycan gene. *Mov Disord* 2007; 22: 1173–5.
7. Saunders-Pullmann R, Shriberg J, Heimann G, et al. Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. *Neurology* 2002; 58: 242–5.
8. Peall KJ, Waite AJ, Blake DJ, et al. Psychiatric disorders, myoclonus dystonia, and the epsilon-sarcoglycan gene: A systematic review. *Mov Disord* 2011 [Epub ahead of print].
9. Luciano MS, Ozelius L, Sims K, et al. Responsiveness to levodopa in epsilon-sarcoglycan deletions. *Mov Disord* 2009; 24: 425–8.
10. Azoulay-Zyss J, Roze E, Welter ML, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pallidum for myoclonus-dystonia due to epsilon-sarcoglycan mutations: a pilot study. *Arch Neurol* 2011; 68: 94–8.
11. Contarino MF, Foncke EM, Cath DC, et al. Effect of pallidal deep brain stimulation on psychiatric symptoms in myoclonus-dystonia due to epsilon-sarcoglycan mutations. *Arch Neurol* 2011; 68: 1087–8.

*Univ.-Doz. Dr. Willi Gerschlagel
Wien*

Bei fokaler Epilepsie



Fachkurzinformation siehe Seite 381



x^z **zonegran**[®]
zonisamid

Stark wirksam. Und mehr.

Zonegran[®] ist indiziert als Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.

RE2

Datum der Erstellung: 05.2011

Editorial: „Angsterkrankungen“

„Trillion-dollar brain drain – Enormous cost of mental health problems in Europe not matched by research investment“ titelte die renommierte Zeitschrift *Nature* in ihrer Ausgabe vom 6. Oktober 2011 [1]. Erkrankungen des Gehirns sind nach diesem Bericht des European Brain Council jährlich für 800 Milliarden Euro an direkten und indirekten Kosten in der EU verantwortlich, deutlich mehr als an Kosten für kardiovaskuläre und Krebserkrankungen zusammen anfallen [2]. Die direkten medizinischen Kosten der Angsterkrankungen übertreffen dabei mit 46,3 Milliarden Euro die Kosten anderer Erkrankungen des Gehirns, wie Demenzerkrankungen (17 Milliarden Euro) und affektive Erkrankungen (26 Milliarden Euro) [2]. Wittchen et al. gaben in einer kürzlich veröffentlichten, großen EU-weiten Studie die Prävalenz mentaler Erkrankungen mit 38,2 % der EU-Bevölkerung an, auch hier dominieren Angsterkrankungen mit 14,0 % [3].

Die Gasteditoren wollten gemeinsam mit dem Verlag die besondere Bedeutung der Angsterkrankungen in der medizinischen Versorgung – auch bei den Kosten – mit einem diesem Thema gewidmeten Themenschwerpunkt würdigen. Es konnten führende deutschsprachige Kliniker und Wissenschaftler aus diesem Bereich gewonnen werden, welche die verschiedenen Aspekte der Angsterkrankungen verdeutlichen. **Johannes Wancata** et al. stellen den gegenwärtigen Stand zur Epidemiologie der Angststörungen als einführendes Kapitel dar. Weiters stehen die molekularen, funktionellen und therapeutischen Aspekte der Angsterkrankungen in zunehmendem Umfang im Zentrum der Forschung [4–7]. Dies liegt nicht nur an den zur Verfügung stehenden validen Tiermodellen bei Angsterkrankungen, sondern in erster Linie auch an den modernen bildgebenden Verfahren des Gehirns, wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronenemissionstomographie (PET), die den direkten Blick in das Gehirn sowohl für Querschnitt-, Längsschnitt- als auch Therapiestudien ermöglichen [4–7]. Die „neuronalen Netzwerke der Angst“ werden so *in vivo* mit molekularen und funktionellen Methoden direkt erforschbar. **Martin Aigner** beleuchtet diese biologischen Grundlagen in seinem Beitrag zur Diagnostik und Genese der Angststörungen. **Borwin Bandelow** verweist auf prominente Menschen mit Angststörungen, wie z. B. Charles Darwin. Der therapeutische Bereich ist in zwei Abschnitte gegliedert: **Stephan Doering** stellt wesentliche Konzepte zur Psychotherapie der Angststörungen vor, **Christoph Ebner** und **Peter Hofmann** fassen den gegenwärtigen Stand zur Pharmakotherapie der Angststörungen zusammen.

Wir möchten uns als Editoren des Themenschwerpunkts „Angsterkrankungen“ bei den Autoren für ihre hochinteressanten Beiträge recht herzlich bedanken und hoffen, dass diese für Sie sowohl für die Praxis, aber auch für die weitere Erforschung der Angsterkrankungen eine wertvolle Bereicherung darstellen.

Literatur:

1. Smith K. Trillion-dollar brain drain. *Nature* 2011; 478: 15.
2. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al.; on behalf of the CDBE2010 study group. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 718–79.
3. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–79.
4. Hahn A, Stein P, Windischberger C, et al. Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. *Neuroimage* 2011; 56: 881–9.
5. Lanzenberger R, Wadsak W, Spindelegger C, et al. Cortisol plasma levels in social anxiety disorder patients correlate with serotonin-1A receptor binding in limbic brain regions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1129–43.
6. Spindelegger C, Lanzenberger R, Wadsak W, et al. Influence of escitalopram treatment on 5-HT 1A receptor binding in limbic regions in patients with anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 1040–50.
7. Akimova E, Lanzenberger R, Kasper S. The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 627–35.

Ass.-Prof. PD Dr. med. Rupert Lanzenberger

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

O. Univ.-Prof. Dr. hc. mult. Dr. med. Siegfried Kasper,

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Gasteditoren des Themenschwerpunkts „Angsterkrankungen“



Ass.-Prof. PD Dr. med. Rupert Lanzenberger



O. Univ.-Prof. Dr. hc. mult. Dr. med. S. Kasper

Epidemiologie der Angststörungen

J. Wancata, M. Freidl, F. Fabrian

Kurzfassung: Diese Publikation gibt eine Übersicht über die Epidemiologie der Angststörungen. Etwa 10 % der Allgemeinbevölkerung leiden unter Angststörungen, wobei Sozialphobie und spezifische Phobien am häufigsten vorkommen. Angststörungen kommen bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern vor. Etwa die Hälfte aller Personen mit Angststörungen leidet auch unter einer anderen psychischen Erkrankung. Übersichtsarbeiten haben gezeigt, dass die Ergebnisse bezüglich Prävalenz und Inzidenz zwischen den einzelnen Studien deutlich differieren, was vermutlich in einem beträchtlichen Ausmaß mit methodischen Unterschieden zwischen den

Studien zu tun hat. Eine Reihe bevölkerungsbezogener Studien berichtet, dass ein relevanter Anteil der an Angststörungen Erkrankten nicht die erforderlichen Behandlungen erhält.

Schlüsselwörter: Angststörung, Phobie, Epidemiologie

Abstract: Epidemiology of Anxiety Disorders. This paper gives an overview on the epidemiology of anxiety disorders. About 10 % of the adult general population suffer from any anxiety disorder. Social phobia and specific phobias are

the most common types of anxiety disorders. All types of anxiety disorders are clearly more frequent among women than among men. About half of all individuals with anxiety disorders suffer from any comorbid mental disorder. Reviews show a large variability between single studies, probably due to methodological differences. Several population surveys indicate that a marked proportion of those with anxiety disorders do not receive adequate treatment. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (4): 332–5.**

Key words: anxiety disorder, phobia, epidemiology

■ Einleitung

Unter Angststörungen werden mehrere Krankheiten zusammengefasst, die von der Panikstörung und der generalisierten Angststörung bis hin zu phobischen Störungen, wie der Agoraphobie oder Soziophobie, reichen. Diese Krankheiten sind durch eine ausgeprägte Angst gekennzeichnet, obwohl akute Gefahren oder Bedrohungen nicht vorhanden sind. Bei der Abgrenzung gegenüber normalen „gesunden“ Angstreaktionen sind vor allem die Intensität, Dauer und Angemessenheit der Angstreaktion in Relation zum Auslöser, sowie die Folgen des Auftretens der Angstzustände zu berücksichtigen. Die Unterteilung in Subtypen wird im Gegensatz zu früheren diagnostischen Kriterien heute aufgrund von Symptomatik, Verlauf und Dauer getroffen, jedoch nicht auf Basis ätiologischer Hypothesen.

■ Prävalenz

Eine kürzlich publizierte Übersicht zur 1-Jahres-Prävalenz verschiedener psychischer Erkrankungen zeigt, dass Angststörungen im Laufe eines Jahres durchaus häufig zu finden sind. Auch im Vergleich zu anderen psychischen Erkrankungen kommen Angststörungen wie Sozialphobie, spezifische Phobien, Panikstörungen oder generalisierte Angststörungen häufig vor [1].

Eine Literaturübersicht über die Prävalenz und Inzidenz von Angststörungen [2] berichtet über weltweit insgesamt 41 Studien zur Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von einzelnen Angststörungen oder allen Angststörungen gemeinsam, die zwischen 1987 und 2004 durchgeführt worden waren. Die mittlere 1-Jahres-Prävalenz für alle Angststörungen (Tab. 1)

basierend auf dieser Metaanalyse betrug über alle Studien weltweit 10,6 % (in einem Bereich von 4,2–17,2 %). Diese Metaanalyse berichtet auch Ergebnisse für die einzelnen Typen von Angststörungen (Tab. 2), wobei die Sozialphobie (4,5 %) und spezifische Phobien (3,0 %) am häufigsten waren und die Panikstörung (1,0 %) am seltensten vorkam. Eine österreichische Studie unter stationären Aufnahmen in Allgemeinkrankenhäusern und in Pflegeheimen [3–5] berichtete die 1-Monats-Prävalenz für alle Angststörungen gemeinsam in der Höhe von 2,1 % in Allgemeinkrankenhäusern und von 1,9 % in Pflegeheimen.

Nahezu alle Studien weltweit berichten, dass Angststörungen bei Frauen häufiger als bei Männern vorkommen. Die Metaanalyse von Somers et al. [2] (Tab. 3) fand bei Frauen für Panikstörungen, Agoraphobie und spezifische Phobien eine mehr als doppelt so hohe Prävalenz als bei Männern.

Die Studien zur Lebenszeitprävalenz zeigen eine beträchtliche Schwankungsbreite zwischen 9,2 % und 28,7 % (Tab. 1). Für einzelne ausgewählte Angststörungen wie die Sozialphobie fanden sich mehr als 30-fache Unterschiede der Lebenszeitprävalenz zwischen den Studien [2]. Solche extremen Unterschiede werfen ernste Bedenken bezüglich der Ergebnisse und Validität von Studien zur Lebenszeitprävalenz auf.

Die meisten der dargestellten Studien bezogen sich auf Stichproben von < 65-Jährigen. Nur vereinzelt finden sich Studien zur Prävalenz der Angststörungen in der älteren Bevölkerung. So berichteten Ritchie et al. [18], dass 14,2 % der > 65-Jährigen (Frauen 18,1 %, Männer 8,7 %) im zeitlichen Querschnitt unter irgendeiner Angststörung litten.

■ Inzidenz

Weltweit wird ein Mangel an Studien zur Inzidenz der Angststörungen konstatiert. Somers et al. [2] fanden überhaupt nur 5 Studien, die die Inzidenz irgendeiner Angststörung untersucht hatten. Es wird aber berichtet, dass Angststörungen häufig im Alter zwischen 12 und 17 Jahren beginnen [19]. Studien, die den Krankheitsverlauf von Angststörungen beschrie-

Eingelangt am 25. April 2011; angenommen nach Revision am 14. September 2011; Pre-Publishing Online am 19. Oktober 2011

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Wancata, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: johannes.wancata@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Ausgewählte Studien zur Prävalenz aller Angststörungen (basierend auf der Metaanalyse von Somers et al. [2]); Best Estimates der Metaanalyse (Prozentwerte mit 95 %-Konfidenzintervallen).

Autoren	Land, Stadt	1-Jahres-Prävalenz (%)	Lebenszeitprävalenz (%)
Henderson et al. (2000) [6]	Australien	9,7	–
Bijl et al. (1998) [7]	Niederlande	12,4	19,3
Faravelli et al. (1997) [8]	Italien: Florenz	4,2	–
Fournier et al. (1997) [9]	Kanada: Montreal	–	14,7
Offord et al. (1996) [10]	Kanada: Ontario	12,2	–
Kessler et al. (1994) [11]	USA (NCS) national	17,2	24,9
Chen et al. (1993) [12]	Hong Kong	–	–
Bourdon et al. (1992) [13]	USA (ECA): 5 Regionen, überwiegend städtisch	10,1	14,6
Wacker et al. (1992) [14]	Schweiz: Basel DSM-III-R ICD-10	– –	28,7 23,0
Wittchen et al. (1992) [15]	Früheres Westdeutschland	–	13,9
Lee et al. (1987) [16]	Korea: Seoul (städtisch) und Myeon (ländlich)	–	9,2
Canino et al. (1987) [17]	Puerto Rico	–	13,6
Best Estimate der Metaanalyse (95 %-CI)		10,6 (7,5–14,3)	16,6 (12,7–21,1)

Tabelle 2: 1-Jahres- und Lebenszeitprävalenz von Angststörungen (basierend auf der Metaanalyse von Somers et al. [2]); Best Estimates der Metaanalyse (Prozentwerte mit 95 %-CI).

	1-Jahres-Prävalenz	Lebenszeitprävalenz
Panikstörung	1,0 (0,55–1,5)	1,2 (0,7–1,9)
Agoraphobie	1,6 (1,0–2,3)	3,1 (2,1–4,4)
Sozialphobie	4,5 (3,0–6,4)	2,5 (1,4–4,0)
Spezifische Phobien	3,0 (1,0–5,8)	4,9 (3,4–6,8)
Generalisierte Angststörung	2,6 (1,4–4,2)	6,2 (4,0–9,2)
Alle Angststörungen	10,6 (7,5–14,3)	16,6 (12,7–21,1)

Tabelle 3: 1-Jahres-Prävalenz von Angststörungen für Männer und Frauen (basierend auf der Metaanalyse von Somers et al. [2]); Best Estimates der Metaanalyse (Prozentwerte mit 95 %-CI).

	Männer	Frauen
Panikstörung	1,2 (0,54–2,1)	2,7 (1,4–4,3)
Agoraphobie	1,1 (0,72–1,7)	2,9 (1,8–4,4)
Sozialphobie	3,0 (1,7–4,7)	4,6 (2,8–7,0)
Spezifische Phobien	4,4 (4,1–4,8)	10,6 (9,0–12,3)
Generalisierte Angststörung	1,4 (0,96–2,0)	2,6 (1,6–3,8)
Alle Angststörungen	8,9 (7,2–10,9)	16,4 (12,6–20,8)

ben, berichten, dass die Krankheit oft > 10 Jahre andauert [20].

■ Komorbidität

Die Komorbidität von Angststörungen mit anderen psychischen Erkrankungen ist generell hoch [21]. Eine kürzlich publizierte multinationale Studie [22] berichtete, dass etwa die Hälfte jener Personen, die unter einer Sozialphobie leiden, auch unter irgendeiner anderen psychischen Erkrankung leiden. Tabelle 4 zeigt, dass Personen mit einer bestimmten Angststörung eine vielfach erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, auch unter einer anderen Angststörung zu leiden. So haben beispielsweise Personen mit Agoraphobie ein > 20-fach erhöhtes Risiko für generalisierte Angststörungen, Sozialphobie oder spezifische Phobien (Tab. 4). Es findet sich aber auch eine hohe Komorbidität mit psychischen Krankheiten wie Depressionen oder Alkoholabhängigkeit (Tab. 5).

■ Gründe für die Heterogenität epidemiologischer Ergebnisse

Die oben dargestellten Studien zeigen teilweise eine beträchtliche Heterogenität bezüglich der Ergebnisse zur Prävalenz. Selbstverständlich muss bei der Interpretation dieser Daten immer die Zusammensetzung der jeweiligen Stichproben be-

rücksichtigt werden, da wie berichtet Angststörungen beispielsweise bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern vorkommen (Tab. 3).

Wie mittlerweile aus mehreren Studien bekannt ist, können die verwendeten Diagnosekriterien die Prävalenz beeinflussen [14, 23]. So berichten beispielsweise frühere Studien (bis Anfang der 1990er-Jahre), die noch DSM-III verwendeten, geringere Raten als Studien, die auf DSM-III-R oder DSM-IV [24] basieren. Es muss berücksichtigt werden, dass sich die diagnostischen Kriterien für Angststörungen zwischen DSM-III und DSM-III-R deutlich veränderten, während es zwischen DSM-III-R und DSM-IV nur geringe Unterschiede gibt [25]. Neben dem Vorhandensein bestimmter Symptome wird von DSM zusätzlich verlangt, dass diese Symptome den Alltag der Betroffenen relevant beeinträchtigen (z. B. Probleme in der Arbeit, in den sozialen Beziehungen oder der Bewältigung des Alltags). Leider existieren bislang keine klaren und einheitlichen Grenzwerte, ab wann die Symptome den Alltag relevant beeinträchtigen. Die verwendeten Grenzwerte und Definitionen variieren von Studie zu Studie. Eine weite Krankheitsdefinition wird klarerweise zu einer höheren Prävalenz führen als eine enge Krankheitsdefinition [2, 26].

Einige Übersichtsarbeiten haben darauf hingewiesen, dass manche Angststörungen in Asien seltener als in Europa ge-

Tabelle 4: Zusammenhang (Odds Ratios und 95 %-CI) zwischen einzelnen Angststörungen in der Allgemeinbevölkerung in mehreren europäischen Ländern (ESEMeD-Studie [22]).

	Generalisierte Angststörung	Sozialphobie	Spezifische Phobien	Agoraphobie	Panikstörung
Generalisierte Angststörung	–				
Sozialphobie	13,5 (7,7–23,5)	–			
Spezifische Phobien	6,7 (4,2–10,7)	9,7 (6,3–15,1)	–		
Agoraphobie	25,7 (12,9–51,0)	21,6 (10,5–44,5)	24,2 (13,9–42,3)	–	
Panikstörung	20,3 (11,4–36,0)	11,6 (5,7–23,5)	7,8 (4,7–12,9)	25,8 (11,5–57,9)	–

Tabelle 5: Zusammenhang (Odds Ratios und 95 %-CI) zwischen Angststörungen einerseits und Depressionen sowie Alkoholabhängigkeit andererseits in der Allgemeinbevölkerung in mehreren europäischen Ländern (ESEMeD-Studie [22]).

	Major Depression	Alkoholabhängigkeit
Generalisierte Angststörung	33,7 (23,2–49,1)	11,2 (3,8–32,9)
Sozialphobie	10,2 (6,9–15,1)	2,7 (0,6–12,3)
Spezifische Phobien	6,2 (4,7–8,1)	3,3 (1,3–8,4)
Agoraphobie	25,8 (14,8–45,0)	10,7 (3,0–38,5)
Panikstörung	29,4 (19,9–43,4)	6,8 (2,2–21,1)

funden wurden [2, 26], wobei aber bislang unklar ist, ob das an der Verwendung unterschiedlicher Diagnosekriterien, der Stichprobensatzumsetzung oder Problemen der „transkulturellen Validität“ der Erhebungsinstrumente liegt. Weiters gibt es Hinweise darauf, dass Studien, die auf Laieninterviews beruhen, signifikant höhere Raten berichten als Studien, die auf Experteninterviews von Psychiatern oder Psychologen beruhen [2].

■ Versorgung der Kranken

In einer in Finnland durchgeführten epidemiologischen Studie [27] wurden die Teilnehmer gefragt, ob sie in den vergangenen 12 Monaten irgendwelche Gesundheitseinrichtungen in Anspruch genommen hatten. Die Ergebnisse zeigen, dass 84,3 % jener Personen, die unter irgendeiner Angststörung litten, einen Arzt oder eine andere Gesundheitseinrichtung aufgesucht hatten, wobei 33,5 % eine Behandlung durch Spezialisten (Psychologen, Psychotherapeuten, Psychiater etc.) erhielten, während der Rest ausschließlich bei Allgemeinmediziner in Behandlung war. Analysiert man jene Gruppe, die von Spezialisten behandelt wurde, so waren 41,9 % medikamentös behandelt worden und 6,7 % hatten psychologisch-psychotherapeutische Interventionen erhalten. Außerdem wurden 38,4 % mit einer Kombination aus Psychopharmaka und psychologisch-psychotherapeutischen Interventionen behandelt. Allerdings erhielten 13 % jener Personen, die unter einer Angststörung litten, keinerlei Behandlung. Diese Ergebnisse stimmen mit jenen von Wittchen [28] aus einer deutschen Untersuchung überein. Andere Studien zeigten, dass Personen mit Angststörungen häufig erst mit deutlicher Verzögerung eine entsprechende Behandlung erhielten [29]. Ein wesentlicher Grund dafür könnte sein, dass Angststörungen von den behandelnden Ärzten oft nicht erkannt werden [30].

■ Schlussfolgerungen

Angststörungen sind häufige psychische Krankheiten. Im Laufe eines Jahres leidet etwa jeder zehnte Erwachsene unter irgendeiner Angststörung, wobei Sozialphobie und spezifische Phobien am häufigsten vorkommen. Frauen leiden deutlich häufiger als Männer unter Angststörungen. Allerdings ist die Datenlage bezüglich der älteren Bevölkerung und bezüglich der Inzidenz bislang recht dürftig. Es scheint, dass die Stichprobensatzumsetzung und methodische Probleme, wie Unterschiede in der Falldefinition, die Ursachen für die teilweise beträchtlichen Unterschiede bezüglich der Prävalenz sind.

Die unterschiedlichen Unterformen der Angststörungen kommen häufig in Kombination mit anderen Angststörungen oder anderen psychischen Erkrankungen vor, ein Aspekt, der sicher auch in der Behandlung berücksichtigt werden sollte. Die Tatsache, dass viele Menschen mit Angststörungen keine adäquate Behandlung bekommen, ist besorgniserregend. Es scheint dringend nötig, die Ursachen dafür genauer zu untersuchen [30, 31].

■ Relevanz für die Praxis

Angststörungen sind häufig und haben relevante Konsequenzen.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 357–76.
2. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, et al. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 100–13.
3. Wancata J, Benda N, Hajji M, et al. Prevalence and course of psychiatric disorders among nursing home admissions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 74–9.
4. Wancata J, Benda N, Hajji M, et al. Psychiatric disorders in gynecological, surgical and medical departments of general hospitals in an urban and a rural area of Austria. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1996; 31: 220–6.
5. Wancata J, Benda N, Windhaber J, et al. Does psychiatric comorbidity increase the

length of stay in general hospitals? *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 8–14.

6. Henderson S, Andrews G, Hall W. Australia's mental health: overview of the general population survey. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 197–205.
7. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 587–95.
8. Faravelli C, Salvatori S, Galassi F, et al. Epidemiology of somatoform disorders: a community survey in Florence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1997; 32: 24–9.
9. Fournier L, Lesage AD, Toupin J, et al. Telephone surveys as an alternative for estimating prevalence of mental disorders and service utilization: a Montreal Catchment Area Study. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 737–43.

10. Offord DR, Boyle MH, Campbell D, et al. One-year prevalence of psychiatric disorder in Ontarians 15 to 64 years of age. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 559–63.
11. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8–19.
12. Chen CN, Wong J, Lee N, et al. The Shatin Community Mental Health Survey in Hong Kong. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 125–33.
13. Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ, et al. Estimating the prevalence of mental disorders in US adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Rep* 1992; 107: 663–8.
14. Wacker HR, Mulleijans R, Klein KH, et al. Identification of cases of anxiety disorders and affective disorders in the community according to ICD-10 and DSM-III-R by using the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 1992; 2: 91–100.
15. Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, et al. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-up Study. *Euro Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 247–58.
16. Lee CK, Kwak YS, Rhee H, et al. The nationwide epidemiological study of mental disorders in Korea. *J Korean Med Sci* 1987; 2: 19–34.
17. Canino GJ, Bird HR, Shrout PE, et al. The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 727–35.
18. Ritchie K, Artero S, Beluche I, et al. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 147–52.
19. Wittchen HU, Stein MB, Kessler RC. Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. *Psychol Med* 1999; 29: 309–23.
20. Perugi G, Simonini E, Savino M, et al. Primary and secondary social phobia: psychopathologic and familial differentiations. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 245–52.
21. Keller MB. The lifelong course of social anxiety disorder: a clinical perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (Suppl 417): 85–94.
22. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al.; the ESEMeD DMHEDEA 2000 investigators. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109 (Suppl 420): 28–37.
23. Wancata J, Börjesson-Hanson A, Östling S, et al. Diagnostic criteria influence dementia prevalence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 1034–45.
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 4th ed.* American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
25. Fehm L, Pelissolo A, Furmark T, et al. Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 453–62.
26. Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology and natural course of social fears and social phobia. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (Suppl 417): 4–18.
27. Shivo S, Hämäläinen J, Kiviruusu O, et al. Treatment of anxiety disorders in the Finnish general population. *J Affect Dis* 2006; 96: 31–8.
28. Wittchen HU. Met and unmet need for interventions in community cases with anxiety disorders. In: Andrews G, Henderson S (eds). *Unmet Need in Psychiatry: Problems, Resources, Responses.* Cambridge University Press, Cambridge, 2000; 256–87.
29. Bruffaerts R, Bonnewyn A, Demyttenaere K. Delays in seeking treatment for mental disorders in the Belgian general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42: 937–44.
30. Wancata J, Benda N, Bach M, et al. Recognition of psychiatric disorders in nonpsychiatric hospital wards. *J Psychosomat Res* 2000; 48: 149–55.
31. Meise U, Wancata J, Hinterhuber H. Psychiatrische Versorgung in Österreich: Rückblick – Entwicklungen – Ausblick. *Neuropsychiatrie* 2008; 22: 230–42.

Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata

Leiter der Klinischen Abteilung für Sozialpsychiatrie (Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie), Medizinische Universität Wien.



Quetialan®

Von Beginn an gut verträglich¹

Behandlung von Schizophrenie²

Behandlung von manischen Episoden in Zusammenhang mit bipolarer Erkrankung²

Individuelle Dosierung durch teilbare Tabletten (100 mg und 300 mg)²

gemeinsam
für Ihre Patienten

GEROT LANNACH

Österreichische Qualität schafft Vertrauen
Ihr Partner in der Neurologie und Psychiatrie

Fachkurzinformation siehe Seite 376

Diagnostik und Genese der Angststörungen

M. Aigner

Kurzfassung: Ängste gehören zum basalen Verhaltensrepertoire des Menschen. Entsprechend finden wir schon in reflexnahen Verhaltensschablonen, dem so genannten „Fluchtreflex“, Angstsymptome zur Verhaltenssteuerung. Bei Angststörungen verliert die Angst ihre ursprüngliche Warnfunktion und wird dysfunktional. Die Intensität der Angstsymptomatik oder deren Dauer ist nicht mehr situationsadäquat. Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen; sie werden in verschiedene Untergruppen eingeteilt. Dies wird aus pragmatischen Gründen nach unterschiedlichen Therapieindikationen vorgenommen, zum Teil lassen sich zugrunde liegende Funktionsbereiche erkennen. „Gerichtete“ Angststörungen (Phobien) werden von „ungerichteten“ Angststörungen unterschieden. Die Unterscheidung in eine kurz dauernde (phasische) und eine überdauernde (tonische) Angstreaktion wird mit der Trennung der Panikstörung von der generalisierten Angststörung vollzogen. Pathophysiologische Modelle auf der neurobiologischen Ebene und im Bereich der Lerntheorien lassen die Entstehung und den Verlauf der Angststörungen gut nachvollziehen. Die

Prävention von Angststörungen erscheint wichtig und noch ausbaubar. An Therapieformen sind insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie, die Pharmakotherapie bzw. deren Kombination zu nennen. Abhängig von der Diagnose, Dauer der Störung und Komorbidität ist die geeignete Therapieform zu wählen und die Prognose zu stellen.

Schlüsselwörter: Angststörung, Panikstörung, generalisierte Angststörung, Phobie, Amygdala, Hippokampus, Lerntheorie

Abstract: Diagnosis and Genesis of Anxiety Disorders. Fears are part of the basal behavioral repertoire of humans. Accordingly, we find already in reflex-related behavior patterns known as the “flight reaction” symptoms of anxiety for behavior control. In anxiety disorders, anxiety loses its initial function of fear and warning. The intensity or duration of anxiety symptoms is no longer appropriate to the situation. Anxiety disorders are among the most common mental disorders. They are di-

vided into different subgroups. This is done for pragmatic reasons under different therapeutic indications, in some cases underlying functional areas can be identified. “Directed” anxiety disorders (phobias) are distinguished from “non-directed” anxiety disorders. The distinction between a short-duration (phasic) and a long-lasting (tonic) response is the basis for the separation of panic disorder from generalized anxiety disorder. Pathophysiological models on the neurobiological level and in the field of learning theories can help understand the origin and course of anxiety disorders well. The prevention of anxiety disorders seems to be important and even more expandable. Particular forms of therapy, cognitive behavioral therapy, pharmacotherapy, and/or their combination are mentioned. Depending on the diagnosis, duration, and comorbidity, the appropriate form of therapy can be chosen. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (4): 336–42.**

Key words: anxiety disorder, panic disorder, generalized anxiety disorder, phobia, amygdala, hippocampus, learning theory

■ Einleitung

Ängste gehören zum basalen Verhaltensrepertoire des Menschen. Entsprechend finden wir schon in reflexnahen Verhaltensschablonen, dem so genannten „Fluchtreflex“, Angstsymptome zur Verhaltenssteuerung. Der „Fluchtreflex“ kann als ein „Set an Verhaltensschablonen“ verstanden werden, das sich im Laufe der Evolution zur „Lebenserhaltung“ herausgebildet hat. Angst kann einerseits als „physiologische Emotion“ gesehen werden, die die Motivation zur Flucht bzw. zur Verhaltensvermeidung darstellt. Für diese Funktion ist einerseits eine „phasische Angstreaktion“ wichtig, einem Warnsignal gleich, das plötzlich anschlägt und zu einer Verhaltensänderung – eben einer Flucht – führt. Entsprechend werden bei dieser Angstreaktion auch „Vorbereitungen“ des Körpers zur Flucht getroffen: Erhöhung der Herzfrequenz, Erhöhung des Atemminutenvolumens, gegenseitige Veränderung der Durchblutung von Muskeln und Haut, Mundtrockenheit, etc. Aber auch Veränderungen der Wahrnehmung zur Optimierung der Flucht gehören zu diesen „Vorbereitungen“. Viele dieser Symptome finden wir auch bei der so genannten „Panikattacke“. Das Angstsystem hat aber nicht nur

für den Fluchtreflex eine wichtige Funktion, sondern auch für länger überdauerndes Verhalten, wie es zum Beispiel für das Sozialgefüge wichtig ist. Zwischen Individuen kann Angstverhalten eine wichtige Kommunikationsfunktion erfüllen. Für diese Funktion ist es wichtig, dass es nicht nur eine „phasische Angstreaktion“, sondern auch eine „tonische Angstreaktion“ gibt. Entsprechend diesen unterschiedlichen Aufgaben finden wir auch verschiedene körperliche Reaktionen: Wird z. B. bei der „Fluchtreaktion“ die Haut weniger durchblutet, insbesondere im Gesicht, wird eine Hautblässe sichtbar. So wird bei „sozialen Ängsten“, die der Kommunikation dienen, die Hautdurchblutung in bestimmten Partien stärker und als Gesichtsröte sichtbar.

■ Ursachen und Genese der Angststörungen

Dieses als reflexnahe Verhaltensrepertoire in der Phylogenese entwickelte „Angstverhaltensspektrum“ kann adaptiv durch Lernerfahrungen auch für als gefährlich empfundene Situationen in der individuellen Lerngeschichte „automatisiert“ ausgelöst werden. Wird Angstverhalten an bestimmte Situationen „gebunden“, sprechen wir von gerichteter Angst, im Deutschen als Furcht bezeichnet, wobei schon einfache Wahrnehmungsmuster (z. B. Schlange, Spinne, „großes Tier“ etc.) in der Phylogenese als bedrohlich angelegt wurden, andere bedrohliche Situationen aber erst in der Lernerfahrung des Einzelnen zur Furcht führen.

Um diese vielfältigen Funktionen erfüllen zu können, bedarf es einer differenzierten Regulation der Angstreaktionen. Das

Eingelangt am 28. Februar 2011; angenommen nach Revision am 29. August 2011; Pre-Publishing Online am 11. Oktober 2011

Aus der Klinischen Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Martin Aigner, Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: martin.aigner@meduniwien.ac.at

Angstsystem muss darüber hinaus eine „Lernfähigkeit“ besitzen, um adaptiv auf veränderte Umweltsituationen reagieren zu können. Die Furcht wird durch einen konkreten Stimulus ausgelöst, ist also „zielgerichtet“. Es besteht eine reale Bedrohung im Hier und Jetzt. Furcht findet in der Regel ohne semantisches Processing statt, also basierend auf prozeduralem oder implizitem Gedächtnis. Die Angst ohne Stimulus ist generalisiert und zeigt eine mögliche Bedrohung in der Zukunft an. Sie ist „flexibel“ und erlaubt durch assoziatives Lernen, eine neue „Furcht“ zu entwickeln.

Die Sensibilität und Komplexität dieses Systems und damit auch Störbarkeit werden nicht zuletzt durch die hohen Prävalenzzahlen der Angststörungen in der Allgemeinbevölkerung unterstrichen (Abb. 1). Das Symptom Angst kann als Fehlregulation einer „physiologischen Emotion“ im Rahmen des bio-psycho-sozialen Modells der Angststörungen verstanden werden: Diese Fehlregulation kann durch Störung des biologischen Regelmechanismus erfolgen, aber auch auf der psychischen Ebene, durch fehlgeleitete Lernerfahrungen oder durch äußere soziale Faktoren, die zu einer Überforderung führen. Die verschiedenen Ebenen sind zudem nicht unabhängig voneinander. Bei einer starken „Traumatisierung“, quasi einer „nicht-physiologischen Lernerfahrung“, kommt es nicht nur auf der psychologischen Ebene zu Veränderungen, sondern auch auf der biologischen Ebene zu einer Störung des Angstregulationssystems (z. B. „Hippokampusatrophie“).

■ Neurobiologie der Angst

Amygdala

Der Amygdala kommt bei der Regulation von Furcht und Angst eine wesentliche Rolle zu. Über Verbindungen zum Locus coeruleus „veranlasst“ die Amygdala die Freisetzung

von Noradrenalin [2]. Dadurch kommt es zur Entstehung vieler Symptome der Panikattacke. Die Amygdala ist ein mandelförmiger Kern im mittleren Temporallappen, zwischen Hippokampus und Basalganglien. Über die Amygdala wird die „Kampf-Flucht-Reaktion“ ausgelöst. Sie speichert emotionale Erinnerungen und damit gelernte (konditionierte) Angst. Ihr kommt jedoch auch bei unkonditionierten aversiven Reizen, der unkonditionierten Flucht, eine zentrale Rolle zu. Das Amygdalavolumen wird durch Traumata bzw. bei posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) nicht verändert. Jedoch zeigten die Amygdalavolumina in der Metaanalyse von Woon und Hedges [3] einen Seitenunterschied: Die rechte Amygdala ist deutlich größer als die linke. Dies deutet auf asymmetrisch lateralisierte Amygdalavolumina hin, die in der Traumaexposition und bei PTBS erhalten bleiben. Patienten mit PTBS, Sozialphobie und spezifischer Phobie zeigten eine höhere Aktivität in der Amygdala und Insula. Ein ähnliches Muster wurde während Angstkonditionierung bei gesunden Probanden beobachtet. Überaktivierungen in der Amygdala und Insula werden häufiger bei der sozialen Angststörung und spezifischen Phobie als bei PTBS festgestellt. Im Gegensatz dazu zeigten nur Patienten mit PTBS eine Hypoaktivierung im dorsalen und rostralen, anterioren zingulären Kortex und im ventromedialen präfrontalen Kortex [4].

Hippokampus

Neben der Amygdala spielt auch der Hippokampus eine zentrale Rolle bei der Furchtentstehung [5, 6]. Der Hippokampus hat eine Schlüsselfunktion für die Verarbeitung von Informationen im Kurzzeitgedächtnis und wird mit Gedächtnis, Orientierung, Bewusstsein und Motivation in Verbindung gebracht. Bei Personen mit PTBS finden sich signifikant kleinere hippocampale Volumina im Vergleich zu Kontrollen mit und ohne Trauma [7, 8]. Hippokampale Volumenreduzierung

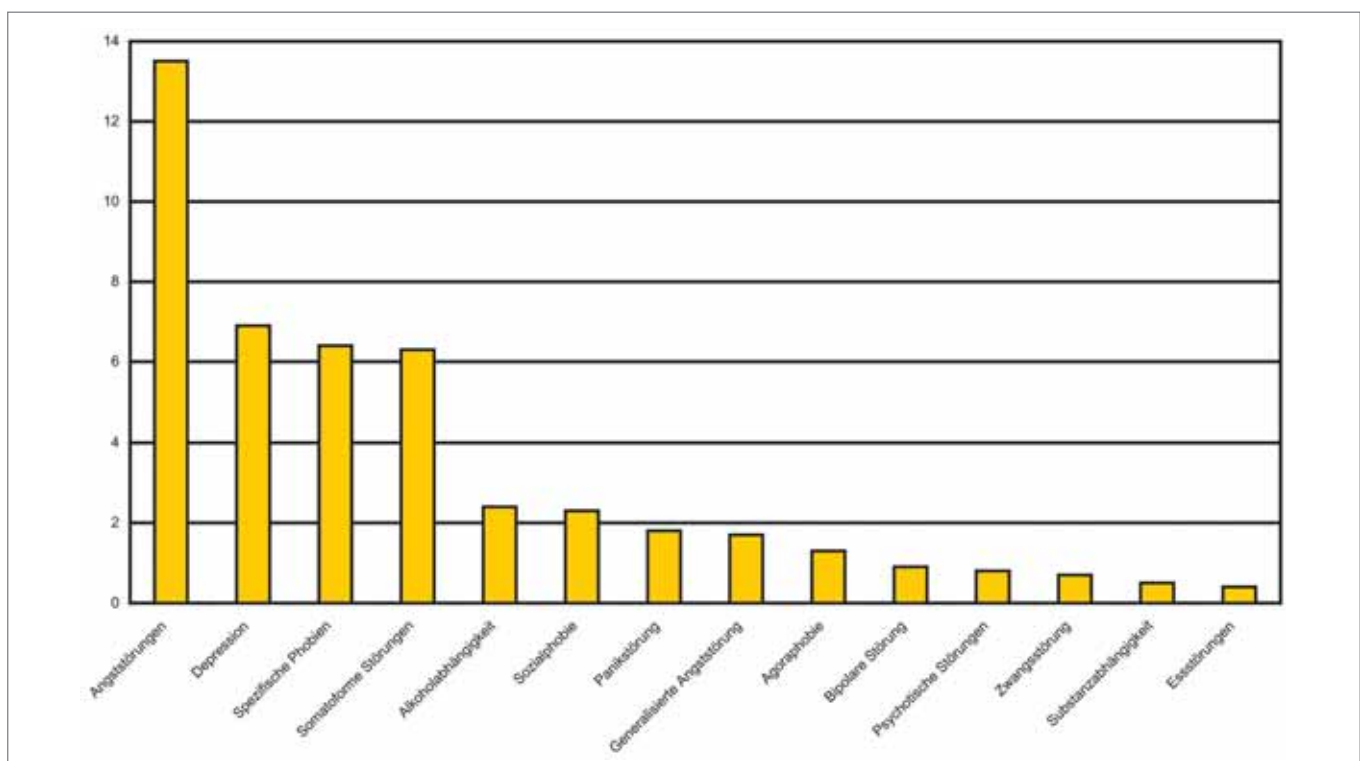


Abbildung 1: Epidemiologie der Angststörungen (mediane 12-Monats-Prävalenz), in %. Erstellt nach Daten aus [1].

tritt nach Traumaexposition auch unabhängig von einer PTBS-Diagnose auf. Die Hippokampusverringering ist jedoch stärker bei Personen mit PTBS im Vergleich zur traumata-exponierten Gruppe ohne PTBS [9].

Präfrontaler Kortex

Berkowitz et al. [10] vermuten, dass Angststörungen beim Menschen durch veränderte Aktivität im präfrontalen Kortex mitbedingt sind. Neuroimaging-Studien zeigen immer wieder Auffälligkeiten im präfrontalen Kortex bei ängstlichen Menschen. Es scheint hier Unterschiede zwischen 2 verschiedenen Störungsgruppen zu geben. Bei intensiver Angst und Panik (Panikstörung, PTBS und Phobien) kommt es offenbar durch eine Unterfunktion des präfrontalen Kortex zur Enthemmung der Amygdala. Störungen wie die generalisierte Angststörung und die Zwangsstörung, die „sich sorgen“ und „grübeln“ beinhalten, scheinen durch eine Überaktivität des präfrontalen Kortex charakterisiert zu sein. Nach Akimova et al. [11] findet sich bei Gesunden eine besonders hohe 5-HT_{1A}-Rezeptordichte in limbischen Bereichen, wie dem Hippokampus und Zingulum, und im präfrontalen und temporalen Kortex. Eine reduzierte 5-HT_{1A}-Rezeptorbindung wurde bei Patienten mit Panikstörung und Sozialphobie, aber nicht bei Patienten mit PTBS festgestellt.

Nach Gray [12] können 3 primäre physiologische Emotionssysteme unterschieden werden. Zwei der 3 Systeme können unabhängig voneinander arbeiten: das „Kampf-Flucht-System“ und das „Annäherungssystem“. Das Verhaltenshemmsystem wird aktiv, wenn es zu einem Konflikt zwischen den Zielhandlungen der beiden oben genannten Systeme kommt. Nach Gray und McNaughton [13] könnte die verstärkte Sensitivität des Verhaltenshemmsystems der Persönlichkeitsdimension einer erhöhten Ängstlichkeit zugrunde liegen. Dem septohippokampalen System kommt beim Verhaltenshemmsystem eine zentrale Rolle zu.

Periaquäduktale Grau (PAG)

Einer weiteren Struktur im Hirnstamm, dem periaquäduktalen Grau (PAG), einem Bestandteil der Formatio reticularis, kommt bei der Angstverarbeitung ebenfalls eine wichtige Rolle zu. Das PAG steht in enger Verbindung zum limbischen System und koordiniert Angst- und Fluchtreflexe. Daten aus Studien mit Menschen haben gezeigt, dass Veränderungen von Mittelhirnstrukturen, einschließlich des PAG, an der Neurobiologie der Panikstörung beteiligt sein könnten. Die elektrische Stimulation des PAG bei neurochirurgischen Patienten induziert z. B. panikähnliche Symptome. Strukturelle bildgebende Studien zeigen erhöhte graue Substanzvolumina von Mittelhirn und Pons bei Patienten mit Panikstörung. Es gibt auch Hinweise auf niedrigere Serotonintransporter und Rezeptorbindung bei Patienten mit Panikstörung. Dennoch können diese Mittelhirnanomalien nicht als spezifische Ergebnisse für die Panikstörung alleine betrachtet werden [14].

Alvarez et al. [15] haben festgestellt, dass sowohl vorhersehbare als auch unvorhersehbare Bedrohung vorübergehende Aktivität in der dorsalen Amygdala hervorruft, dass aber nur unvorhersehbare Bedrohung Aktivität in Kernen der

Stria terminalis erzeugt. Diese und andere Unterschiede in den Aktivierungsmustern deuten darauf hin, dass phasische und anhaltende Angst sich zwar in ähnlichen klinischen Bildern manifestieren kann, aber trotzdem unterschiedliche Muster neuronaler Aktivität im menschlichen basalen Vorderhirn zugrunde liegen. Es finden sich keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der phasischen Schreckreaktion. Im Gegensatz dazu und im Einklang mit der Grundlagenforschung ist die anhaltende Angst bei den vorhersehbaren und unvorhersehbaren Bedrohungen jedoch bei Frauen größer als bei Männern [16]. Diese Unterschiede könnten auch eine Bedeutung für die Ausbildung von Angststörungen haben, da Frauen deutlich häufiger unter Angststörungen leiden als Männer.

■ Lerntheorien zur Entstehung von Angststörungen

Wie Lernerfahrungen zu Angststörungen führen, wurde durch eine Vielzahl an Modellen zu erklären versucht. Die Pawlow'sche Konditionierung kann als ein Auslöser für Phobien angesehen werden. In der 2-Faktoren-Theorie von Mowrer spielen Konditionierung und Vermeidungsverhalten in der Verstärkung des Angstverhaltens eine wesentliche Rolle. Daneben gibt es auch eine nicht-assoziative Furchtentstehung, z. B. Trennungsangst bei Kindern. Klinische Phobien könnten auch als fehlende Furchtinhibition durch Habituation angesehen werden. Armfield [17] beschreibt ein kognitives Vulnerabilitätsmodell für Furchtentstehung und -verstärkung, in das prädisponierende Persönlichkeitsfaktoren und Lernerfahrungen genauso eingehen wie Eigenschaften des Furchtstimulus (Unkontrollierbarkeit, Unvorhersagbarkeit, Gefährlichkeit und Ekelregung). Das evolutionsbiologische Informationsmodell erklärt übertriebene Angstreaktionen bei phobischen Menschen, wo noch keine negative Vorerfahrung mit dem betreffenden Stimulus vorhanden ist („preparedness“). Ein hoher Prozentsatz der Phobiker führt die eigene Phobie auf einen der 3 folgenden Faktoren zurück: (1) klassische Konditionierung, (2) direkte oder indirekte Beobachtung und (3) Informationserwerb. Auch Aufmerksamkeitsanomalien gegenüber „bedrohlichen“ Reizen können bei ängstlichen Patienten zu einer verstärkten Wahrnehmung angstinduzierender Stimuli führen („attentional bias“, „encoding bias“). Im Angst-Stress-Modell kommt es im Rahmen einer „Überforderungssituation“ (Stress als Auslenkung des Gleichgewichts auf biologischer, psychologischer und/oder sozialer Ebene) zum Überschreiten der Angschwelle. Ist der „Hintergrund-Stress“ hoch und nahe der Angschwelle, kann durch zusätzlichen Alltagsstress (z. B. beim Einkaufen) eine Angstreaktion ausgelöst werden, die sich dann im Teufelskreis der Panik zu einer Panikattacke aufschaukeln kann.

Bei der PTBS kommt es durch „unphysiologische“ Lernerfahrungen (Traumata) bei entsprechend vulnerablen Personen zu einer überdauernden Störung des Angstsystems und damit zu erhöhter Ängstlichkeit und Aufmerksamkeitsfokussierung auf mit dem Trauma assoziierte Reize. Bei der Anpassungsstörung reichen die Coping-Strategien nicht zur Bewältigung der aktuellen Situation und es kommt zum Überschreiten der Angschwelle.

■ Einteilung der Angststörungen

Angststörungen werden in verschiedene Untergruppen eingeteilt (Tab. 1). Dies wird aus pragmatischen Gründen nach unterschiedlichen Therapieindikationen gemacht, die jedoch noch die zugrunde liegenden Funktionsbereiche erkennen lassen. Zum einen können „gerichtete“ Angststörungen (Phobien) von „ungerichteten“ Angststörungen (Abb. 2) unterschieden werden.

Die Unterscheidung in eine kurz dauernde und eine überdauernde Angstreaktion wird mit der Trennung der Panikstörung und der generalisierten Angststörung vollzogen. Der Fähigkeit, eine ursprünglich ungerichtete Angstreaktion an bestimmte Situationen zu koppeln, wird ebenfalls Rechnung getragen, indem z. B. die Panikstörung mit der Agoraphobie gekoppelt werden kann.

Dennoch weisen die Diagnosesysteme ICD-10 [18] und DSM-IV [19] einige Ungereimtheiten auf und bedürfen sicherlich noch weiterer Reformen: Die diagnostische Trennung der belastungsinduzierten „Angststörungen“ (ICD-10: F43) mag zwar sozialpolitisch und therapeutisch wichtig sein, verstößt jedoch gegen das logische Prinzip der symptomorientierten und ätiologiefreien Diagnoseeinteilung, indem die einen Angststörungen (F40, F41) symptomatisch und ätiologiefrei definiert sind und die belastungsinduzierten Störungen eben durch eine bestimmte Ätiologie und erst sekundär durch Symptome definiert werden. Diese logischen Brüche bergen natürlich die Gefahr von Fehlzuordnungen, finden sich jedoch aus pragmatischen Gründen auf unterschiedlichen Ebenen; so wird auch eine „organische Angststörung“ im Kapitel F0 definiert. Die Zwangsstörung (F42) wird im Gegensatz zur DSM-IV im ICD-10 nicht mehr zu den Angststörungen gerechnet.

■ Panikattacke als psychopathologisches „Symptom“

Eine Panikattacke ist eine Episode intensiver Angst, die abrupt beginnt, in wenigen Minuten ihr Maximum erreicht und nach etwa 20–30 Min. wieder abgeklungen ist. Im ICD-10 wird eine Angstattacke dann als Panikattacke diagnostiziert, wenn sie mindestens 4 von 14 Symptomen erfüllt: (1) Palpitationen, Herzklopfen oder erhöhte Herzfrequenz, (2) Schweißausbrüche, (3) fein- oder grobschlägiger Tremor, (4) Mundtrockenheit (dabei keine Exsikkose!), (5) Atembeschwerden, (6) Beklemmungsgefühl, (7) Thoraxschmerzen und -missempfindungen, (8) Nausea oder abdominale Missempfindungen, (9) Gefühl von Schwindel, Unsicherheit, Schwäche oder Benommenheit, (10) Derealisation, Depersonalisation, (11) Angst vor Kontrollverlust, verrückt zu werden oder auszuflippen, (12) Angst zu sterben, (13) Hitzegefühl oder Kälteschauer oder (14) Gefühllosigkeit oder Kribbelgefühle [18]. Angstgefühle und auch Panikattacken sind zunächst unspezifisch und erlauben noch keine Zuordnung zu einer Diagnosegruppe. So ist das Vorkommen von Panikattacken in der Bevölkerung auch deutlich häufiger als das einer Panikstörung. Das Auftreten einer Panikattacke kann durch einen Teufelskreis erklärt werden, der durch ganz unterschiedliche Auslöser angestoßen werden kann. So können

Tabelle 1: Angststörungen nach ICD-10. Aus [18].

F06.4	Organische Angststörung
F40	Phobische Störungen
F40.0	Agoraphobie
F40.00	Ohne Panikstörung
F40.01	Mit Panikstörung
F40.1	Soziale Phobien
F40.2	Spezifische (isolierte) Phobien
F41	Andere „ungerichtete“ Angststörungen
F41.0	Panikstörung (episodisch-paroxysmale Angst)
F41.1	Generalisierte Angststörung
F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt
F43	Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen
F43.0	Akute Belastungsreaktion
F43.1	Posttraumatische Belastungsstörung
F43.2	Anpassungsstörungen

hormonelle Störungen der Schilddrüse, andere hormonelle Dysbalancen, wie zum Beispiel am Übergang zur Menopause, Substanzgebrauch (Alkohol, Nikotin, Koffein etc.), Hypoglykämie oder Laktat eine „Panikattacke“ induzieren.

■ Spezifische Subtypen der Angststörungen

Panikstörung (F41.0)

Die Panikstörung (oder auch episodische paroxysmale Angst) ist durch das Auftreten von mehreren Panikattacken (PA) mit körperlichen und psychischen Symptomen gekennzeichnet. Die PA treten in Situationen auf, in denen keine objektive Gefahr besteht, sie sind nicht auf bekannte oder vorhersagbare Situationen begrenzt. Zwischen den PA gibt es weitgehend angstfreie Intervalle und andere Störungen, wie spezifische Phobien oder Depressionen, sind ausgeschlossen. Bei einer mittelgradigen Panikstörung treten mindestens 4 Panikattacken in 4 Wochen, bei der schweren Panikstörung mindestens 4 Panikattacken pro Woche auf.

Angst-Stress-Modell

Mit dem Angst-Stress-Modell der Panikstörung kann das häufige Auftreten von Panikattacken gut erklärt werden. Ein hoher Hintergrundstress bei unterschiedlichen Stressoren auf biologischer, psychologischer und sozialer Ebene führt das Erregungsniveau nahe an die Angschwelle, sodass es dann oft nur kleiner Stressbelastungen bedarf (z. B. Einkaufen im Supermarkt), um über die Angschwelle zu kommen. Durch den Teufelskreis der Panik (Abb. 3) wird dann aus dieser

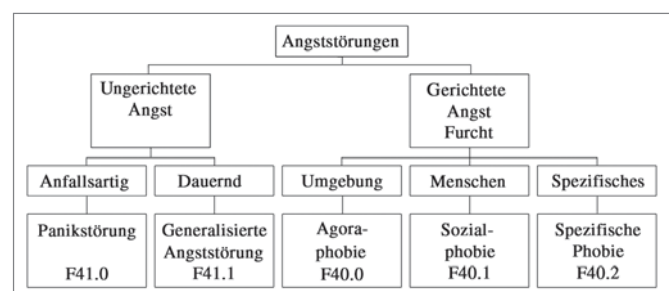


Abbildung 2: Funktionsbereiche der Angststörungen

Angst rasch eine Panikattacke. Bestimmte Verhaltensweisen wie Zigarettenrauchen können die Panik selbst fördern und zum Ausbruch einer Panikstörung beitragen [20].

Generalisierte Angststörung (F41.1)

Die Diagnose einer generalisierten Angststörung kann dann gestellt werden, wenn über mindestens 6 Monate Anspannung, Besorgnis und Befürchtung in Bezug auf alltägliche Ereignisse und Probleme bestehen, begleitet von dauernden Angstsymptomen wie bei Panikstörung, erhöhter Schreckhaftigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und Einschlafstörungen wegen Besorgnis. Ein vorübergehendes Auftreten anderer Symptome während jeweils weniger Tage, besonders von Depressionen, schließt eine generalisierte Angststörung als Hauptdiagnose nicht aus [18].

Angst und depressive Störung, gemischt (F41.2)

Diese Diagnose kann gestellt werden, wenn Angst und Depression in leichter oder mittlerer Ausprägung vorhanden sind ohne Vorherrschen des einen oder anderen. Dabei kommt es zum zumindest vorübergehenden Auftreten von vegetativen Symptomen und die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer Angststörung oder einer depressiven Episode. Diese Kategorie soll nicht verwendet werden, wenn es sich nur um Besorgnis oder übertriebene Bedenken ohne vegetative Symptome handelt.

■ Phobische Störungen: Gerichtete Angststörungen (F40)

Agoraphobie (F40.0)

Das klinische Bild der Agoraphobie wird dominiert durch die Furcht vor oder die Vermeidung von Menschenmengen, öffentlichen Plätzen oder Reisen mit weiter Entfernung von Zuhause, dabei treten Angstsymptome auf. Eine Agoraphobie kann ohne (F40.00) oder mit Panikstörung (F40.01) auftreten, wobei die erste Variante im DSM-V nicht mehr aufgenommen werden dürfte, weil meist zumindest vereinzelte Panikattacken oder Angstzustände gefunden werden können.

Sozialphobie (F40.1)

Eine Sozialphobie wird dann diagnostiziert, wenn die Angst oder Vermeidung, im Zentrum der Aufmerksamkeit zu stehen oder von Situationen, in denen die Angst besteht, sich peinlich oder beschämend zu verhalten, zur sozialen Funktionsbeeinträchtigung führt. Diese Ängste treten in sozialen Situa-

tionen auf, wie essen und sprechen in der Öffentlichkeit, Begegnung von Bekannten in der Öffentlichkeit, Hinzukommen oder Teilnahme an kleinen Gruppen, wie z. B. Partys, Treffen oder in Klassenräumen. Typische Angstsymptome bei Sozialphobie sind Erröten oder Zittern, Angst zu erbrechen, Miktions- oder Defäkationsdrang bzw. Angst davor. Es können 2 Typen der Sozialphobie unterschieden werden:

1. Generalisierte Sozialphobie: Die Angst umfasst alle sozialen Situationen.
2. Nicht-generalisierte Sozialphobie: Die Angst tritt nur in bestimmten sozialen Situation auf (z. B. Sprechen in der Öffentlichkeit).

Die generalisierte Sozialphobie weist einen früheren Beginn auf und führt entsprechend auch oft aufgrund des Vermeidungsverhaltens zu einem sozialen Kompetenzdefizit.

Spezifische (isolierte) Phobien (F40.2)

Um die Diagnose einer spezifischen Phobie stellen zu können, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Die psychischen oder vegetativen Symptome müssen primäre Manifestationen der Angst sein und nicht auf anderen Symptomen, wie Wahn oder Zwangsgedanken, beruhen.
2. Die Angst muss auf die Anwesenheit eines bestimmten phobischen Objekts oder auf eine bestimmte Situation begrenzt sein.
3. Die phobische Situation wird – wann immer möglich – vermieden.

Die spezifischen Phobien können in 4 Subtypen gegliedert werden: (1) Tier-Typ, (2) situativer Typ, (3) Naturgewalten-Typ und (4) Blut-Injektion-Verletzungs-Typ.

Ätiologische Erklärungsmodelle für die Phobien reichen von Erlebnissen in der Lerngeschichte (z. B. Hundeattacke, negative Erfahrung mit öffentlicher Ansprache) über genetische Einflüsse bis hin zur evolutionären Hypothese der „preparedness“ (Schlangenangst, Spinnenangst vs. keine Angst bei Steckdosen, Blumen etc.).

Kommt es bei den meisten Angstreaktionen zu einer Aktivierung des Sympathikus, so kommt der Blut-Spritzen-Phobie eine Sonderrolle zu. Hier kommt es zur Aktivierung phlogogenetisch „alter“ vagaler Efferenzen und damit zu einer Aktivierung des Parasympathikus. Die Folge ist eine hypotone Reaktion mit Kollapsneigung. Diese Form der Phobie weist eine hohe familiäre Häufung auf mit autonomer Dysregulation auch ohne Blut-Spritzen-Stimulus [21].

Organische Angststörung (F06.4)

Die organische Angststörung ist charakterisiert durch die wesentlichen deskriptiven Merkmale einer generalisierten Angststörung (F41.1), einer Panikstörung (F41.0) oder einer Kombination von beiden, jedoch tritt sie infolge einer organischen Störung auf. Hier können symptomatische Angststörungen bei Schilddrüsendysfunktionen oder Angststörungen infolge von zentralnervösen Störungen kodiert werden. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass leichte Hirnverletzungen nur kleine bis unbedeutende Auswirkungen auf das Berichten emotionaler Symptome (Angst, Depression) haben und daher nicht generell als Ursache für eine organische Angststörung herangezogen werden können [22].



Abbildung 3: Teufelskreis der Panikattacke

■ Belastungsstörungen und Anpassungsstörungen (F43)

Wie eingangs erwähnt unterscheiden sich Belastungs- und Anpassungsstörungen von den übrigen Angststörungen nicht nur aufgrund der Symptomatik, sondern auch durch die Angabe von kausalen Faktoren: ein außergewöhnlich belastendes Lebensereignis oder eine besondere Veränderung im Leben. Das belastende Ereignis oder die andauernden unangenehmen Umstände sind primäre und ausschlaggebende Kausalfaktoren und die Störung wäre ohne ihre Einwirkung nicht entstanden.

Akute Belastungsreaktion (F43.0)

Eine vorübergehende Störung, die sich bei einem psychisch nicht erkrankten Menschen als Reaktion auf eine außergewöhnliche physische oder psychische Belastung entwickelt, und die im Allgemeinen innerhalb von Stunden oder Tagen abklingt. Neben anderen Symptomen treten zumeist Angstsymptome wie bei Panikattacken oder generalisierter Angststörung auf. Eine dissoziative Amnesie kann zusätzlich auftreten.

Posttraumatische Belastungsstörung (F43.1)

Die posttraumatische Belastungsstörung entsteht als eine verzögerte oder protrahierte Reaktion auf ein belastendes Ereignis von außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophenartigem Ausmaß, die bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde. Meist treten Angstsymptome wie bei Panikstörung oder generalisierter Angststörung mit Vigilanzsteigerung, einer übermäßigen Schreckhaftigkeit und Schlafstörung auf. Angst und Depression sind häufig mit den genannten Symptomen und Merkmalen assoziiert und Suizidgedanken sind nicht selten. Typische Merkmale sind das wiederholte Erleben des Traumas in sich aufdrängenden Erinnerungen (Nachhallerinnerungen, Flashbacks), Träumen oder Alpträumen, die vor dem Hintergrund eines andauernden Gefühls von Betäubtsein und emotionaler Stumpfheit auftreten. Ein anhaltendes Vermeidungsverhalten in Bezug auf traumaassoziierte Reize ist typisch. Dabei kann es um ein Vermeiden von Gedanken, Gefühlen oder Gesprächen in Bezug auf das Trauma oder ein Vermeiden von Aktivitäten, Orten oder Menschen, die Erinnerungen wachrufen, gehen. Der Beginn folgt dem Trauma unter Umständen mit einer Latenz, die wenige Wochen bis Monate dauern kann. Der Verlauf ist wechselhaft, in der Mehrzahl der Fälle kann jedoch eine Heilung erwartet werden. In wenigen Fällen nimmt die Störung über viele Jahre einen chronischen Verlauf und geht dann unter Umständen in eine andauernde posttraumatische Persönlichkeitsänderung (F62.0) über [18].

Anpassungsstörungen (F43.2)

Bei den Anpassungsstörungen handelt es sich um Zustände von subjektiver Bedrängnis und emotionaler Beeinträchtigung, die im Allgemeinen soziale Funktionen und Leistungen behindern und während des Anpassungsprozesses nach einer entscheidenden Lebensveränderung oder nach belastenden Lebensereignissen auftreten. Die Anzeichen sind unterschiedlich und umfassen Angst oder depressive Stimmung (oder eine Mischung von beiden) [18].

■ Prävention und Therapie der Angststörungen

Cuijpers et al. [23] führten eine Analyse der Literatur zum Thema Prävention von psychischen Störungen durch. Präventive Maßnahmen reichen von Informationsmaterialien (z. B. Aufklärungsbroschüren für Kinder oder Eltern) bis zu psychoedukativen/psychotherapeutischen Präventionsprogrammen für Kinder und Jugendliche mit Ängsten unter Einbeziehung der Eltern. Präventive Interventionen ergaben eine Reduktion des relativen Risikos (RR) auf 0,73 (95 %-CI: 0,56–0,95) für psychische Störungen insgesamt. Das Risiko einer posttraumatischen Belastungsstörung wurde allerdings durch „debriefing“ etwas erhöht, aber nicht signifikant (RR = 1,33), was auf eine mögliche schädliche Wirkung hindeuten könnte. Prävention von psychischen Störungen scheint möglich und kann ein wichtiger Weg zur Reduzierung dieser Störungen darstellen, allerdings erscheint Begleitforschung besonders wichtig zu sein, um nicht gegenteilige Effekte zu induzieren.

■ Therapie der Angststörungen

Für eine ausführliche Darstellung sei auf die entsprechenden Beiträge des vorliegenden Themenschwerpunkts verwiesen. Hier soll nur zusammenfassend erwähnt werden, dass psychopharmakologische Behandlung, kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlung und die Kombination beider Behandlungsformen alle zu einer wesentlichen Verbesserung von Angststörungen führen können. Die kombinierte pharmakologische und psychologische Behandlung ist gemäß aktueller Studienlage nur bei Patienten mit einer Panikstörung einer Monotherapie überlegen. Für die Sozialphobie gibt es nur tendenzielle Hinweise für die Überlegenheit einer kombinierten Behandlung. Aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage können für die generalisierte Angststörung in Bezug auf die Kombinationsbehandlung noch keine ausreichenden Schlüsse gezogen werden [24]. Einer aktuellen Metaanalyse von Tolin [25] zufolge ist die kognitive Verhaltenstherapie die Psychotherapie der Wahl für Angststörungen. Die Kombination von Exposition, Entspannungs- und Atemtraining ist bei der Behandlung der Panikstörung mit positivem Erfolg assoziiert. Weitere Faktoren, die zu einem besseren Therapieoutcome führen, sind die Einbeziehung von Hausaufgaben während der Intervention und ein Follow-up-Programm nach der Therapie. Wenn keine komorbiden Störungen dazukommen und die Störung nur kurze Zeit besteht, ist mit einem besonders guten Therapieansprechen zu rechnen [26]. Bei der Pharmakotherapie der generalisierten Angststörung sind folgende Effektstärken zu erwarten: Pregabalin 0,50, Antihistaminika 0,45, SNRI 0,42, Benzodiazepine 0,38, SSRI 0,36 und für Buspiron 0,17 [27]. Die traumafokussierte kognitive Verhaltenstherapie, Stressmanagement und EMDR („eye movement desensitisation and reprocessing“) sind anderen psychosozialen Therapieformen bei PTBS überlegen, wobei traumafokussierte kognitive Verhaltenstherapie und EMDR noch besser als Stressmanagement abschneiden dürften [28]. Für die PTBS dürften SSRI die Pharmakotherapie der Wahl darstellen [29].

■ Zusammenfassung

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen. Neben biologischen Faktoren sind auch psychologi-

sche und soziale Faktoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Angststörungen als ursächlich anzusehen. Die Einteilung der Angststörungen im ICD-10 ist eine pragmatische und hat logische Brüche, so werden die ätiologischen Gruppen „organische Angststörung“ und „belastungsinduzierte Störungen“ neben den symptomorientierten Gruppen „Panikstörung“ oder „Phobien“ definiert. In der Einteilung sind jedoch auch physiologische Grundmuster der Angst, „tonische“ vs. „phasische“ Angstreaktion, „generalisierte Angststörung“ und „Panikstörung“ zu erkennen. Die Prävention von Angststörungen erscheint wichtig und noch ausbaubar. An Therapieformen sind insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie, die Pharmakotherapie und/oder deren Kombination zu nennen. Abhängig von der Diagnose, Dauer der Störung und Komorbidität ist die geeignete Therapieform zu wählen und die Prognose zu stellen.

■ Relevanz für die Praxis

Aufgrund der Häufigkeit der Angststörungen ist es wichtig, über die Angststörungen Bescheid zu wissen. Im Zusammenhang mit dem „Fluchtreflex“ sind Ängste häufig mit körperlichen (vegetativen) Symptomen verbunden. Die Betroffenen präsentieren sich im medizinischen Setting deshalb oft mit körperlichen Symptomen und es kann lange dauern, bis die Diagnose einer Angststörung gestellt wird. Kenntnisse über pathophysiologische Grundlagen ermöglichen es, Krankheitsmodelle besser zu verstehen, sie können die Differenzialdiagnose erleichtern und somit die Therapieauswahl entsprechend der Indikation optimieren.

■ Interessenkonflikt

Der Autor hat eine rege Vortragstätigkeit und erhält in diesem Zusammenhang auch Vortragshonorare von Pharmafirmen.

Literatur:

- Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 357–76.
- Miltner WHR, Weiss T. Psychologische und psychobiologische Grundlagen der Verhaltensmedizin. In: Flor H, Birbaumer N, Hahlweg K (Hrsg). *Enzyklopädie der Psychologie, Serie II: Klinische Psychologie*. Bd. 3: Grundlagen der Verhaltensmedizin. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen, 1999; 29–173.
- Woon FL, Hedges DW. Amygdala volume in adults with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21: 5–12.
- Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1476–88.
- LeDoux JE. *Das Netz der Gefühle*. Hanser-Verlag, München, 1998.
- Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 897–931.
- Smith ME. Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic

- stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus* 2005; 15: 798–807.
- Karl A, Schaefer M, Malta LS, et al. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 1004–31.
- Woon FL, Sood S, Hedges DW. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1181–8.
- Berkowitz RL, Coplan JD, Reddy DP, et al. The human dimension: how the prefrontal cortex modulates the subcortical fear response. *Rev Neurosci* 2007; 18: 191–207.
- Akimova E, Lanzenberger R, Kasper S. The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 627–35.
- Gray JA. Framework for a taxonomy of psychiatric disorder. In: Van Goozen StHM, Van de Poll NE, Sergeant JA (eds). *Essays on Emotion Theory*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc. Publishers, Mahwah, NJ, USA, 1994; 29–60.
- Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 2000.

- Del-Ben CM, Graeff FG. Panic disorder: is the PAG involved? *Neural Plast* 2009; 2009: 108135.
- Alvarez RP, Chen G, Bodurka J, et al. Phasic and sustained fear in humans elicits distinct patterns of brain activity. *Neuroimage* 2011; 55: 389–400.
- Grillon C. Greater sustained anxiety but not phasic fear in women compared to men. *Emotion* 2008; 8: 410–3.
- Armfield JM. Cognitive vulnerability: A model of the etiology of fear. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 746–68.
- World Health Organisation. Tenth Revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): Mental and Behavioural Disorders (including disorders of psychological development). Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organisation, Geneva, 1991.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC, 1994.
- Cosci F, Knuts IJ, Abrams K, et al. Cigarette smoking and panic: a critical review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 606–15.
- Accurso V, Winnicki M, Shamsuzzaman AS, et al. Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. *Circulation* 2001; 104: 903–7.
- Panayiotou A, Jackson M, Crowe SF. A meta-analytic review of the emotional

- symptoms associated with mild traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010; 32: 463–73.
- Cuijpers P, Van Straten A, Smit F. Preventing the incidence of new cases of mental disorders: a meta-analytic review. *J Nerv Ment Dis* 2005; 193: 119–25.
- Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, et al. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 175–87.
- Tolin DF. Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies? A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 710–20.
- Sánchez-Meca J, Rosa-Alcázar AI, Marín-Martínez F, et al. Psychological treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 37–50.
- Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 864–72.
- Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD003388.
- Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD002795.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Martin Aigner

Geboren 1965. Medizinstudium an der Universität Wien. Ausbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Neurologie, Facharzt für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, verhaltenstherapeutische Ausrichtung. 2006 Habilitation an der Medizinischen Universität Wien. Leitung der Psychosomatik-Station, der verhaltensmedizinischen Schmerzzambulanz und der transkulturellen Ambulanz an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie.



Fotostudio Witke

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:
Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Michael Bach, Steyr
Univ.-Prof. Dr. Gerhard Lenz, Wien
Univ.-Prof. Dr. Gabriele Sachs, Wien

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „akademie der ärzte“ publiziert werden.

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter:

<http://www.meindfp.at>



Für Ihre Patienten mit
Bipolar-I-Störung



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


ABILIFY®
Aripiprazol

Fachkurzinformation siehe Seite 379

Heute für morgen behandeln

Prominente Menschen mit Angststörungen

B. Bandelow

Kurzfassung: In den Biographien prominenter Menschen wird häufig über Angsterkrankungen berichtet. Epidemiologische Untersuchungen bestätigen eine deutlich überzufällige Häufung von seelischen Störungen bei herausragenden Künstlern. Es scheint wahrscheinlich, dass Angststörungen, wie zum Beispiel die soziale Phobie, die Schaffenskraft eines Künstlers fördern. Auf der anderen Seite bevorzugt das Publikum Musik und

Werke von sensiblen, empfindsamen Persönlichkeiten.

Schlüsselwörter: Angst, Furcht, Prominente, Künstler

Abstract: Famous People Suffering from Anxiety Disorders. In the biographies of famous people, anxiety disorders are frequently reported. Epidemiological studies confirm the in-

creased incidence of psychiatric disorders in exceptional artists. It is likely that anxiety disorders, such as social anxiety disorder, may increase the creative power of an artist. On the other hand, the public prefers the music and artwork of sensitive personalities. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (4): 344–7.**

Key words: anxiety, fear, celebrity, famous, artist

■ Panik im Zoo

Der Engländer Charles Darwin, der Begründer der Evolutionstheorie, bekam mit 28 Jahren unerklärliche Anfälle mit Herzklopfen, Luftnot („air fatigues“), Zittern, Weinen, Todesangst, Magen-Darm-Beschwerden, Benommenheit („head swimming“) und Entfremdungserlebnissen („treading on air and vision“). Er hatte große Angst vor Menschenmengen, Festen, Reisen und vor dem Alleinsein. Heute würde man seine Krankheit als Panikstörung mit Agoraphobie etikettieren [1]. Wegen seiner eigenen Befürchtungen und Ängste machte sich Darwin einige Gedanken über die Entstehung pathologischer Furcht. Er litt nicht nur unter Panikattacken, sondern auch unter zahlreichen spezifischen Phobien. Darunter versteht man eine unrealistische oder übertriebene Furcht vor einzelnen Dingen oder Situationen, wie z. B. Hunden, Katzen, Spinnen, Dunkelheit, Gewitter oder tiefem Wasser. Darwin ging eines Tages in einen Zoo. Er näherte sich einem Terrarium, in dem sich eine Puffotter befand. Kaum richtete sich die Schlange auf, sprang er, obwohl das Reptil hinter einer Glasscheibe saß, „*ein oder zwei Yards mit erstaunlicher Geschwindigkeit zurück. Mein Wille und mein Verstand waren kraftlos gegen die Einbildung einer Gefahr, welche niemals direkt erfahren worden war*“.

Darwin hatte in diesem Moment eine bedeutsame Beobachtung gemacht: Bestimmte Phobien entstehen nicht durch Lernerfahrungen. In der Mitte des vorigen Jahrhunderts, also etwa 100 Jahre nach Darwin, lautete eine der herrschenden Theorien, dass der Mensch ohne Furcht geboren werde und praktisch alle Ängste durch negative Erfahrungen im Leben konditioniert werden. Gegen diese Theorie spricht, dass viele Menschen eine Phobie vor Tieren haben, die völlig ungefährlich sind, zum Beispiel vor in Deutschland heimischen Spinnen, die weder beißen noch stechen. Man kann also gar keine

schlechten Erfahrungen mit ihnen machen. Die Ursachen solcher Phobien liegen wahrscheinlich in unserer Höhlenmenschenzeit. Urzeitmenschen, die keine Angst vor gefährlichen Achtbeinern hatten, erlagen ihrem tödlichen Biss – so die Theorie. Diese Leute sind nicht unsere Vorfahren; wir sind die Nachkommen der Angsthasen, die diese Spinnenmonster mieden. Auf dem Erbweg haben wir die Spinnenfurcht übertragen bekommen. Angst vor gefährlichen Tieren wie Säbelzahn Tigern oder Schlangen zu haben, war damals ein Überlebensvorteil im Darwinschen Sinne. Was da vererbt wurde, ist allerdings nur ein sehr undeutliches, unscharfes Abbild eines Tigers oder eines Reptils, das in einem sehr primitiven Angstsystem in unserem Gehirn eingebrannt ist, dessen physikalische Speicherfähigkeit sehr beschränkt zu sein scheint. Dieses simple System kann noch nicht einmal unterscheiden, ob es sich bei dem Bild einer Raubkatze um einen Tiger oder um eine arglose Schmusekatze handelt. Heute sind diese Urängste zum Teil überflüssig geworden, aber nur dann, wenn man in unseren Breiten geboren wird und nicht etwa im spinnenreichen Australien. Manche Phobieobjekte sind heute noch gefährlich – wie etwa tiefes Wasser, steile Berge oder Gewitter. Phobien stellen eine übertriebene Form einer angeborenen Angst dar. Es wäre auch nicht im Sinne der Natur, wenn man die Furcht vor bestimmten riskanten Tieren erst nach einer schlechten Erfahrung entwickeln würde. Den bösen Fehler, eine grüne Viper zu unterschätzen, könnte man nämlich nur einmal im Leben machen, danach hätte ein Lernprozess keinen weiteren Sinn. Natürlich kann man durch schlechte Erfahrungen mit bedrohlichen Situationen einen gewissen Respekt vor Gefahren bekommen – dann handelt es sich aber definitionsgemäß nicht um eine Phobie, sondern um eine tatsächliche, begründete, nicht übertriebene Furcht. Die Darwinsche Beobachtung mit der Schlange konnte später im Tierversuch bestätigt werden: Im Zoo geborene Äffchen haben eine angeborene Schlangenphobie [2].

Wie Charles Darwin litten oder leiden auch andere Prominente unter Angsterkrankungen. Der amerikanische Schauspieler Dustin Hoffman unterbrach seine Schauspielkarriere wegen Panikattacken. Ebenso ließ sich die Schauspielerin Wynona Ryder wegen Angstanfällen in der Psychiatrie behandeln. Schriftsteller wie Bertolt Brecht, Samuel Beckett oder Franz Kafka hatten ebenso ein Problem mit der Angst und auch der geniale italienische Komponist Antonio Vivaldi wurde von

Eingelangt am 10. Februar 2011; angenommen am 15. April 2011; Pre-Publishing Online am 26. Juli 2011

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Göttingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Borwin Bandelow, Dipl.-Psych., Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Göttingen, D-37075 Göttingen, von-Siebold-Straße 5; E-Mail: Sekretariat.Bandelow@med.uni-goettingen.de

Panikattacken geplagt. Die eindrucklichsten künstlerischen Darstellungen der Angst stammen von dem norwegischen Maler Edvard Munch, der allerdings nicht nur unter Ängsten, sondern auch unter Depressionen, Psychosen und Alkoholabhängigkeit litt.

Natürlich ist es schwierig, bei verstorbenen Prominenten posthum eine psychiatrische Ferndiagnose zu stellen. Dennoch finden sich in der Literatur oft Selbstbeschreibungen, die detaillierte diagnostische Vermutungen zulassen, besonders, wenn sie in eindrucklicher Form von talentierten Autoren niedergelegt wurden. Johann Wolfgang von Goethe beschrieb bereits 1832, wie er sich selbst erfolgreich mit einer Konfrontationstherapie gegen seine Höhenphobie behandelte, indem er auf der Spitze des Straßburger Münsterturms ins Freie kletterte („Dergleichen Angst und Qual wiederholte sich so oft, bis der Eindruck mir ganz gleichgültig war“) [3]. Und Theodor Fontane schilderte in einem Brief sehr anschaulich, wie er anlässlich einer „Parsifal“-Aufführung bei den Bayreuther Festspielen von einer Panikattacke befallen wurde, als er sich zusammen mit 1500 Menschen in den Saal drängelte: „Noch drei Minuten, und du fällst ohnmächtig oder tot vom Sitz“ [4]. Hinterher beklagte er sich, dass er die Spielstätte gleich zu Beginn der Veranstaltung wegen seiner unerklärlichen Furcht verlassen musste, obwohl er insgesamt 100 Mark für Billets und Anreise investiert hatte – für 1889 eine stolze Summe [3].

Auch Sigmund Freud lieferte sehr anschauliche Beschreibungen von Panikattacken und Agoraphobie, denn er litt selbst darunter [5]. Er war sich aber nicht sicher, ob hinter seinen Symptomen nicht eine körperlich begründbare Krankheit steckte. Selbstkritisch merkte er an: „Es ist ja peinlich für einen Medicus, der sich alle Stunden des Tages mit dem Verständnis der Neurosen quält, nicht zu wissen, ob er an einer logischen oder an einer hypochondrischen Verstimmung leidet“ [5]. Diese Beobachtung war aufschlussreich. Wäre es möglich, einer Panikattacke mit Vernunft beizukommen, dürften ja Psychiater und Psychologen nicht unter Angst Anfällen leiden, und schon gar nicht Angstspezialisten wie Freud, denn sie wüssten ja die Symptome als harmlose physiologische Ausprägungen einer Kampf- oder Fluchtreaktion zu deuten, die nicht zum Tode führen kann. Da sich die Panikreaktion aber in primitiven, entwicklungsgeschichtlich früher entstandenen Hirnregionen abspielt, ist sie vom „Vernunftgehirn“ im präfrontalen Kortex nicht modifizierbar. Das erklärt, warum selbst Angstspezialisten nicht vor Panikattacken gefeit sind, wenn ihre Amygdala verrückt spielt.

Auch Freuds Psychoanalytiker-Kollege Alfred Adler hatte schon in jungen Jahren durch seine Panikattacken eine so ausgeprägte Angst vor dem Tod, dass er beschloss, Arzt zu werden, um sich im Notfall selbst kurieren zu können – was ihm auch nichts nützte, denn er brach mit 67 Jahren eines Tages nach einem Herzanfall tot auf der Straße zusammen.

■ Angst: Superbenzin für Erfolg

Robert Falcon Scott hätte niemand als ängstlich bezeichnet. Er leitete im Jahre 1912 eine Expedition zum Südpol. Am Ziel angekommen, musste er feststellen, dass der Norweger

Amundsen dort schon vor ihm gezeltet hatte. Auf dem Rückweg starben Scott und alle Teilnehmer seiner Expedition an Hunger – 11 Meilen vor dem nächsten Nahrungsmittelager. Der Arzt Edward Wilson, der Scott auf seinen Reisen begleitete und mit ihm starb, hatte über seinen Freund geschrieben: „Als er noch zu Hause war, fand er den sozialen Umgang so schwierig, dass er seinem Tagebuch anvertraute, dass er vor Festen Beruhigungsmittel einnahm, und einer seiner Biographen schrieb, dass es für ihn erheblich mehr Mut erforderte, vor einer Zuhörerschaft zu reden als eine Gletscherspalte zu überqueren“ [6].

Bei Scott scheint eine soziale Phobie vorgelegen zu haben. Bei dieser Angsterkrankung liegt eine Störung des Selbstwertgefühls vor, die oft ein Schlüssel für den eklatanten Zusammenhang zwischen Angst und Prominenz darstellt.

Die Sängerin Barbra Streisand litt unter einer solch schweren sozialen Phobie, dass sie 20 Jahre lang nicht mehr öffentlich auftrat, nachdem sie einmal bei einem Konzert im Central Park in New York ein paar Wörter eines Songs vergessen hatte. Der Schauspieler Sir Laurence Olivier wurde über 5 Jahre lang von einer ausgeprägten sozialen Phobie geplagt. Er wendete im Theater oft den Zuschauern den Rücken zu, da er große Angst vor ihren starrenden Blicken hatte und befürchtete, seinen Text zu vergessen.

Treten Angsterkrankungen bei talentierten Schriftstellern, Sängern, Schauspielern, Buchautoren oder Komponisten gehäuft auf? Beim Studium der Biographien prominenter Künstler fällt immer wieder auf, dass neben anderen psychischen Problemen auch häufig über starke Angstsymptome berichtet wird.

Ist es so, dass ein Leben als Prominenter anfälliger für Ängste macht? Eher scheint es umgekehrt zu sein: Ängstliche Leute werden schneller prominent. Angst ist der Motor, der perfektionistische Menschen zu Höchstleistungen anspornt. Angst gibt uns die unendliche Energie, die für Spitzenleistungen erforderlich ist. Berühmte Kulturschaffende haben oft Angst zu versagen. Sie können es nicht ertragen, nicht die Besten zu sein. Bei anderen Leuten gut anzukommen mindert ihre Angst; Kritik verstärkt sie dagegen. Also üben oder arbeiten sie beharrlicher und schaffen kreativere Musik oder phantasievollere Gemälde als andere Mitbewerber. Angst vor dem Versagen, vor dem Abgewertetwerden, vor der Mittelmäßigkeit treibt die Menschen auch dazu, anerkannte Schauspieler, Schriftsteller, Maler, Sportler, Politiker oder Wissenschaftler zu werden. Dahinter steckt die tief verwurzelte Angst vor dem Alleinsein, denn für soziale Ängste ist charakteristisch, dass man befürchtet, von allen verlassen zu werden, wenn man nicht ständig durch Höchstleistungen imponiert.

„Die Angst lähmt nicht nur“, so der dänische Philosoph Søren Kierkegaard, „sondern enthält die unendliche Möglichkeit des Könnens, die den Motor menschlicher Entwicklung bildet“ [7]. Angst ist nicht nur ein Hemmnis, sondern auch eine Herausforderung, eine Chance. Angst kann die treibende Kraft sein, die uns zu schöpferischem Handeln anregt, zu herausragenden Leistungen anstachelt und unsere Phantasie und Kreativität steigert.

Angsterkrankungen beeinträchtigen zwar die Lebensqualität der Betroffenen schwer, aber sie behindern ihre Schaffenskraft nicht in der Form, dass sie nicht dazu fähig wären, Bücher zu schreiben, Bilder zu malen oder Symphonien zu komponieren. Ganz im Gegenteil: Die Angst liefert die große Kraft, die notwendig ist, sich im extremen Konkurrenzkampf der Kulturschaffenden ganz nach vorne zu bringen. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts fanden der amerikanische Psychologe Robert M. Yerkes und sein Student John D. Dodson heraus, dass ein Zuviel an Angst bestimmte Leistungen verschlechtert, während mittelgradige Angst die Menschen zu Bestleistungen antreiben kann.

Angst kann Menschen auch im Sport zu Extremleistungen führen. Berichte über das Privatleben von Sportlern zeigen, dass sie häufig unter ausgeprägten Ängsten leiden. Warum nehmen Eiskunstläufer, Radfahrer oder Zehnkämpfer unglaubliche Strapazen auf sich, um an Medaillen zu kommen? Warum riskieren sie ihre Gesundheit mit Dopingmitteln? Unter anderem vielleicht, weil sie von übermäßigem Ehrgeiz, aber auch von Versagensängsten gesteuert sind.

Eine weitere Gruppe von Prominenten, die häufig unter Ängsten leidet, sind mächtige Politiker. Julius Caesar und Napoleon hatten eine schwere Katzenphobie. Der amerikanische Präsident Abraham Lincoln litt unter Platzangst und der Furcht, krank oder verrückt zu werden. Aber das sind nur Begleiterscheinungen der tief verwurzelten Angst der Politiker, nicht der anerkannteste Staatsmann ihrer Zeit zu sein. Mit Künstlern und Sportlern haben die politischen Prominenten den übersteigerten Ehrgeiz gemein, der letztlich dafür sorgt, dass sie alle anderen Mitbewerber im knallharten Politikgeschäft überflügeln. Die unglaubliche Entschlossenheit, Ausdauer, Tatkraft und Beharrlichkeit, die es erfordert, ein erfolgreicher Machtpolitiker zu werden, kann am besten durch eine dahinterstehende Angst erklärt werden.

■ Selbsttherapie

Es gibt noch einen anderen Grund, warum Menschen mit Angst die besseren Künstler werden: Wer häufig unter Angst leidet, kann diese Emotionen bekämpfen, indem er bis zur Erschöpfung Musik komponiert, Kunstwerke malt oder Bücher schreibt. Daher sind kreative Menschen, die unter Ängsten leiden, oft gefühlvoller, emotionaler und leidenschaftlicher als andere. Sie schaffen es, ihre tiefen Gefühle, die aus der Angst geboren sind, in ihre Musik und in ihre Bilder zu übertragen, sodass sich ihre Emotionen auf den Hörer oder Betrachter übertragen.

■ Genie und Wahnsinn

Bereits Aristoteles wies auf die Neigung großer Künstler und Poeten zur Melancholie hin („*Es gibt kein großes Genie ohne ein Quentchen Verrücktheit*“) [8]. Natürlich gibt es unzählige Künstler, die vollkommen frei von irgendwelchen psychischen Störungen sind. Dennoch zeigen epidemiologische Untersuchungen exorbitant erhöhte Prävalenzraten psychischer Erkrankungen bei weltbekannten Kuntschaffenden.

In Verbindung mit Genies von „Wahn“-Sinn zu reden trifft allerdings in der Regel nicht den Kern der Sache. Krankheiten, die mit Wahn einhergehen, also beispielsweise eine Schizophrenie, findet man kaum bei berühmten Künstlern. So wurde bei Vincent van Gogh, Friedrich Hölderlin, Isaac Newton und bei dem Mathematiker und Nobelpreisträger John Forbes Nash nachträglich das Vorliegen einer Schizophrenie diskutiert. In der Regel verlaufen schizophrene Erkrankungen aber so schwer, dass die künstlerische Schaffenskraft schon nach einigen Jahren der Erkrankung massiv eingeschränkt ist. Nancy Andreasen, Psychiatrieprofessorin an der Universität von Iowa, untersuchte 1987 30 bekannte Schriftsteller, unter ihnen Philip Roth, Kurt Vonnegut und John Irving, und verglich sie mit einer identischen Anzahl Zahl vergleichbarer Kontrollpersonen ohne schriftstellerische Ambitionen. Sie beobachtete kein vermehrtes Auftreten von Schizophrenie. Am häufigsten fand sie bei den Schriftstellern Depressionen oder manisch-depressive Erkrankungen [9].

Spannend wird es, wenn wir analysieren, welche Art von Kunst mit welcher seelischen Krankheit am häufigsten assoziiert ist. Es gibt nämlich durchaus Unterschiede zwischen Autoren, Musikern, Schauspielern, Malern und den Vertretern anderer Genres. Der amerikanische Psychiater Arnold M. Ludwig wertete > 1000 Biographien von prominenten Kuntschaffenden jeder Provenienz auf Hinweise für psychische Krankheiten aus [10]. So fand er heraus, dass Performance-Künstler, wie Musik-Entertainer oder Schauspieler, ganz weit vorne liegen, was psychiatrische Probleme angeht. Die Musiker hatten am häufigsten Alkohol- und Drogenprobleme; aber auch Depressionen, Suizidalität, sexuelle Störungen und Spielsucht wurden häufig beobachtet. Die Bühnendarsteller zeigten ein ganz ähnliches Muster, zusätzlich litten sie verstärkt unter Manien. Schriftsteller, vor allem Poeten und Belletristikauf Autoren, hatten am häufigsten von allen Künstlern Depressionen und wurden dazu von Alkoholabhängigkeit, Suizidalität, Manien, Angsterkrankungen und Psychosen geplagt. Unter Komponisten und Malern traten vermehrt Depressionen und gelegentlich Alkoholprobleme auf.

Aber bei den Berühmtesten der Berühmten scheinen Persönlichkeitsstörungen wie Borderline-Störungen eine herausragende Rolle zu spielen, wie sich bei einer Studie über die Megastars der Rock- und Popmusik zeigte [11]. Ebenso beobachtete der britische Psychiater Felix Post bei 1/3 der von ihm analysierten Dichter und Romanautoren Persönlichkeitsstörungen [12].

■ Das Über-Ich ist in Alkohol löslich

Wo Angst herrscht, sind Suchtmittel oft nicht weit. Wenn Künstler Drogen nehmen oder Alkoholiker werden, wird oft behauptet, dass dies eine Folge ihres Umgangs sei, weil eben „in der Szene“ die Suchtmittel frei verfügbar sind. Oder dass sie mit dem Erfolg nicht fertig geworden sind. Das trifft aber nicht den Kern der Sache. Liest man beispielsweise die Biographien von herausragenden Musikern, so hatten diese ihre seelischen Probleme oft schon, bevor sie überhaupt das erste Mal ein Musikstudio betreten hatten. Es gibt einen gemeinsamen Grund, warum man Musiker und zugleich süchtig wird: Angst. Die Angst hat viele berühmte Musiker dazu getrieben,

die besten Gitarristen, Sänger, Pianisten oder Schlagzeuger zu werden. Gleichzeitig verführte sie aber auch diese Menschen dazu, Alkohol oder Drogen zu nehmen. Jimi Hendrix, Elvis Presley und Janis Joplin sind Beispiele dafür. Alle 3 starben an einer Überdosis von Drogen, Medikamenten und Alkohol. Nicht, weil sie Suizid begehen wollten, sondern weil sie versucht hatten, möglichst viele Suchtstoffe auf einmal zu nehmen, um ihre unerträglichen Ängste zu bekämpfen. Oft waren es aber nicht Angsterkrankungen, sondern Angstsyndrome im Rahmen von Borderline-Persönlichkeitsstörungen, die die herausragenden Künstler zu den Drogen greifen ließen [11].

Aber auch Schriftsteller wie Georg Trakl, Klaus Mann, William Burroughs und T. C. Boyle konsumierten harte Drogen wie Heroin und Kokain. Ihre Kollegen Herman Melville, Jack London, Erich Kästner, Dylan Thomas, O. Henry, Truman Capote und Jack Kerouac waren dem Alkohol verfallen. Von allen 7 amerikanischen Schriftstellern, die einen Nobelpreis für Literatur erhalten hatten, tranken 5 exzessiv Alkohol: Sinclair Lewis, Eugene O'Neill, William Faulkner, John Steinbeck und Ernest Hemingway. Die überzufällige Assoziation zwischen schriftstellerischer Kreativität und Alkoholkonsum wurde auch wissenschaftlich nachgewiesen. Von den Autoren in der erwähnten Untersuchung von Andreasen hatten 30 % ein Alkoholproblem, bei den Kontrollpersonen nur 7 % [9].

Besonders dramatisch zeigt sich der Zusammenhang zwischen Berühmtheit und Suchterkrankungen bei einer Untersuchung von 1064 der berühmtesten Rock- und Popstars, von denen 100 bereits verstorben waren [13]. Haupttodesursache war die Überdosierung mit Drogen; an zweiter Stelle lagen Autounfälle, wobei zu einem Großteil auch hier Alkohol und Drogen im Spiel waren. Das Durchschnittsalter beim Tod betrug 35 Jahre. Popstars haben also eine massiv kürzere Lebenserwartung.

■ Faszinosum Seelenqual

Zur Berühmtheit der Menschen mit Ängsten trägt aber auch bei, dass wir, das Publikum, neurotische Charaktere oft faszinierend finden, denn sie können in ihren Liedern, Büchern oder Bildern vielleicht stärkere Emotionen transportieren als dies seelisch ausgeglichenen Menschen möglich ist. Keiner

kann tiefen Schmerz, Kummer, Trauer, Leid, Hass und Wut ergreifender und authentischer ausdrücken als Menschen, die selbst ständig unter Seelenqualen leiden.

Auch wenn das Leben der prominenten Angstpatienten nicht immer einfach verlief, so haben sie uns oft bedeutende Kunstwerke geschenkt. Ohne sie wäre die Welt ärmer.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Barloon T.J., Noyes R. Jr. Charles Darwin and panic disorders. JAMA 1997; 277: 138–41.
2. Mineka S., Ohman A. Phobias and preparedness: the selective, automatic, and encapsulated nature of fear. Biol Psychiatry 2002; 52: 927–37.
3. Bandelow B. Das Angstbuch. 9. Aufl. Rowohlt, Reinbek, 2004.
4. Fontane T. Brief an Karl Zöllner (1889). In: Theodor Fontane, Von Dreißig bis Achtzig. dtv, München, 1975.
5. Jones E. Das Leben und Werk von Sigmund Freud. Bd. 1. Huber, Bern, 1960.
6. Wheeler S. Terra incognita. Random House, New York, 1996.
7. Kierkegaard S. Der Begriff Angst. Felix-Myner-Verlag, Hamburg, 1984.
8. Aristoteles. Metaphysik. Rowohlt, Reinbek, 1994.
9. Andreasen N.C. Creativity and mental illness: prevalence rates in writers and their first-degree relatives. Am J Psychiatry 1987; 144: 1288–92.
10. Ludwig A.M. Creative achievement and psychopathology: comparison among professions. Am J Psychotherapy 1992; 46: 330–56.
11. Bandelow B. Celebrities – vom schwierigen Glück, berühmt zu sein. 2. Aufl. Rowohlt, Reinbek, 2006.
12. Post F. Verbal creativity, depression and alcoholism. An investigation of one hundred American and British writers. Br J Psychiatry 1996; 168: 545–55.
13. Bellis M.A., Hennell T., Lushey C., et al. Elvis to Eminem: quantifying the price of fame through early mortality of European and North American rock and pop stars. J Epidemiol Community Health 2007; 61: 896–901.

Prof. Dr. Borwin Bandelow

Geboren 1951. Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Diplompsychologe und Psychotherapeut. Studium der Medizin an den Universitäten Göttingen und Tübingen sowie der Psychologie in Göttingen. Professor für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Göttingen, international anerkannter Experte für Angsterkrankungen. Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und Leiter einer Spezialabteilung für Patienten mit Angststörungen.



Psychotherapie der Angststörungen

S. Doering



Kurzfassung: Die Psychotherapie stellt eine wirksame Behandlung für alle Angststörungen dar. Die Kombination mit einer (antidepressiven) Pharmakotherapie dürfte oft sinnvoll sein, ist jedoch nur bei der Panikstörung empirisch untermauert. Bei allen Angststörungen sind verhaltenstherapeutische Ansätze am besten in ihrer Wirksamkeit belegt. Inzwischen sind – außer für die spezifischen Phobien – auch psychodynamische Ansätze manualisiert und empirisch evaluiert. Entspannungsverfahren werden bei der sozialen Phobie und der Panikstörung empfohlen und sind oft Bestandteil umfassender Behandlungsprogramme. Komorbide Störungen – insbesondere Persönlichkeitsstörungen – verschlechtern den Outcome der Angstbehandlung. Für die Zu-

kunft sind weitere Untersuchungen zur langfristigen Wirksamkeit der Psychotherapie sowie zur Behandlung von Angstpatienten mit komorbiden Störungen notwendig.

Schlüsselwörter: spezifische Phobie, soziale Phobie, Panikstörung, generalisierte Angststörung, Review

Abstract: Psychotherapy of Anxiety Disorders. Psychotherapy represents an efficacious treatment of anxiety disorders. A combination with antidepressants might be reasonable but is empirically validated only in panic disorder. In all anxiety disorders, the best empirical support ex-

ists for behavioral therapies. However, psychodynamic treatments have been manualized and validated as well, except for specific phobias. Applied relaxation is recommended in social phobia and panic disorder and is frequently part of comprehensive treatment programs. Comorbid disorders – particularly personality disorders – impair treatment outcome in anxiety disorders. Future studies should address long-term outcome and psychotherapy of patients with comorbid disorders. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (4): 348–53.**

Key words: specific phobia, social phobia, panic disorder, generalized anxiety disorder, review

■ Einleitung

Bei der Behandlung von Angststörungen stellt die Psychotherapie seit jeher einen wichtigen Baustein dar. Aufgrund der hohen Prävalenzzahlen, der meist ausgeprägten Ich-Dystonizität und des oft hohen Leidensdrucks stellen die betroffenen Patienten einen beträchtlichen Anteil der Inanspruchnahme-Klientel psychotherapeutischer und psychiatrischer Praxen und Kliniken dar.

Es ist davon auszugehen, dass Therapeuten aller „Schulen“ Angstpatienten unspezifisch mit ihrer jeweiligen Methode behandeln. Seit Sigmund Freud 1919 postulierte, dass „*die verschiedenen Krankheitsformen, die wir behandeln, nicht durch die nämliche Technik behandelt werden können*“ [1], ist eine Vielzahl von störungsspezifischen Behandlungsansätzen entwickelt, manualisiert und empirisch überprüft worden. Alle Ergebnisse der Psychotherapieforschung deuten darauf hin, dass eine spezielle störungsspezifische Qualifikation der Therapeuten zu besseren Resultaten führt als eine unspezifische Behandlung. Interessanterweise führen inzwischen immer häufiger die spezialisierten Ansätze verschiedener Therapieschulen zu ähnlichen Vorgehensweisen bei spezifischen Erkrankungen (trotz weiter bestehender wesentlicher Unterschiede im Detail). Im Hinblick auf die Angststörungen, insbesondere die mit Vermeidungsverhalten einhergehenden Phobien, stellt die Konfrontation mit dem angstausslösenden Reiz eine Art kleinsten gemeinsamen Nenner dar. Dieser wurde nicht etwa erst durch die Behavioristen formuliert, sondern bereits 1919 von Freud [1]: „*Bei diesen letzteren [= den Phobikern zweiten Grades] hat man nur dann Erfolg, wenn man sie durch den Einfluss der Analyse bewegen kann, sich wieder wie*

Phobiker ersten Grades zu benehmen, also auf die Straße zu gehen und während dieses Versuches mit der Angst zu kämpfen. Man bringt es also zunächst dahin, die Phobie so weit zu ermäßigen, und erst wenn dies durch die Forderung des Arztes erreicht ist, wird der Kranke jener Einfälle und Erinnerungen habhaft, welche die Lösung der Phobie ermöglichen“ (Freud unterschied an dieser Stelle zwischen Agoraphobikern ersten Grades, die trotz ihrer Ängste auf die Straße gehen, und solchen zweiten Grades, die ein Vermeidungsverhalten zeigen).

In diesem Beitrag werden psychotherapeutische Behandlungsansätze dargestellt, die spezifisch zur Behandlung der Angststörungen entwickelt und empirisch überprüft wurden. Dabei wird der Einteilung der Angststörungen in 3 Gruppen – wie sie auch in der ICD-10 [2] zu finden ist – gefolgt: den Phobien einschließlich der sozialen Phobie, der Panikstörung sowie der generalisierten Angststörung. Aus pragmatischen Gründen wird im Sinne des DSM-IV [3] die Agoraphobie zusammen mit der Panikstörung abgehandelt, da diese klinisch oft vergesellschaftet sind, und da die meisten Behandlungsansätze auf beide gemeinsam zielen.

Interessierten Lesern werden in den jeweiligen Abschnitten Hinweise auf Therapiemanuale gegeben, die in deutscher Sprache erhältlich sind.

■ Phobien (ICD-10: F40)

Spezifische Phobien (ICD-10: F40.2)

Systematische Desensibilisierung

Die systematische Desensibilisierung stellt einen der frühesten verhaltenstherapeutischen Ansätze in der Angstbehandlung dar. Sie wurde bereits in den 1950er-Jahren von Joseph Wolpe entwickelt [4]. Dabei erlernt der Patient zunächst ein Entspannungsverfahren, z. B. die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson [5], bevor eine so genannte Angstliste erstellt wird, die eine Hierarchie angstausslösender Situationen von wenig ängstigenden bis zu am stärksten ängstigenden enthält. Diese werden in der Behandlung abgearbeitet, wobei der Patient sich entspannt, dann der am wenigsten ängstigen-

Eingelangt am 8. März 2011; angenommen nach Revision am 9. Juni 2011;
Pre-Publishing Online am 28. September 2011

Aus der Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Doering, Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: stephan.doering@meduniwien.ac.at

de Stimulus dargeboten wird und der Patient sich erneut entspannen soll. Sobald keine Angstgefühle mehr auftreten, wird der nächste Stimulus präsentiert. Zwischendurch werden die Erfahrungen bei der Beschäftigung mit den ängstigenden Stimuli besprochen. Typischerweise erfolgt die Beschäftigung mit den angstausslösenden Reizen in der Vorstellung (*in sensu*) und nicht in der Realität (*in vivo*). Wird auf das Entspannungsverfahren verzichtet, so spricht man von einer Expositionsbehandlung *in sensu* oder „imaginal exposure“.

Die empirische Überprüfung dieser Methoden hat gezeigt, dass sie in der Behandlung spezifischer Phobien nur mäßige Effekte zeigt. In ihrer Metaanalyse berichten Choy et al. [6] von 6 kontrollierten Studien, in denen die systematische Desensibilisierung zwar zu einer subjektiven Angstreduktion, jedoch nicht immer zu einer Reduktion des Vermeidungsverhaltens geführt hat. Hierzu ist die Expositionsbehandlung *in vivo* sehr viel besser geeignet.

Reizkonfrontation *in vivo*

Bei der Reizkonfrontation *in vivo* werden die Patienten direkt mit der angstausslösenden Situation bzw. dem Objekt in der Realität konfrontiert. Nach einer kognitiven Vorbereitung setzt sich der Patient in Begleitung des Therapeuten kontrolliert und schrittweise der entsprechenden Situation aus und macht dabei die Erfahrung, dass er die Angst beherrschen kann und befürchtete Katastrophen nicht eintreten. Die Behandlungen z. B. von Tierphobien, Klaustrophobie oder Höhenphobien benötigen in der Regel nur wenige Stunden. Ein sogar nur 1-stündiges Vorgehen wurde von Öst [7] beschrieben und evaluiert. Bei der Blut-, Spritzen- und Verletzungsphobie wird die Konfrontation *in vivo* mit der Methode der angewandten Anspannung [8] kombiniert. Eine gute und pragmatische Darstellung der Reizkonfrontationsmethoden liefert Hamm [9] in seinem deutschsprachigen Therapiemanual.

Die *In-vivo*-Exposition stellt die mit Abstand erfolgreichste Behandlung der spezifischen Phobien dar. Übereinstimmend wurde in 2 rezenten Metaanalysen die Überlegenheit dieser Methode im Vergleich zu allen Kontrollbedingungen berichtet [6, 10]. Wolitzky-Taylor et al. [10] ermittelten für die Reizkonfrontation *in vivo* aus 20 Studien im Vergleich zu Wartelisten- oder unbehandelten Kontrollgruppen eine mittlere Effektstärke von $d = 1,03$ ($p < 0,001$). Positive Langzeiteffekte über 6–14 Monate wurden berichtet [6].

Reizkonfrontation in virtueller Realität

Neuerdings werden bei spezifischen Phobien Expositionsbehandlungen in virtueller Realität durchgeführt. Ein typischer Anwendungsbereich ist die Flugangst, da hier aus ökonomischen und pragmatischen Gründen eine Reizkonfrontation *in vivo* nur schwer möglich ist. Computersimulationen oder die Erzeugung einer virtuellen Realität in einem Simulator werden aber auch bei anderen spezifischen Phobien erfolgreich eingesetzt. In einer Metaanalyse [11] fanden sich für diese Methode Effektstärken zwischen $d = 0,92$ (Spinnenphobie) und $d = 1,59$ (Flugphobie).

Kognitive Therapie

Die kognitive Therapie zielt auf die Veränderung der dysfunktionalen bzw. irrationalen Gedanken, die aus verhaltens-

therapeutischer Sicht eine wesentliche Grundlage der Phobien darstellen. In mehreren Studien hat sich die kognitive Therapie als wirksam in der Phobiebehandlung erwiesen, wobei nicht selten eine Kombination mit einer *In-vivo*-Exposition erfolgte. In ihrer Metaanalyse kommen Choy et al. [6] zu dem Schluss, dass die kognitive Therapie eine Alternative zur *In-vivo*-Exposition bei der Klaustrophobie darstellt, bei anderen Phobien jedoch wenig zum Effekt der Reizkonfrontation *in vivo* hinzufügt.

Psychodynamische Therapie

In einer Untersuchung aus den 1980er-Jahren [12] wurde eine psychodynamisch orientierte supportive Psychotherapie über 26 Sitzungen mit einer Verhaltenstherapie verglichen, die unter anderem auch eine *In-vivo*-Exposition enthielt. Es zeigte sich, dass die supportive Therapie genauso wirksam war wie die Verhaltenstherapie. Eine Follow-up-Untersuchung nach 10–16 Jahren ergab eine relativ hohe Rückfallrate, jedoch weiterhin keine Gruppenunterschiede [13].

Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)

Eine interessante neue Entwicklung stellt die EMDR-Behandlung von Phobien dar. Diese wird derzeit insbesondere bei Patienten mit Zahnbehandlungsphobie erprobt. Es ist bekannt, dass zwischen 67 % und 87 % der Betroffenen ein traumatisches Erlebnis bei einer früheren Zahnbehandlung als Ursache für ihre Angst angeben [14, 15]. Zahnbehandlungsphobiker weisen entsprechend häufig milde Formen einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) auf oder zeigen zumindest einzelne Symptome einer PTBS [15]. Durch die Exposition *in vivo* könnte die traumatische Erinnerung aktiviert und die Angst nicht reduziert, sondern im Gegenteil sogar verstärkt werden [16, 17]. Aus diesem Grund lässt sich vermuten, dass bei traumabasierten Phobien zunächst eine Verarbeitung der traumatischen Erinnerung erfolgen muss, damit eine Exposition mit der Angstsituation erfolgreich sein kann [17]. De Jongh et al. [18] publizierten 4 Einzelfälle, die erfolgreich mit EMDR behandelt wurden. Bisping [19] berichtete jüngst von einer kontrollierten Studie an 24 Zahnbehandlungsphobikern, in der sich die EMDR der Wartelisten-Kontrollbedingung hochsignifikant überlegen zeigte.

Schlussfolgerung

Aufgrund dieser eindeutigen Studienlage kann die Reizkonfrontation *in vivo* mit einer Ansprechrquote von 80–90 % [6] derzeit als Psychotherapie der ersten Wahl für einfache spezifische Phobien empfohlen werden. Bei den meist kurzen Therapien scheint eine Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit zu bestehen in dem Sinne, dass längere Behandlungen zu einem besseren Outcome führen [10].

Soziale Phobie (ICD-10: F40.1)

Kognitive Verhaltenstherapie

Die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) zielt primär auf die Bearbeitung dysfunktionaler Kognitionen, die der sozialen Angst zugrunde liegen. Je nach Ansatz kommen Expositionsübungen und das Erlernen sozialer Fertigkeiten oder auch Entspannungsübungen hinzu. Eine deutschsprachige Darstellung und Manualisierung des Ansatzes findet sich bei Stangier et al. [20, 21].

Taylor [22] kam in seiner frühen Metaanalyse zu dem Schluss, dass die CBT dann am wirksamsten ist, wenn sie mit einer Expositionsbehandlung *in vivo* kombiniert wird. Gould et al. [23] fanden in ihrer Metaanalyse Gesamteffektstärken von $d = 0,80$ für CBT und Expositionsbehandlung sowie $d = 0,89$ für die Expositionsbehandlung alleine. Kognitive Therapie ohne Exposition war weniger wirksam ($d = 0,60$). In der gleichen Metaanalyse erfolgte ein Vergleich der randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) zur CBT mit solchen zur pharmakologischen Behandlung der sozialen Phobie. Beide Therapieformen waren wirksam, die Gesamteffektstärken unterschieden sich nicht signifikant ($d = 0,74$ für die CBT und $d = 0,62$ für die Pharmakotherapie). Trotz geringerer Effektstärke ($d = 0,49$) bei den Kombinationsbehandlungen fand sich auch hier kein signifikanter Unterschied zu den einzelnen Monotherapien.

Ponniah und Hollon [24] fanden in ihrer aktuellen Übersicht 25 RCTs zur kognitiven Verhaltenstherapie der sozialen Phobie, die in der Zusammenschau die Wirksamkeit der CBT bei der sozialen Phobie eindrucksvoll belegen.

Expositionsbehandlung

Ähnlich wie bei den Phobien findet die Expositionsbehandlung mithilfe einer Angsthierarchie *in vivo* statt. Der Patient erarbeitet gemeinsam mit seinem Therapeuten eine Liste mit angstauslösenden Situationen, die der Reihe nach abgearbeitet werden, wobei mit der am wenigsten bedrohlichen Situation begonnen wird. Wenn eine Situation (weitgehend) angstfrei ertragen werden kann, wird zur nächsten übergegangen. Am Beginn einer solchen Hierarchie kann ein Einkaufsummel zur Hauptgeschäftszeit stehen, an deren Ende beispielsweise ein „Blind Date“. In einer aktuellen Übersicht [24] wurden 15 kontrollierte Studien mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12 Sitzungen (Range: 6–20) zusammengefasst, wobei sich insgesamt eine eindeutige Überlegenheit der Expositionsbehandlung über die Kontrollbedingungen zeigte.

Training sozialer Fertigkeiten

Im so genannten „social skills training“ (SST) werden in der Therapiesituation die angstauslösenden Situationen identifiziert und diskutiert. Anschließend werden mithilfe von Imaginationen und Rollenspielen alternative Verhaltensmuster geübt, wofür sich besonders ein Gruppensetting eignet. Zwischen den Sitzungen soll das Erlernte in der Realität angewendet werden, wobei allerdings nicht so systematisch vorgegangen wird wie bei einer Expositionsbehandlung. Isoliert angewendet ist das SST offenbar etwas weniger wirksam ($d = 0,60$) als CBT mit Expositionsbehandlung [23].

Angewandte Entspannung

In ihrer Übersicht aus dem Jahr 2005 identifizierten Rowa und Antony [25] 3 kontrollierte Studien zur angewandten Entspannung bei sozialer Phobie, die eine Überlegenheit im Vergleich zu den Kontrollgruppen ergaben.

Psychodynamische Therapien

In einem RCT verglichen Knijnik et al. [26] an 30 Patienten eine psychodynamische Gruppentherapie über 12 Sitzungen mit einer Placebo-Gruppentherapie. Die psychodynamische

Gruppe war hinsichtlich der soziophobischen Symptomatik signifikant überlegen, nicht jedoch bezogen auf die allgemeine Ängstlichkeit und Psychopathologie. In einem RCT verglichen die gleichen Autoren die psychodynamische Gruppentherapie in Kombination mit Clonazepam mit einer Monotherapie mit Clonazepam [27]. Hinsichtlich des primären Zielkriteriums des globalen Funktionsniveaus war die Kombinationstherapie überlegen, nicht jedoch bezogen auf die sekundären Zielkriterien.

Derzeit wird in Deutschland die größte, bislang durchgeführte RCT zur Psychotherapie der sozialen Phobie ausgewertet, in der ca. 400 Patienten behandelt wurden [28]. Darin wurde eine psychodynamische Kurztherapie eingesetzt, die eine Modifikation der supportiv-expressiven Therapie von Luborsky [29] darstellt. Eine Manualisierung dieses Ansatzes erfolgte durch Leichsenring et al. [30]. Eine sehr lesenswerte Darstellung dieses und verwandter Ansätze findet sich übrigens bei Hoffmann [31]. Die psychodynamische Behandlung wurde mit CBT verglichen, die Ergebnisse der Studie werden demnächst publiziert.

Schlussfolgerung

Übereinstimmend wird die kognitive Verhaltenstherapie unter Einbeziehung einer Expositionsbehandlung als die am besten validierte und damit primär empfehlenswerte Psychotherapie der sozialen Phobie angesehen. „Social skills training“ und angewandte Entspannung sind ebenfalls wirksam, dürften jedoch primär in Kombination mit CBT bzw. Exposition einzusetzen sein. Obwohl psychodynamische Verfahren in der Praxis weit verbreitet sind, hinken sie bezüglich der Wirksamkeitsnachweise für die soziale Phobie hinterher. Hier wird die erwähnte große deutsche Studie demnächst Aufschluss bringen.

Einschränkend bleibt festzuhalten, dass die Rückfallraten bei allen (Kurzzeit-) Therapien relativ hoch sind, wofür mehrfach komorbide Störungen, insbesondere Depression und Persönlichkeitsstörungen, verantwortlich gemacht wurden – bei diesen Patienten dürften längere Therapien nötig sein [32].

■ Panikstörung (ICD-10: F41.0)

In den meisten Behandlungsansätzen und empirischen Studien werden Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie in gleicher Weise behandelt bzw. eingeschlossen. Daher wird im Folgenden nicht explizit auf das Vorliegen einer Agoraphobie eingegangen.

Kognitive Verhaltenstherapie

Die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) zielt bei der Panikstörung auf die Fehlinterpretation eigentlich harmloser körperlicher Symptome [33, 34]. Die Patienten sollen lernen, körperliche Signale realitätsgerecht zu interpretieren und entsprechend darauf zu reagieren. Neben den kognitiven Techniken kommen Exposition und Entspannungsverfahren zum Einsatz. Bei der Exposition wird zwischen einer interozeptiven Exposition und einer Exposition *in vivo* unterschieden. Erstere bezieht sich auf Körperwahrnehmungen, wobei beispielsweise durch körperliche Betätigung die Herzfrequenz erhöht oder durch Hyperventilation Schwin-

del erzeugt wird. Der Patient soll dabei die Erfahrung machen, dass die resultierenden physiologischen Veränderungen ungefährlich sind, was wiederum zu einer Löschung der konditionierten Angstreaktion führen soll. Die Exposition *in vivo* zielt auf die Agoraphobie und findet wie bereits oben beschrieben statt. In deutscher Sprache wurde das Vorgehen von Schneider und Margraf anschaulich und praxisorientiert beschrieben [33].

Zwei rezente Metaanalysen mit 47 bzw. 42 kontrollierten Studien zur Psychotherapie der Panikstörung [35, 36] kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die CBT die mit Abstand am besten evaluierte Behandlung für die Panikstörung darstellt. Sánchez-Meca et al. [36] folgerten, dass eine Kombination von CBT mit Exposition, Entspannungsverfahren und Atemtraining die besten Effekte bringt (je nach Analyse bis zu $d = 1,8$). Zumindest in der Akutphase der Behandlung hat sich eine Kombination der Psychotherapie mit einer (antidepressiven) pharmakologischen Therapie als überlegen erwiesen [37, 38]. In späteren Therapiephasen scheint die Pharmakotherapie eher verzichtbar zu sein, nicht jedoch die Psychotherapie [37].

Psychodynamische Psychotherapie

Die panikfokussierte psychodynamische Psychotherapie (PFPP) wurde von Milrod et al. [39] entwickelt und eignet sich zur Kurz- wie auch zur Langzeitbehandlung der Panikstörung. Initial zielt die Behandlung auf die Symptomatik der akuten Panik und die damit verbundenen (unbewussten) Gedanken und Gefühle. Es werden (unbewusste) Auslöser der Panik eruiert, bevor die zugrunde liegenden, meist unbewussten intrapsychischen Konflikte herausgearbeitet werden. In der mittleren Therapiephase werden vor allem interpersonelle Beziehungen fokussiert, wobei es zum einen um potenziell pathogene frühere Beziehungserfahrungen geht, zum anderen aber auch um die aktuelle therapeutische Beziehung und die darin enthaltenen Übertragungsprozesse. Besondere Aufmerksamkeit gilt in der späten Therapiephase der anstehenden Beendigung der Therapie, die typischerweise die bei vielen Patienten vorhandene Trennungsthematik aktiviert. Im Anschluss an eine offene Pilotstudie [40] führten Milrod et al. [41] eine RCT an 49 Patienten durch. Dabei wurde die PFPP über 24 Sitzungen mit einem Entspannungstraining verglichen. Es zeigte sich, dass die PFPP signifikant überlegen war. Am stärksten waren die Gruppenunterschiede, wenn die Patienten eine komorbide Persönlichkeitsstörung aufwiesen [42]. Eine deutsche Replikationsstudie wurde gerade abgeschlossen und wird demnächst publiziert [43].

Wilborg und Dahl [44] verglichen eine Kombination aus einer 15-stündigen psychodynamischen Kurztherapie und einer Medikation bestehend aus Clomipramin mit Clomipramin allein. Initial führten beide Therapien zum Sistieren der Panikattacken, die Rückfallrate war jedoch in der Gruppe, die die Psychotherapie erhalten hatte, signifikant geringer und nach 9 Monaten zeigten die Psychotherapiepatienten signifikant geringere Angstwerte.

Entspannungsverfahren

Angewandte Entspannung zeigte sich in einer Studie ebenso wirksam wie kognitive Verhaltenstherapie [45], ein Jahr nach

Therapieende waren in beiden Gruppen noch > 80 % der Patienten frei von Panikattacken.

Schlussfolgerung

Die CBT stellt derzeit die am besten evaluierte Psychotherapie der Panikstörung dar und ist in Kombination mit Exposition und Entspannungstechniken zu empfehlen. Inzwischen liegt auch ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit spezifischer psychodynamischer Ansätze vor, sodass diese ebenfalls empfohlen werden können.

In der Frühphase der Behandlung sollte eine Kombinationsbehandlung aus Psycho- und Pharmakotherapie erfolgen. Zu beachten ist, dass die Komorbidität insbesondere von Persönlichkeitsstörungen den Therapieerfolg negativ beeinflusst [36, 46]. Möglicherweise liegt hier eine Stärke der psychodynamischen Ansätze [42].

■ Generalisierte Angststörung (ICD-10: F41.1)

Kognitive Verhaltenstherapie

Wie bei den anderen Angststörungen setzt sich auch bei der generalisierten Angststörung (GAD) die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) aus mehreren Elementen zusammen. In ihrem in deutscher Sprache erschienenen Therapiemanual führen Becker und Margraf [47] die folgenden Techniken an: allgemeine Informationsvermittlung, Sorgenkonfrontation *in sensu*, Konfrontation *in vivo*, kognitive Therapie und angewandte Entspannung. Der kognitive Therapieanteil zielt auf die Identifikation und Überwindung der Sorgen und des Katastrophisierens; die Konfrontation kann beispielsweise darin bestehen, die eigenen Kinder beim abendlichen Ausbleiben nicht übermäßig häufig anzurufen. Die Dauer der Behandlung wird von Becker und Margraf mit 15–20 Stunden angegeben.

Eine rezente Metaanalyse [48] zur Psychotherapie der GAD umfasst 22 RCTs, von denen die meisten die CBT untersuchten. Es zeigte sich, dass die CBT Wartelisten-Kontrollbedingungen und „treatment as usual“ signifikant überlegen ist. Zum gleichen Ergebnis waren bereits frühere Metaanalysen gekommen, die darüber hinaus Effekstärken mitteilten: Gould et al. [49] errechneten eine Gesamteffekstärke von $d = 0,70$ für die CBT, lediglich bezogen auf die Sorgen der GAD-Patienten ermittelten Covin et al. [50] $d = 1,15$ im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Die positiven Effekte zeigten sich über 6–12 Monate stabil [51], darüber hinaus fehlen allerdings noch Langzeituntersuchungen. Trotz der positiven Resultate ist die Ansprechrare vergleichsweise niedrig: Nur 46 % der mit CBT behandelten Patienten zeigten eine relevante Verbesserung nach der Therapie [48].

Psychodynamische Therapieverfahren

Die von Luborsky entwickelte supportiv-expressive Psychotherapie [29] wurde von Crits-Christoph et al. [52] für die GAD adaptiert und in einer Pilotstudie erfolgreich angewendet [53]. Die Methode fokussiert auf interpersonelle Beziehungen, wobei zum einen viel Wert auf die Etablierung einer hilfreichen therapeutischen Beziehung gelegt wird und zum anderen das zentrale Beziehungskonfliktthema identifiziert und bearbeitet wird. Es wird davon ausgegangen, dass diese

biographisch determinierten Themen von zentraler Bedeutung für die Entwicklung der Pathologie sowie deren Verständnis und Überwindung sind. Im Rahmen der Behandlung kommen neben unterstützenden (supportiven) auch deutende (expressive) Techniken zum Einsatz.

Leichsenring et al. formulierten aufbauend auf den Konzepten von Luborsky und Crits-Christoph ein deutschsprachiges Therapiemanual [54] und verglichen die psychodynamische Behandlung mit der CBT über jeweils 30 Sitzungen in einem RCT mit 57 GAD-Patienten [55]. Es zeigte sich, dass beide Behandlungen bezogen auf das primäre Outcome-Kriterium (Hamilton Anxiety Rating Scale) ohne signifikanten Unterschied wirksam waren, während die CBT in den sekundären Maßen Trait-Angst, Sorgen und Depression überlegen war.

Schlussfolgerung

Auch bei der GAD stellt die kognitive Verhaltenstherapie die am besten in ihrer Wirksamkeit belegte Psychotherapie dar. Psychodynamische Kurzzeittherapien sind ebenfalls wirksam, möglicherweise aber nicht im gleichen Ausmaß wie die CBT. Hier sind weitere Studien zur Klärung notwendig. Insgesamt scheint die GAD schlechter als andere Angststörungen auf die Behandlung anzusprechen, da gut die Hälfte der Patienten nach einer Behandlung weiterhin unter ihren Beschwerden leidet.

Während die Kombinationsbehandlung aus Pharmako- und Psychotherapie bei der Panikstörung mit/ohne Agoraphobie in der Akutphase empfohlen wird, fehlen bislang Untersuchungen, die dies auch für die GAD nahelegen.

Resümee

Angststörungen können erfolgreich psychotherapeutisch behandelt werden. In vielen Fällen wird eine Kombinationsbehandlung mit einem Pharmakon (Antidepressivum) sinnvoll sein, wobei aufgrund der Datenlage nur für die Panikstörung eine eindeutige Empfehlung für eine Kombinationsbehandlung in der Akutphase gegeben werden kann [37]. Langfristig dürfte die Psychotherapie nachhaltiger wirken als eine pharmakologische Therapie ohne Psychotherapie [38].

Für alle Angststörungen sind verhaltenstherapeutische Ansätze am besten in ihrer Wirksamkeit belegt. Für die spezifischen Phobien hat die Reizkonfrontation *in vivo* die besten Ergebnisse erzielt, bei der sozialen Phobie wird primär die kognitive Verhaltenstherapie unter Einbeziehung einer Expositionsbehandlung empfohlen. Bei der Panikstörung hat sich die CBT mit Expositionsbehandlung und Entspannungsverfahren am besten bewährt, während bei der generalisierten Angststörung kognitive Verhaltenstherapieprogramme die beste Evidenzlage aufweisen.

Mit Ausnahme der spezifischen Phobien liegen für alle Angststörungen inzwischen auch manualisierte und empirisch überprüfte psychodynamische Behandlungsansätze vor, wobei es sich durchwegs um Kurztherapien handelt.

Zusätzlich hat sich die angewandte Entspannung bei der sozialen Phobie und der Panikstörung bewährt sowie als

Therapiemodul umfassenderer Behandlungsprogramme bei allen Angststörungen.

Eine interessante Entwicklung könnte in Zukunft im Eye Movement Desensitization and Reprocessing für die Phobiebehandlung liegen, insbesondere dort, wo an der Phobieentstehung subjektiv als traumatisch erlebte Auslöser beteiligt waren, was oft bei der Zahnbehandlungsphobie der Fall ist.

Von allen Angststörungen weist die generalisierte Angststörung die geringste Ansprechrate auf psychotherapeutische Behandlungen auf. Diese Erkenntnis bestätigt die Auffassung, dass es sich bei den Betroffenen um vergleichsweise schwerer gestörte Patienten handelt, deren Funktionsniveau stärker beeinträchtigt ist als das anderer Angstpatienten [31].

Es ist bekannt, dass komorbide Störungen – insbesondere Persönlichkeitsstörungen – das Outcome einer Psychotherapie negativ beeinflussen. Hier sind höchstwahrscheinlich längere Behandlungen vonnöten, möglicherweise liegt hier eine Indikation für längerfristig angelegte psychodynamische Therapieansätze, die umfassender und aufdeckend vorgehen. Hier ist jedoch weitere Forschung notwendig, bevor eindeutige Empfehlungen ausgesprochen werden können. Gleiches gilt für die Langzeiteffekte der Angstbehandlung, da bislang kaum Untersuchungen mit einem Follow-up-Zeitraum von > 12 Monaten vorliegen.

Relevanz für die Praxis

Zur Behandlung der Angststörungen liegen eine Reihe von störungsspezifischen, manualisierten und empirisch in ihrer Wirksamkeit belegten Psychotherapieansätzen vor. In der Behandlung von Patienten mit Angststörungen sollten diese Ansätze nach Möglichkeit zum Einsatz kommen. Eine Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie wird in vielen Fällen als sinnvoll angesehen, ist empirisch allerdings nur für die Akutphase der Panikstörung in ihrer Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie belegt. Es liegen deutliche Hinweise für eine nachhaltigere Wirksamkeit der Psychotherapie gegenüber der Pharmakotherapie vor. Verhaltenstherapeutische Ansätze sind derzeit am besten empirisch abgesichert, außer für die spezifischen Phobien liegen inzwischen auch für psychodynamische Therapien empirische Wirksamkeitsnachweise vor. Auch Entspannungsverfahren sind – meist als Baustein umfassenderer Therapien – zu empfehlen.

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Freud S. Wege der psychoanalytischen Therapie. In: Freud S. Gesammelte Werke, Band XII. Fischer, Frankfurt/M, 1919/1999; 181–94.
2. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V(F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 7. überarb. Aufl. Huber, Bern, 2010.
3. American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-IV-TR). Hogrefe, Göttingen, 2003.
4. Wolpe J. Psychotherapy of reciprocal inhibition. Stanford Universal Press, Stanford, 1958.
5. Jacobson E. Progressive relaxation. University of Chicago Press, Chicago, 1929.

6. Choy Y, Fyer AJ, Lipsitz JD. Treatment of specific phobia in adults. *Clin Psychol Rev* 2007; 27: 266–86.
7. Öst LG. One-session treatment for specific phobias. *Behav Res Ther* 1989; 27: 1–7.
8. Öst LG, Sterner U. Applied tension: a specific behavioral method for treatment of blood phobia. *Behav Res Ther* 1987; 25: 25–9.
9. Hamm A. Spezifische Phobien. Hogrefe, Göttingen, 2006.
10. Wolitzky-Taylor KB, Horowitz JD, Powers MB, et al. Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2008; 28: 1021–37.
11. Parsons ZD, Rizzo AA. Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: A meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiat* 2008; 39: 250–61.
12. Klein DF, Zitrin CM, Woerner MG, et al. Treatment of phobias. II. Behavior therapy and supportive psychotherapy: Are there any specific ingredients? *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 139–45.
13. Lipsitz JD, Mannuzza S, Klein DF, et al. Specific phobia 10–16 years after treatment. *Depress Anxiety* 1999; 10: 105–10.
14. Enkling N, Marwinski G, Jöhren P. Dental anxiety in a representative sample of residents of a large German city. *Clin Oral Invest* 2006; 10: 84–91.
15. De Jongh A, Aartman I, Brand N. Trauma-related phenomena in anxious patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31: 52–8.
16. Baeyens F, Eelen P, Van den Bergh O, et al. The content of learning in human evaluative conditioning: Acquired valence is sensitive to US-revaluation. *Learn Motiv* 1992; 23: 200–24.
17. De Jongh A, Ten Broeke E, Renssen MR. Treatment of specific phobias with Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR): Protocol, empirical status, and conceptual issues. *J Anxiety Disord* 1999; 13: 69–85.
18. De Jongh A, Van den Oord HJM, Ten Broeke E. Efficacy of eye movement desensitization and reprocessing in the treatment of specific phobias: Four single case studies on dental phobia. *J Clin Psychol* 2002; 58: 1489–503.
19. Bisping V. Wirksamkeit von Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) bei Zahnbehandlungsphobie. Inaugural-Dissertation. Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, 2010.
20. Stangier U, Heidenreich T, Peitz M. Soziale Phobien. Beltz, Weinheim, 2003.
21. Stangier U, Clark DM, Ehlers A. Soziale Phobie. Hogrefe, Göttingen, 2006.
22. Taylor S. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for social phobia. *J Behav Ther Exp Psychiat* 1996; 27: 1–9.
23. Gould RA, Buckminster S, Pollack MH, et al. Cognitive-behavioral and pharmacological treatment for social phobia: a meta-analysis. *Clin Psychol Sci Pract* 1997; 4: 291–306.
24. Ponniah K, Hollon SD. Empirically supported psychological interventions for social phobia in adults: a qualitative review of randomized controlled trials. *Psychol Med* 2008; 38: 3–14.
25. Rowa K, Antony MM. Psychological treatments for social phobia. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 308–16.
26. Knijnik DZ, Kapczinski F, Chachamovich E, et al. Psychodynamic group treatment for generalized social phobia. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26: 77–81.
27. Knijnik DZ, Blanco C, Salum GA, et al. A pilot study of clonazepam versus psychodynamic group therapy plus clonazepam in the treatment of generalized social anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 567–74.
28. Leichsenring F, Hoyer J, Beutel M, et al. The social phobia psychotherapy research network. The first multicenter randomized controlled trial of psychotherapy for social phobia: rationale, methods and patient characteristics. *Psychother Psychosom* 2009; 78: 35–41.
29. Luborsky L. Einführung in die analytische Psychotherapie. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, 1995.
30. Leichsenring F, Beutel M, Leibing E. Psychoanalytisch-orientierte Fokalthherapie der sozialen Phobie: Ein Behandlungsmanual auf der Grundlage der supportiv-expressiven Therapie Luborskys. *Psychotherapeut* 2008; 53: 185–97.
31. Hoffmann SO. Psychodynamische Therapie von Angststörungen. Einführung und Manual für die kurz- und mittelfristige Therapie. Schattauer, Stuttgart, 2008.
32. Zaider TI, Heimberg RG. Non-pharmacologic treatments for social anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (Suppl 417): 72–84.
33. Schneider S, Margraf J. Agoraphobie und Panikstörung. Göttingen, Hogrefe, 1998.
34. Heinrichs N, Alpers GW, Gerlach AL. Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie der Panikstörung und Agoraphobie. Hogrefe, Göttingen, 2009.
35. Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 2005; 88: 27–45.
36. Sánchez-Meca J, Rosa-Alcázar AI, Marín-Martínez F, et al. Psychological treatment of panic disorder with or without agoraphobia: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 37–50.
37. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, et al. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatment for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 175–87.
38. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD004364.
39. Milrod BL, Busch FN, Cooper AM, et al. Manual of panic-focused psychodynamic psychotherapy. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1997.
40. Milrod B, Busch F, Leon AC, et al. A pilot open trial of brief psychodynamic psychotherapy for panic disorder. *J Psychother Pract Res* 2001; 10: 239–45.
41. Milrod B, Leon AC, Busch F, et al. A randomized controlled clinical trial of psychodynamic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 265–72.
42. Milrod BL, Leon AC, Barber JP, et al. Do comorbid personality disorders moderate panic-focused psychotherapy? An exploratory examination of the American Psychiatric Association practice guideline. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 885–91.
43. Subic-Wrana C, Knebel A, Beutel M. The Mainz PFP study: An RCT comparing a psychodynamic and a cognitive behavioral short term psychotherapy for panic disorder. *Society for Psychotherapy Research, 41st International Meeting*, June 23–27, 2010.
44. Wiborg IM, Dahl AA. Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 689–94.
45. Öst LG, Westling BE. Applied relaxation vs cognitive behavior therapy in the treatment of panic disorder. *Behav Res Ther* 1995; 33: 145–58.
46. Prasko J, Houbova P, Novak T, et al. Influence of personality disorder on the treatment of panic disorder – comparison study. *Neuroendocrinol Lett* 2005; 26: 667–74.
47. Becker E, Margraf J. Generalisierte Angststörung. Beltz, Weinheim, 2002.
48. Hunot V, Churchill R, Teixeira V, et al. Psychological therapies for generalised anxiety disorder (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD001848.
49. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, et al. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. *Behav Ther* 1997; 28: 285–305.
50. Covin R, Ouimet AJ, Seeds PM, et al. A meta-analysis of CBT for pathological worry among clients with GAD. *J Anxiety Disord* 2008; 22: 108–16.
51. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, et al. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 17–31.
52. Crits-Christoph P, Wolf-Palacio D, Ficher M, et al. Brief supportive-expressive psychodynamic therapy for generalized anxiety disorder. In Barber JP, Crits-Christoph P (eds). *Dynamic Therapies for Psychiatric Disorders (Axis I)*. Basic Books, New York, 1995.
53. Crits-Christoph P, Connolly Gibbons MB, Narducci J, et al. Interpersonal problems and the outcome of interpersonally oriented psychodynamic treatment of GAD. *Psychotherapy* 2005; 42: 211–24.
54. Leichsenring F, Winkelbach C, Leibing E. Psychoanalytisch orientierte Kurzzeittherapie der generalisierten Angststörung – ein Behandlungsmanual. *Psychotherapeut* 2005; 50: 258–64.
55. Leichsenring F, Salzer S, Jaeger U, et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in generalized anxiety disorder: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 875–81.

Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Doering

Geboren 1966. Studium der Medizin in Göttingen, Berlin und Jerusalem. 1994 Promotion, 1995–2004 Univ.-Klinik für Medizinische Psychologie und Psychotherapie in Innsbruck, 2002 Habilitation. 2004–2010 Professur für Psychosomatik in der Zahnheilkunde an der Universität Münster. Facharzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychoanalytiker. Seit 2011 Professor für Psychoanalyse und Psychotherapie und Leiter der gleichnamigen Klinik an der Medizinischen Universität Wien.

Forschungsschwerpunkte: Psychotherapieforschung, Diagnostik und Behandlung von Persönlichkeitsstörungen, neurobiologische Grundlagen psychischer Erkrankungen.



Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner, Wien
Prof. Dr. Borwin Bandelow, Göttingen
Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Kapfhammer, Graz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „akademie der ärzte“ publiziert werden.

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter:

<http://www.meindfp.at>



Pharmakotherapie der Angststörungen

C. Ebner, P. Hofmann



Kurzfassung: Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen überhaupt. Sie gehen mit viel Leid und Belastung für die Betroffenen und Angehörigen einher. In den vergangenen Jahrzehnten konnten sehr wirksame Therapiestrategien entwickelt werden: Neben allgemeinen, primär psychoedukativen Maßnahmen (empathische Aufklärung etc.) in der Behandlung von Angststörungen stehen pharmakologische und psychotherapeutische Therapieansätze im Vordergrund. Dabei kommt dem Einsatz von modernen Antidepressiva, wie

selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, eine bedeutende Rolle zu. Insbesondere jüngere Substanzen mit alternativem Wirkmechanismus sowie Antipsychotika der neuen Generation stellen eine sinnvolle Erweiterung des Angebots dar.

Schlüsselwörter: Angststörung, Pharmakotherapie, Atypika

Abstract: Pharmacotherapy of Anxiety Disorders. Besides general psychoeducative approaches (empathetic education etc) priority is

given to pharmacological and psychotherapeutic strategies. In preferred use are modern antidepressants, such as selective serotonin reuptake inhibitors. More recently released substances with an alternative mechanism and second-generation antipsychotics are a reasonable extension of therapeutic strategies. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (4): 354–9.**

Key words: specific phobia, social phobia, panic disorder, generalized anxiety disorder, review

■ Einleitung

Pharmakologische Therapiestrategien zur Behandlung von Angststörungen konnten in den vergangenen Jahrzehnten wesentlich weiterentwickelt werden. Stand eine Monotherapie mit Benzodiazepinen vor einigen Jahrzehnten oftmals noch im Vordergrund, finden wir heute mit modernen Antidepressiva einen differenzierten und effizienten Therapiezugang, ohne die Gefahr der Entwicklung einer Abhängigkeit. In Anlehnung an die Konzepte zur Behandlung der Depression sollte auch die pharmakologische Therapie der Angsterkrankungen in 3 Phasen gegliedert werden (Tab. 1).

Heute setzt man Psychopharmaka der verschiedensten Stoffgruppen zur Behandlung von Angsterkrankungen ein, wobei aufgrund der überzeugenden wissenschaftlichen Evidenz den modernen Antidepressiva der größte Stellenwert zukommt. Dennoch darf man die Rolle anderer Medikamente wie Antipsychotika, Benzodiazepine, Antihistaminika oder Betablocker in der Verschreibungspraxis nicht unterschätzen.

■ Benzodiazepine

Benzodiazepine zeichnen sich durch einen raschen Wirkungseintritt aus, oftmals innerhalb der ersten 30 Min. nach Verabreichung. Sie schaffen zumeist einen akuten Durchbruch bei hartnäckigen Angstsymptomen.

Ein großer Vorteil der Anxiolytika vom Benzodiazepin-Typ ist, dass sie zusätzlich schlaffördernd wirken und vor allem die subjektive Schlafqualität verbessern können. Die Schlafqualität ist ja oftmals bei Patienten beeinträchtigt, die unter Angsterkrankungen leiden.

Bei Vorliegen einer komorbiden Depression (ca. 50 % der Betroffenen) ist bei der Behandlung mit Benzodiazepinen nur ein geringer klinisch-therapeutischer Effekt zu erwarten.

Trotz der guten Wirksamkeit treten häufig Nebenwirkungen wie Sedierung, Benommenheit, muskuläre Schwäche etc. auf. Gerade bei Angstpatienten kann die Gabe rasch zu einer psychischen, später auch zu einer physischen Abhängigkeit mit konsekutiver Toleranzentwicklung führen [1]. Häufig kommt es dosisabhängig zu einer deutlichen kognitiven Beeinträchtigung, die in der Langzeitperspektive bis zu einer Vergrößerung der Persönlichkeit reichen kann. Deshalb sollte der Einsatz der Benzodiazepine auf den „überbrückenden Effekt“ bis zum Einsetzen der Wirksamkeit der Antidepressiva beschränkt bleiben. Eine anfängliche Intensivierung der beste-

Tabelle 1: Die 3 Phasen der pharmakologischen Therapie von Angsterkrankungen

Akutphase	In dieser Phase steht die Akuttherapie vor allem der ausgeprägten inneren Anspannung, Unruhe und Ängstlichkeit im Vordergrund. Hier spielen auch akute körperliche Begleitsymptome eine wesentliche Rolle. Dabei kann man durchaus an den kurzfristigen Einsatz eines Tranquilizers denken (z. B. vom Benzodiazepin-Typ). Es hat sich jedoch als strategisch sinnvoller erwiesen, bereits in dieser Phase eine Therapie mittels Antidepressiva einzuleiten.
Subakutphase	Nach erfolgreicher Symptomreduktion und erster Stabilisierungsphase erfolgt hier die weiterführende Gabe von Antidepressiva im Sinne einer Erhaltungs-therapie. Eine langsame Reduktion beziehungsweise ein vollständiges Absetzen der Benzodiazepine muss hier erfolgen. Außerdem sollten in dieser Phase die Möglichkeiten, Chancen und Ziele einer Psychotherapie überlegt werden.
Rückfallprophylaktische Phase	Mittels einer prophylaktischen Therapie sollte in dieser Phase ein Rückfall verhindert werden. In dieser Zeit können nun Versuche der Medikamentenreduktion in Abhängigkeit vom Verlauf des psychotherapeutischen Erfolges erwogen werden.

Eingelangt am 3. Februar 2011; angenommen nach Revision am 29. August 2011; Pre-Publishing Online am 5. Oktober 2011

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Christoph Ebner, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 31; E-Mail: christoph.ebner@medunigraz.at

Tabelle 2: Benzodiazepine zur Behandlung von Angststörungen im Überblick

Benzodiazepin	Dosierung (mg/Tag)	HWZ (in h)	Aktive Metaboliten	Kommentar	Anxiolytische Potenz
Alprazolam	0,5–4	10–15	Alpha-Hydroxyalprazolam (für klinische Wirkung kaum von Bedeutung)	Möglicherweise höheres Abhängigkeitspotenzial als Vergleichspräparate	+++
Bromazepam	3–24	10–20	–	Sicheres Anxiolytikum	++
Chlordiazepoxid	5–150	5–30	Demoxazepam (HWZ ca. 45 h) Nordazepam (HWZ bis 200 h)	Kumulationsgefahr wegen langwirksamer Metaboliten	+
Clobazam	10–120	12–60	Desmethyloclobazam (HWZ ca. 50–100 h)	Kumulationsgefahr wegen langwirksamer Metaboliten	++
Clonazepam	2–5 (bis max. 15)	ca. 40	–	Sicheres Anxiolytikum; „First-line“-Antikonvulsivum	+++
Diazepam	5–100	20–40	Nordazepam (HWZ bis 200 h) Oxazepam (HWZ 4–15 h)	Kumulationsgefahr; schnellster Wirkungseintritt aller Benzodiazepine; sehr gute Sedierung	++
Dikaliumclorazepat	10–100	1–2 (36–200)	Nordazepam (HWZ bis 200 h)	Pro-Drug, wird im sauren Magenmilieu zum aktiven Nordazepam hydroxyliert	++
Lorazepam	1–10	8–24	–	Schneller Wirkungseintritt; hochpotente Anxiolyse	+++
Oxazepam	15–150	4–15	–	Langsame Absorption bei kurzer HWZ; sicheres Anxiolytikum	+++

HWZ: Halbwertszeit

henden Angstsymptomatik kann beim Einleiten einer antidepressiven Therapie (insbesondere bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI]) auftreten, welche durch den kurzfristigen Einsatz von Benzodiazepinen supprimiert werden kann [2]. Nicht endgültig geklärt ist die Frage, ob Lerneffekte in der Psychotherapie durch Benzodiazepingabe konterkariert werden.

Innerhalb der Gruppe der Benzodiazepine gibt es große Unterschiede hinsichtlich Pharmakokinetik und Metabolismus. Einige Benzodiazepine haben ein großes Interaktionspotenzial, weil sie dem oxidativen Metabolismus in der Leber unterliegen. Es sollte den kurzwirksamen Benzodiazepinen ohne aktive Metaboliten aufgrund der einfacheren und übersichtlicheren Pharmakokinetik der Vorzug gegeben werden. Ganz wesentlich ist dies bei älteren Patienten, da bedingt durch metabolische Veränderungen eine Kumulationsgefahr besteht. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die gängigsten Benzodiazepine.

■ Antidepressiva

Bereits in den 1950er-Jahren wurde über den anxiolytischen Effekt dieser uns heute als Antidepressiva bekannten Medikamente berichtet. Imipramin wurde in den 1960er-Jahren als potentes Medikament zur Behandlung von Panikattacken propagiert. Mit dem Aufkommen der SSRI wurde eine neue Welle der Angstbehandlung losgetreten. Zudem gibt es heute einige neuere Antidepressiva mit alternativem Wirkansatz, die in diversen Studien vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich ihrer anxiolytischen Aktivität liefern.

Im Weiteren soll kurz auf die verschiedenen Gruppen der Antidepressiva eingegangen werden. Einen Überblick über die wesentlichen Antidepressiva zur Behandlung von Angststörungen liefert Tabelle 3.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Die SSRI waren die ersten Antidepressiva, welche *in extenso* bei Tausenden von Angstpatienten in kontrollierten Studien untersucht wurden. Hier wurden neue Forschungsstandards gesetzt. Die Wirksamkeit der SSRI wurde in placebo-kontrollierten Doppelblindstudien für die meisten Subtypen der Angststörungen (generalisierte Angststörung, soziale Phobie, Panikstörung etc.) belegt.

SSRI hemmen das Protein, das Serotonin nach der Ausschüttung in den synaptischen Spalt wieder in die präsynaptische Zelle aufnimmt. Man nimmt an, dass dadurch die Neurotransmission in den von den Raphé-kernen ausgehenden serotonergen Bahnen verbessert wird. Diese Bahnen hemmen die Gebiete im Gehirn, die für die Auslösung von Angstreaktionen verantwortlich sind [3].

Die Therapie sollte einschleichend begonnen werden, da bereits innerhalb weniger Tage ein antriebsfördernder Effekt eintreten kann. Dabei kann es anfänglich zu einer Verstärkung der Angstsymptomatik, Zitterigkeit und Unruhe kommen. Angstpatienten sind an sich oftmals sehr sensibel bezüglich möglicher Medikamentennebenwirkungen. Diesbezüglich sei auf die enorme Wichtigkeit der ausführlichen Aufklärung des Patienten zu verweisen, um eine hohe Compliance zu erreichen. Insofern ist auch die additive Gabe eines Benzodiazepins zu Behandlungsbeginn gerechtfertigt, jedoch sollte diese wie oben beschrieben auf die Akutbehandlung beschränkt bleiben. Insbesondere bei der Panikstörung kann es zusätzlich zu einer verzögerten Wirklatenz (6–8 Wochen) kommen.

In der Langzeitbehandlung stellen sexuelle Dysfunktionen (Libidoverlust, Impotenz, Ejakulationsstörungen) speziell unter Paroxetin ein Problem dar. Diese einschränkende Nebenwirkung führt häufig zu Therapieabbrüchen [4].

Tabelle 3: Antidepressiva zur Behandlung von Angststörungen im Überblick

Wirkstoff	Rezeptorprofil	Dosis (mg/d)	Indikationen				Nebenwirkungen
			Sozialphobie	Panikstörung	GAD	Sonstige	
Citalopram	5-HT	5–60	–	+	+		GIT AKA SEX
Escitalopram	5-HT (selektive allosterische Bindung)	10–20	+	+	+	OCD	GIT AKA SEX
Fluoxetin	5-HT	10–80	–	–	–	OCD BUL	GIT AKA SEX
Fluvoxamin	5-HT	50–300	–	–	–	OCD	GIT AKA SEX
Paroxetin	5-HT	10–60	+	+	+	OCD PTSD	GIT AKA SEX
Sertralin	5-HT; DA	25–200	+	+	–	OCD PTSD	GIT AKA SEX
Duloxetin	5-HT; NA	30–60	–	–	+	SCH	GIT AKA
Milnacipran	5-HT; NA	25–100	–	–	–	SCH	GIT AKA
Venlafaxin ER	5-HT; NA; DA; 5-HT ₂	75–375	+	–	+	GAD	GIT SEX AKA RR ↑
Mirtazapin	5-HT; NA; H ₁ ; 5-HT ₂ ; α ₂	15–45	–	–	–		SED KG ↑
Tianeptin	5-HT; Glutamat	3× 12,5	–	–	–		GIT
Moclobemid	MAO	300–600	+	–	–		AKA
Reboxetin	NA	8–12	–	–	–		AKA
Trazodon	5-HT; 5-HT ₂ ; α ₁	75–225	–	–	+	PTSD	SED
Agomelatin	5-HT; MT ₁ +MT ₂	25–50	–	–	–		GIT

GAD: generalisierte Angststörung; BUL: Bulimia nervosa; OCD: Zwangsstörung (obsessive compulsive disorder); PTSD: posttraumatische Belastungsstörung; SCH: Schmerzstörung; GIT: gastrointestinale Nebenwirkungen; AKA: akathisieähnliche Unruhezustände; SEX: sexuelle Dysfunktion; SED: Sedierung; KG ↑: Gewichtszunahme; RR ↑: Blutdruckanstieg

Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

Venlafaxin ER („extended release“ = retardierte Form) zeigte in der Behandlung der generalisierten Angststörung sowie der sozialen Phobie in verschiedensten Kurz- und Langzeitstudien eine hohe Wirksamkeit, ebenso fanden sich günstige Effekte bei der posttraumatischen Belastungsstörung [5].

Milnacipran kann ebenso zu guten Therapieeffekten, insbesondere bei der Behandlung der generalisierten Angststörung, führen und stellt für Patienten mit Lebererkrankungen aufgrund des fehlenden „First-pass“-Effekts in der Leber eine gute Alternative zu Venlafaxin dar [6].

Ebenso konnte die Wirksamkeit von Duloxetin bei der Behandlung der GAD in Studien belegt werden [7].

Übelkeit, Unruhe, Schlafstörungen oder Kopfschmerzen können zu Beginn einer Therapie mit SNRI einschränkend sein. Die Latenzzeit für den anxiolytischen Effekt liegt bei allen SNRI bei ca. 2–4 Wochen.

Mirtazapin (NaSSA)

Bei diesem Vertreter des „NaSSA-Konzepts“ kommt es über eine Blockade präsynaptischer α₂-Adrenozeptoren zu einer Erhöhung von Serotonin und Noradrenalin. Außerdem erfolgt eine postsynaptische Blockade von 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren, ebenso wird der H₁-Histaminrezeptor geblockt. Obgleich eine Zulassung zur Behandlung von Angststörungen fehlt, zeigt es eine gute Wirksamkeit bei Angstsymptomen, ferner wirkt es sich günstig auf eine Verbesserung der klinischen Schlafparameter aus [8].

Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Über eine Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin entfaltet diese Medikamentengruppe ihren anxiolytischen Effekt. Besonders für Imipramin und Clomipramin konnte eine gute Wirksamkeit zur Behandlung von Angststörungen nachgewiesen werden. Das Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, orthostatische Hypotension und Tachykardie bedingt jedoch in ca. 25 % der Fälle einen Behandlungsabbruch, weshalb Trizyklika als Medikamente der dritten Wahl gelten sollten.

Tabelle 4: Evidenzbasierte Therapierichtlinien (zusammengestellt nach Kapfhammer).**Kombinationsbehandlungen bei Angststörungen (Lage auf Basis der evidenzbasierten Medizin)**

Panikstörung	Metaanalyse [21]	Kaum Vorteile		
	Metaanalyse [22]	Vorteile in Akutbehandlung		
		In Langzeitperspektive	Pharmaka plus	+
			Psychotherapie plus	±
	BDZ + Exposition	Mögliche negative Interferenz mit therapeutischem Lernen		
	AD + Exposition	Keine negative Interferenz [23]		
	Bedeutsam	Unterscheidung Akutintervention vs. Langzeitmedikation [24–26]		
	Sequenziell	Absetzen von BDZ: + KVT > Rückfallrisiko [27]		
		Ungenügende Response auf KVT: + SSRI: ++ [28]		

Generalisierte Angststörung	Häufige Praxis, mangelnde Empirie [29]
-----------------------------	--

Soziale Phobie	Häufige Praxis, günstigere Datenlage, aber komplexe Zusammenhänge [30] Kombination: raschere Akutkontrolle; Langzeit: Pharma + > Pharma, Psycho + = Psycho [31]
----------------	--

Spezifische Phobien	Typischerweise keine Indikation für Pharmakotherapie mono oder kombiniert Aber theoretisch interessant: D-Cycloserin (glutamaterg)/Hydrokortison Therapeutisches Neulernen signifikant gefördert [32–34]
---------------------	--

BDZ: Benzodiazepin; AD: Antidepressivum; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Einzig die sedierende Komponente unter den Nebenwirkungen dürfte einen günstigen Effekt auf Angsterkrankungen ausüben. Vorsicht ist bei älteren Patienten aufgrund der kardialen Nebenwirkungen geboten. Dieser Umstand sollte auch beim Auftreten von Suizidgedanken berücksichtigt werden, da Überdosierungen letal enden können [9].

Weitere Antidepressiva

Reboxetin

Reboxetin ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI). Die bisher vorliegenden Daten sind vielversprechend, es gibt Hinweise für die Wirksamkeit bei Panikstörung und Sozialphobie [10].

Tianeptin

Tianeptin ist ein Serotonin-Modulator. Es konnte lediglich eine Wirksamkeit in der Behandlung von Angstsymptomen bei Vorliegen einer depressiven Störung nachgewiesen werden.

Trazodon (SARI)

Es stellt einerseits einen moderaten Serotonin-Wiederaufnahmehemmer dar, gilt aber auch als einer der potentesten 5-HT_{2C}-Antagonisten und wirkt dadurch sehr gut anxiolytisch. Die Wirksamkeit zur Behandlung der generalisierten Angststörung konnte gut belegt werden [11].

Bupropion XR

Dieser selektive Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer zeichnet sich durch sein gutes Nebenwirkungsprofil (keine Gewichtszunahme und keine sexuelle Dysfunktion) aufgrund fehlender serotonerger Angriffspunkte aus. Die Anfangsdosierung beträgt 150 mg und kann bei guter Verträglichkeit auf 300 mg Tagesdosis gesteigert werden. Spezifische Studien zur Behandlung von Angststörungen sind noch nicht ausreichend vorhanden, wobei Bupropion XR über die oben angeführten Wirkmechanismen als sinnvolle Alternative erachtet werden kann [12, 13].

Moclobemid

Dieser reversible Monoaminoxidase-A-Hemmer sollte mit einer Anfangstagesdosis von 300 mg eingeschlichen werden. Das Nebenwirkungsprofil gilt im Allgemeinen als sehr gut, in wenigen Fällen kommt es zu Benommenheit oder geringer Übelkeit. Seine Wirksamkeit zeigt er vorrangig in der Behandlung der Sozialphobie, wobei laut Untersuchungen eine Tagesdosis von 900 mg als am effektivsten gilt [14].

Agomelatin

Als Antagonist am 5-HT_{2C}-Rezeptor und Agonist an den MT1- und MT2-Rezeptoren entfaltet Agomelatin seine antidepressive Wirksamkeit. Es konnte eine deutliche Verbesserung einer bestehenden Angstsymptomatik unter einer Therapie mit Agomelatin bei Vorliegen einer depressiven Episode aufgezeigt werden [15]. Außerdem konnte die Effektivität bei der Behandlung der generalisierten Angststörung im Rahmen einer großangelegten Studie unter Beweis gestellt werden [16].

■ Andere Präparate

5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten

Buspiron gehört zur Gruppe der Azapirone und konnte seine Wirksamkeit in der Behandlung der generalisierten Angststörung in mehreren kontrollierten Studien unter Beweis stellen [17]. Der Einsatz bei der Therapie von Panikstörungen ist jedoch eingeschränkt, da die nötige adjuvante Gabe von Benzodiazepinen die Wirksamkeit von Buspiron abschwächt. Zu den Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Unruhe sowie Parästhesien. Buspiron besitzt kein Abhängigkeitspotenzial, die Anfangsdosis liegt bei 5–10 mg/d, die empfohlene Tagesdosis bei 30–60 mg. Letztlich hat Buspiron in unseren Breiten nie einen breiten Einsatz erfahren.

Hydroxycin

Dieses Medikament bewirkt eine Blockade am H1-Histaminrezeptor mit zusätzlicher adrenolytischer sowie anticholiner-

ger Aktivität. Bei schwächerer Anxiolyse (im Vergleich zu Benzodiazepinen) gilt es als „Second-line“-Therapeutikum, die sedierende Komponente kann bei der Behandlung von Vorteil sein. Jedoch weist Hydroxycyn keinen antidepressiven Effekt auf und besitzt keine Wirksamkeit bei den übrigen Angststörungen. Es zeigt kein Abhängigkeitspotenzial. Die Dosierung liegt bei 50–400 mg.

Antiepileptika

Pregabalin, ein Antiepileptikum der neueren Generation, greift nicht am GABA-Rezeptor an, sondern wirkt auf die Alpha-II-Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle und zeigt neben seiner Wirksamkeit in der Behandlung des neuropathischen Schmerzes auch eine sehr gute Wirksamkeit bei der Therapie der generalisierten Angststörung [18].

Betablocker

Lipophile Betablocker (z. B. Propanolol) können die Blut-Hirn-Schranke gut überwinden und üben dadurch einen sehr guten anxiolytischen Effekt aus. Eine eventuell auftretende depressionsfördernde Komponente sollte jedoch bedacht werden.

Antipsychotika

Insbesondere bei der Behandlung der generalisierten Angststörung kam es durch den Einsatz von niedrigdosierten klassischen Neuroleptika zu einer Besserung der Angstsymptomatik. Über den Wirkmechanismus, durch den Antipsychotika eine anxiolytische Wirkung ausüben, ist wenig bekannt. Die Wirksamkeit der modernen atypischen Antipsychotika, die deutlich weniger extrapyramidal-motorische Früh- und Spätwirkungen nach sich ziehen, in der Behandlung von Angst-erkrankungen ist derzeit Gegenstand der Forschung. Ein Effekt ist aufgrund der 5-HT₂-Blockade sowie der dopaminergen Eigenschaften anzunehmen [19]. Insbesondere Quetiapin zeigte in Studien eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung sowohl der generalisierten Angststörung als auch der Zwangserkrankung [20].

In Analogie zur Behandlung depressiver Episoden können Dosierungsschritte sowie Dosisanpassungen im Rahmen der Therapie von Angststörungen nach einem von der Österreichischen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie entworfenen Therapiealgorithmus vorgenommen werden. Wie bereits erwähnt kann eine Therapie mit Benzodiazepinen in der Akuttherapie additiv notwendig sein. Tabelle 4 bietet eine dementsprechende Übersicht.

■ Relevanz für die Praxis

Angsterkrankungen zählen zu den häufigsten psychischen Störungen und neigen oft zur Chronifizierung. Neben psychoedukativen Maßnahmen berücksichtigt der moderne therapeutische Ansatz gleichermaßen medikamentöse sowie psychotherapeutische Therapieverfahren. Ein frühzeitiges Einleiten einer Kombinationstherapie aus dem breiten Spektrum der oben angeführten Psychopharmaka und einer Psychotherapie ist essenziell, um eine Linderung der Angstsymptome und sekundär eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken zu können. Eine Übersicht über die evidenzgestützten Therapierichtlinien bietet Tabelle 4.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Livingstone MG. Benzodiazepine dependence. Br J Hosp Med 1994; 51: 281–6.
- Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. Arch Gen Psych 2001; 58: 681–6.
- Förstl H, Hautzinger M, Roth G. Neurobiologie psychischer Störungen. Springer, Heidelberg, 2006.
- Bandelow B, Behnke K, Lenoir S, et al. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: A multinational randomized double-blind 15 week study. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12 (Suppl 3): S364.
- Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalized anxiety disorder in primary care. Br J Gen Pract 2003; 53: 772–7.
- Blaya C, Segnfredo AC, Dornelles M, et al. The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22: 153–8.
- Khan AY, Macaluso M. Duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: a review. Neuropsychiatr Dis Treat 2009; 5: 23–31.
- Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. CNS Drugs 2009; 23: 427–52.
- Nutt DJ. Death by tricyclic: the real antidepressant scandal? J Psychopharmacol 2005; 19: 123–4.
- Versiani M, Cassano G, Perugi G, et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63: 31–7.
- Cusack B, Nelson A, Richelson A. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. Psychopharmacology 1994; 114: 559–65.
- Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD, et al. A pilot controlled trial of bupropion XL versus escitalopram in generalized anxiety disorder. Psychopharmacol Bull 2008; 41: 46–51.
- Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. J Clin Psychiatry 2008; 69: 1287–92.
- Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. CNS Drug Rev 2003; 9: 97–140.
- Baldwin DS, Lopez AT. Agomelatine in the treatment of mood and anxiety disorders. Br J Hosp Med 2010; 71: 153–6.
- Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 561–6.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. World J Biol Psychiatry 2008; 9: 248–312.
- Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 1022–30.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Lecture Board:

Prof. Dr. Borwin Bandelow, Göttingen
Univ.-Prof. Dr. Peter Fischer, Wien
Univ.-Prof. Dr. Armand Hausmann, Innsbruck

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „akademie der ärzte“ publiziert werden.

**Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten
finden Sie in Kürze unter:**

<http://www.meindfp.at>



19. Gao K, Muzina D, Gajwani P, et al. Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1327–40.
20. Katzmann MA, Vermani M, Jakobs L, et al. Quetiapine as an adjunctive pharmacotherapy for the treatment of non-remitting generalized anxiety disorder: A flexible-dose, open-label pilot trial. *J Anxiety Disord* 2008; 22: 1480–6.
21. Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 2005; 88: 27–45.
22. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 305–12.
23. Mavissakalian MR. Phenomenology of panic attacks: responsiveness of individual symptoms to imipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 233–7.
24. Vanelli M. Improving treatment response in panic disorder. *Prim Psychiatry* 2005; 12: 68–73.
25. Otto MW, Deveney C. Cognitive-behavioral disorder and the treatment of panic disorder: efficacy and strategies. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 4): 28–32.
26. Thase ME, Jindal RD. Combining psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of mental disorders. In Lambert MJ (ed). *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. John Wiley and Sons, New York, 2004; 743–65.
27. Bruce TJ, Spiegel DA, Gregg SF, et al. Predictors of alprazolam discontinuation with and without cognitive behavior therapy in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1156–60.
28. Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, et al. Addition of cognitive-behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder patients non-responding to fluoxetine. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 314–9.
29. Kuzma JM, Black DW. Integrating pharmacotherapy and psychotherapy in the management of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6: 268–73.
30. Belzer KD, McKee MB, Liebowitz MR. Social anxiety disorder: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Prim Psychiatry* 2005; 12: 35–48.
31. Prasko J, Dockery C, Horáček J, et al. Moclobemide and cognitive behavioral therapy in the treatment of social phobia. A six-month controlled study and 24 months follow up. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 473–81.
32. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1136–44.
33. Ledgerwood L, Richardson R, Cranney J. D-cycloserine facilitates extinction of learned fear: effects on reacquisition and generalized extinction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 841–7.
34. Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, et al. Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5585–90.

Dr. med. Christoph Ebner

Medizinstudium in Graz. Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin. Arzt für Allgemeinmedizin. Tätig an der Univ.-Klinik für Psychiatrie Graz.

Wissenschaftliche Schwerpunkte im Bereich Angststörungen und affektive Störungen.

**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/JNeurolNeurochirPsychiatr

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

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

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

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf, P.b.b. 02Z031117M

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Bezug: Jahresabonnement EUR 36,– bei mind. 4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und Versandkosten), 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 benützt 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.

Störungen der Mundmotorik bei Kindern mit infantiler Zerebralparese (ICP)

J. G. Limbrock

Kurzfassung: Saugen und Schlucken können bei Kindern mit ICP schon im ersten Lebensjahr Probleme bereiten, meist aber entwickeln sich die typischen Funktionsstörungen später: Offene Mundhaltung, Zungenstoß, Speichelfluss, Verschlucken beim Übergang auf stückige oder festere Nahrung oder bei Flüssigkeit (Dysphagie), sowie Dysarthrie usw.

In diesem Übersichtsartikel werden typische Probleme mit Haltung und Atmung, mangelndem Lippenschluss und Zungenbeweglichkeit, veränderter Mundschleimhaut und Zahn- und Kieferstellung sowie mit beeinträchtigtem Trinken, Essen und Sprechen beleuchtet, mit ihren Funktionszusammenhängen, auf Basis aktueller Literatur. Der Speichelfluss hat für ältere Kinder und Jugendliche mit ICP eine besonders große Einschränkung der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben („International Classification of Functioning“ [ICF]) zur Folge und wird mit Pathogenese und Therapieoptionen ausführlicher behandelt. Da eine Verminderung der Speichelproduktion – medikamentös oder chirurgisch – nicht an der Ursache des Problems ansetzt, nämlich der Effektivität und Frequenz des Schluckens, und oft auch zu langfristigen Folgen für Zähne, Mundhygiene und Schlucken führt, werden funktions-

verbessernde Therapien besprochen.

Beispielhaft folgt im zweiten Teil eine Darstellung des Castillo-Morales®-Konzepts, inklusive stimulierender Gaumenplatten, und der Pörnbacher-Therapie – beide setzen ganzkörperlich an und verbessern indirekt und direkt die Oralmotorik und -sensorik. Schließlich wird im Lichte neuerer Erkenntnisse der Neuroplastizität die Indikation zur Gastrostomie-Ernährung reflektiert.

Schlüsselwörter: Zerebralparese, Dysphagie, Speichelfluss, Essstörung, Castillo-Morales®-Konzept, Gaumenplatten, Pörnbacher-Therapie (NEPA), PEG

Abstract: Oral Motor Skill Problems in Children with Cerebral Palsy. Sucking and swallowing problems may already arise in the first year of life in a child with ICP, but mostly the typical oral motor problems develop later: open-mouth posture, tongue thrust, drooling, choking on lumpy or solid food, or on liquids (dysphagia), dysarthria etc.

This review article highlights the corresponding areas of posture, respiration, lip seal, tongue,

mucosa, dental and maxillary position, drinking and eating, and articulation – based on up-to-date literature. Drooling has many implications for social participation (International Classification of Functioning [ICF]), and is highlighted with pathogenetic and therapeutic reasoning. Reduction of saliva – by drugs or surgery – does not touch the root of the problem – the effectiveness and frequency of swallowing – and often leads to long-term consequences for teeth, oral hygiene, and swallowing. Therefore, improvement of functions is preferred, and such therapies are discussed. Two are specially depicted:

The Castillo Morales® concept, including stimulating palatal plates, and the Pörnbacher therapy (NEPA). They approach whole-body motricity and indirectly and directly also oral motricity and perception. Finally, the indication for gastrostomy feeding is reflected, considering new findings on the neuroplasticity of swallowing. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (4): 360–6.**

Key words: oral motor skills, cerebral palsy, dysphagia, drooling, eating disorder, Castillo Morales® concept, stimulating palatal plates, Pörnbacher therapy (NEPA)

■ Einleitung

Dieser Übersichtsartikel wird aus den komplexen Zusammenhängen fazio-oro-pharyngealer Störungen bei ICP folgende Bereiche besonders behandeln:

- Einflussfaktoren wie Haltung und Atmung
- Zunge und Schleimhaut
- Kiefer- und Zahnstellung
- Trinken und Essen
- Sprechweise (Dys- bzw. Anarthrie)
- Speichelfluss
- Therapien, Literaturstudien, Beispiele
- „Use it or lose it“: Neuroplastizität, ein Plädoyer für Frühtherapie

Orofaziale Funktionsstörungen sind bei Kindern mit Zerebralparese nicht selten; bei ca. 1/3 sind sie so alltagsrelevant, dass sie eine spezielle Behandlung erfordern.

Es kann ein typisches Frühsymptom einer zerebralparetischen Entwicklung eines Säuglings sein, wenn bereits das Saugen und Schlucken Probleme bereiten, bedingt durch

wenig Aktivität von Lippen/Buccinatormechanismus. Brei, halbfeste oder feste Kost erfordern die Ablösung des Saugmusters durch komplexere, sensomotorisch koordinierte Bewegungen. Diese Schritte sind mit der Reifung der Mundmotorik verbunden und eine Persistenz der Unreife hat Folgen (Verschlucken, Zahn- und Kieferentwicklung u. a., siehe unten). Eine Frühtherapie ist wichtig.

■ Einflussfaktoren wie Haltung und Atmung

Kinder mit ICP weisen meist eine instabile Rumpf- und Kopfhaltung auf. Ihr Kopf ist oft rekliniert oder stark gebeugt. Ihre Atmung ist beschleunigt, mit geringer Kapazität und flach [1].

Die meist habituelle, gelegentlich auch nasal-obstruktive Mundatmung hat Folgen für die Mundschleimhaut und den intraoralen Druck sowie mittelfristig für die Zahn- und Kieferstellung. Außer den selteneren, gravierenden pharyngealen Schluckstörungen mit Aspiration kann es auch zunächst unbemerkte Mikroaspirationen geben. Gehäufte Bronchitis oder gar Pneumonie sollten Anlass sein, diese Möglichkeit abzuklären.

■ Sensibilität und Zungenfunktion

Kinder mit ICP können nur ungenügende intraorale Wahrnehmungserfahrungen sammeln, z. B. durch die hypertone Zun-

Eingelangt am 15. März 2010; angenommen nach Revision am 23. Dezember 2010
Aus dem Kinderzentrum München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Johannes G. Limbrock, Kinderzentrum München, D-81377 München, Heiglhofstraße 63; E-Mail: limbrock@oral-motorik.de

ge, die schmal und spitz ist und oft interdental liegt, auch mit einem Zungenstoß nach vorne. Diese Zunge „kennt“ die seitliche Mundhöhle nicht. Sie ist hinten konvex und schafft kaum die nötige Rückbewegung (in Form und Koordination) bei der Einleitung des Schluckens.

Der Mundboden ist fest, das Zungenbein angehoben. Schleimhaut und Zahnfleisch sind meist hypertroph und trocken bedingt durch Mundatmung, Austrocknung und mangelnde „Selbstreinigungskräfte“ des Mundes. Dies trägt zu einer veränderten Sensibilität bei: Viele Wahrnehmungsqualitäten sind reduziert, die z. B. für die Feinkoordination beim Kauen nötig sind, andere gesteigert, wie Überempfindlichkeit oder Würgen.

■ Kiefer- und Zahnstellung

Bei Kindern mit ICP bleiben Ober- und Unterkiefer schmal, der Gaumen wird hoch und schmal bedingt durch mangelndes Abrollen der Zunge am Gaumen beim Kauen und Schlucken, er bekommt dadurch eine gotische Form [2]. An der Formentwicklung von Zahn- und Kieferstellung sind Auswirkungen ausgebliebener Frühbehandlung abzulesen.

Die Seitwärtsbewegungen von Unterkiefer und Zunge sind eingeschränkt. Bei dystoner Komponente kommt eine Extensionsreaktion erschwerend hinzu. Das Velum ist hyperten und angespannt. Dies ändert Schlucken, Artikulation und Stimmklang.

Oft entsteht ein frontal offener Biss, bedingt durch Zungen- und fehlende Aktivität von Ober- und Unterlippe. Der Zungenstoß nach vorne oben und der Druck der marginalen Fasern der Oberlippe auf die Zahnwurzeln – beide bei Spastik am ausgeprägtesten – führen zur Vorkippung der oberen Schneidezähne [3, 4].

Die unteren Schneidezähne werden von Kinnmuskel und Unterlippe einwärts gedrückt. Beides führt zu einem Rückbiss/Prognathie, entsprechend der kieferorthopädischen Angle-Klasse II,1. Viel seltener entwickelt sich eine Progenie, entsprechend der Angle-Klasse III, nämlich bei überwiegender Muskelhypotonie und Zungendruck nach vorne unten.

Später haben viele Kinder mit ICP nur noch einen Zahnkontakt an den letzten Molaren, bedingt durch zu wenig Kau- und Lippenaktivität, der aber wiederum rein mechanisch die Kaumöglichkeit minimiert (Abb. 1).

■ Exkurs zum Thema „Funktion und Form“

Größenzunahme und Remodellierung bestimmen das postnatale Knochenwachstum. Desmale und chondrale Ossifikationsprozesse an flachen Knochen, Epiphysen und Suturen sind die bestimmenden, 20 Jahre lang wirkenden Faktoren im Kopfbereich; die langen und kurzen Knochen der Diaphysen sind beim Neugeborenen bereits verknöchert. Das Knochenwachstum des Kopfes ist beeinflussbar: Auf die Knochenapposition und -resorption wirken Muskelkraft als „periostale Matrix“ und Hohlräume wie der Mund als „kapsuläre Matrix“ [5]. Bei der kieferorthopädischen Regulation werden beide



Abbildung 1: Patient M., 14 Jahre. Bilaterale spastische infantile Zerebralparese. „Gross Motor Function Classification System“ (GMFCS) V. Verdicktes Zahnfleisch, gotischer Gaumen, Zahnengstand.

genutzt. Bei Kindern mit ICP sind diese Kraftvektoren sehr verändert.

■ Folgen für Trinken und Essen

Schwaches Saugen kann ein typisches Frühsymptom einer zerebralparetischen Entwicklung eines Säuglings sein, bedingt durch wenig Aktivität von Lippen/Buccinatormechanismus. Die Koordination von Saug- und Schluckakt gelingt aber meist, solange nicht eine Beißreaktion stört, allerdings häufig verbunden mit Luftschlucken. Dennoch ist im späteren Verlauf das Saugen oft die am wenigsten gestörte Ernährung des Kindes. Häufiger ist der Übergang auf Brei erschwert, dann auf Brei mit Stücken; schließlich ist die Aufnahme fester Nahrung lange Zeit oft gar nicht möglich. Denn Brei, halbfeste oder feste Kost erfordern die Ablösung des Saugmusters durch komplexere, sensomotorisch koordinierte Bewegungen [6].

Es kommt zunehmend zur Kopfreklination, nicht nur als Bewegungsmuster der Spastik, sondern auch zum Freihalten der Atemwege und für das – passive – Hinuntergleiten des Bolus. Dies wiederum erschwert den eigentlichen Bolustransport, der eine koordinierte Muskelaktionsfolge und eine Variationsbreite für die rasche Anpassung an Konsistenzen, Haltungsänderung und andere Einflüsse erfordert. Manchmal sind mehrere Versuche mit Kopf-, Lippen- und Zungenbewegungen zur Einleitung des Schluckens nötig. Bei manchen Kindern ähnelt es einem „Vogel-Schluckmuster“ mit Zurückwerfen des Kopfes. Die Nahrung verbleibt lange im Mund. Die frühkindlichen Bewegungsmuster der „primären“ Zungenbewegungen persistieren und erschweren den Nahrungstransport. Es sind Wellenbewegungen auf der Zungenoberfläche, die in der Normalentwicklung mit spätestens 4 Jahren abgebaut sind, wie von Castillo-Morales in einer Studie festgestellt [7]. Seitliche Zungen- und Kieferbewegungen werden nicht genug gebahnt.

Zunehmend drückt die hypertone Zunge gegen das Velum und verengt den Donders'schen Raum (ein weiterer hinderlicher Faktor für das Schlucken), verbunden mit wenig Lippenaktivität. Das Kauen wird schwer erlernt in Ermangelung einer Seit- und Rotationsbewegung von Zunge und Unterkiefer.

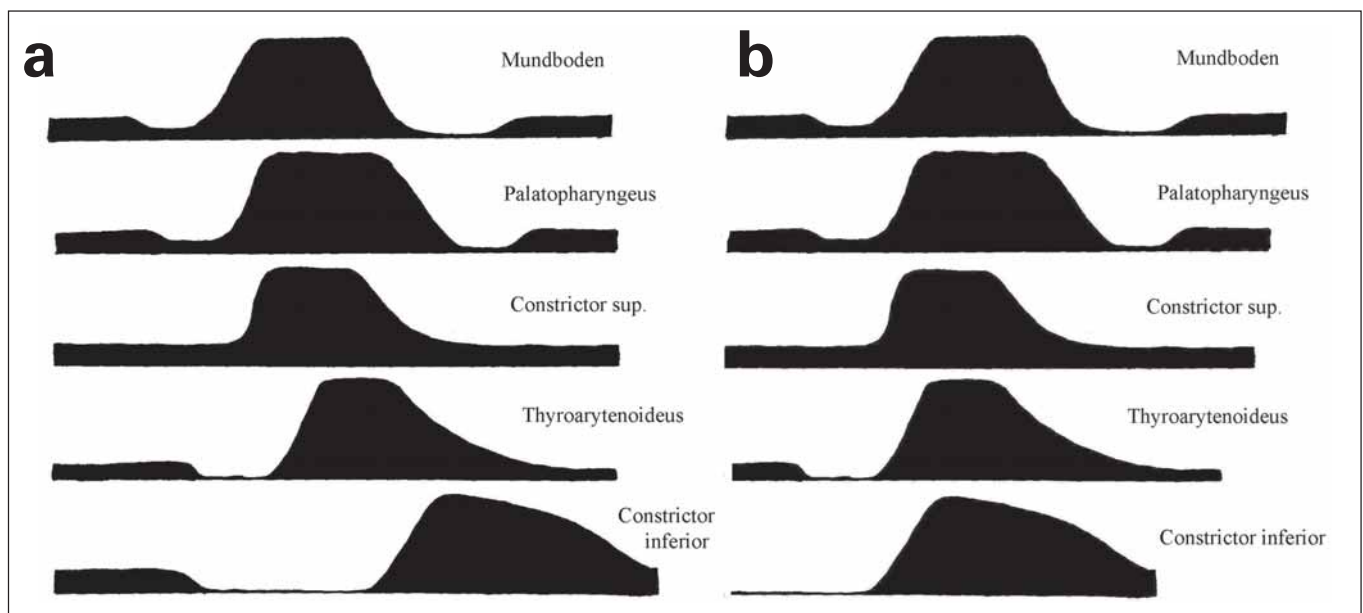


Abbildung 2: Normaler (a) und ineffektiver (b) Schluckablauf: Die Muskelkontraktionsabfolge ist bei infantiler Zerebralparese mit Speichelfluss aufgehoben. Nach [13, 14].

■ Sprechweise: Dys- bzw. Anarthrie kommt bei 75 % der Kinder mit ICP vor

Die Aussprache der Kinder mit ICP ist oft schwer verständlich, verlangsamt und verwaschen, bedingt durch mangelhafte Koordination von Atmung und Phonation und durch die Hypertonie und/oder Dyskinesie der Artikulationsorgane Lippen, Zunge und Velum.

Die Labiallaute gelingen den Kindern am schwersten, bei Spastik auch die Palatalaute, die Dentalaute können sie noch relativ am besten bilden – allerdings mit interdentalen Zungenpressen.

Die Kinder sprechen gepresst und stoßweise, häufig mit schlecht zu regulierender Lautstärke (Luftdruck) und unangepassten Atempausen.

Eine eigentliche Stimmstörung (Stimmlippen) liegt selten vor, vielmehr ist die Phonation durch die mangelhafte Koordination von Atmung und Artikulationsorganen beeinträchtigt.

Die stärkste Beeinträchtigung des Sprechens sieht man bei Kindern mit Spastik, die manchmal gar keine verständliche Sprache erwerben (Anarthrie).

Kinder mit dyskinetischer Bewegungsstörung haben oft eine rückverlagerte Artikulation, manchmal mit hypernasalem Stimmklang und eventuell mit stoßweise gepressten Lauten. Der Redefluss ist häufig unterbrochen, die Prosodie eher unangeprägt.

Kinder mit Ataxie zeigen überwiegend Mundatmung, die Atemtiefe ist reduziert, der Aufbau des Stimmeinsatzes erschwert. Die Stimme klingt oft rau und unter Umständen zitterig. Besonders Lippenlaute sind für sie schwer zu bilden, die gesamte Sprechweise ist eher monoton oder plötzlich überschießend mit gepresstem, schwer sofort herzustellendem

Stimmeinsatz und nicht selten monotonem Sprechrhythmus [8, 9].

■ Speichelfluss

Pathogenese

Dass Kinder mit ICP ihren Mund meist nicht schließen und oft Speichel verlieren (in ca. 30 %, [10]), bringt besonders große Einschränkungen der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben („International Classification of Functioning“ [ICF]) mit sich. Die Gründe dafür sind gut untersucht:

- Das Schlucken ist seltener, der orale Transport ist ineffektiver als bei Gesunden.
- Dies und die offene Mundhaltung nehmen bei längerer aufrechter Position des Kindes zu.

Der Speichel sammelt sich vorne im Mund und läuft heraus, die Kinder merken es nicht oder können es nicht steuern und „gewöhnen“ sich daran. Als weitere Folge fließt die Nahrung aus dem Mund oder wird im Mund zunehmend verflüssigt. Speichelproduktion und Metabolismus sind normal, es liegt keine Hypersalivation vor [11, 12].

Der normale kindliche Schluckablauf und die Störungen bei ICP wurden in den 1980er-Jahren gründlich untersucht: Bosma [13] zeigte 1980 in EMG-Ableitungen die koordinierte Kontraktionsabfolge der ca. 50 am Schlucken beteiligten Muskeln vom Mundboden bis zum Zwerchfell. Dabei gibt es wenig Variabilität in Abfolge und Stärke, d. h. „alles oder nichts“. Sochaniwskyj [14] zeigte ab 1986, dass bei ICP dieses individuell konsistente Muster in eine fast gleichzeitige Aktivität umschlägt. Dies war bei ICP-Kindern mit Speichelfluss im Vergleich zu „trockenen“ deutlich ausgeprägter: Es handelt sich also um eine Ineffektivität in Koordination und Transport (Abb. 2).

Therapien für Speichelfluss

Viele Betroffene und ihre Eltern berichten, dass gerade durch einen Speichelfluss die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben

besonders beeinträchtigt sein kann. Daher wird an diesem Beispiel kurz auf die möglichen Therapien eingegangen.

An erster Stelle stehen die oral-sensomotorischen Therapien, weil sie an der Pathogenese (Schluckfrequenz und -effektivität) ansetzen: Castillo-Morales®, Bobath/NDT, Pörnbacher, Padovan, FOTT u. a. [15]. Sehr hilfreich kann hierbei eine Unterstützung durch intraorale Stimulationsgeräte sein, z. B. Gaumenplatte nach Castillo-Morales® oder ISMAR nach Haberfellner [15].

Die Verhaltenstherapie kann bei Kindern mit leichterem ICP und ausreichender Intelligenzentwicklung wirksam sein, jedoch weisen die Berichte darüber geringe Fallzahlen auf [16].

Besonders im angloamerikanischen Raum wird die medikamentöse Behandlung praktiziert: anticholinerg, oral oder als Hautpflaster, z. B. Scopolamin/Hyoscin oder Glycopyrrolat (USA). Die Wirkung ist dosisabhängig gut, weist aber mindestens $\frac{1}{3}$ Nebenwirkungen und auch Therapieabbrüche auf [17].

Zurzeit wird die Botulinumtoxin-Injektion in die Speicheldrüsen (Submandibularis und/oder Parotis) besonders diskutiert. Sie setzt eine Analgosedierung (bzw. Narkosen) und exakte Steuerung durch Ultraschall voraus. Sie hält 4–5 Monate an und kann einige Male wiederholt werden (Übersicht bei [18]).

Langfristige Erfahrungen liegen mit der chirurgischen Intervention vor: Meist wird die Entfernung von Speicheldrüsen mit der Verlegung der Submandibularis-Gänge nach hinten kombiniert; eventuell auch mit Laserkoagulation. Außerdem gibt es die Neurektomie der Chorda tympani (früher auch eine Bestrahlung der Speicheldrüsen).

Für alle Optionen liegen positive chirurgische Berichte vor. Bei langfristigen Untersuchungen haben aber mindestens 30 % (bis 90 %) Zahnkrankheiten und Schluckerschwernis durch wenig und zähen Speichel, u. a. [19–21].

Diese langfristigen Folgen müssen bei allen Verfahren beachtet werden, die nicht an der Pathogenese (Schluckfrequenz und -effektivität) ansetzen.

Wirksamkeitsnachweise

Wirksamkeitsnachweise sind sehr schwierig zu erbringen: Es gibt ca. 100 Studien, fast alle weisen diverse Einschränkungen auf:

- Inhomogene Patientengruppen
- Messmethoden des Speichellaufens von aufwendig bis ungenau
- Abhängigkeit von vielen Faktoren wie Haltung, Allgemeinzustand, Stimmung, Begleitkrankheiten
- Unbehandelte Kontrollgruppen kaum zu realisieren
- Randomisierung nicht leicht (weil Therapiefreiheit)
- Verblindung kaum möglich (außer bei Medikamenten)
- Follow-up langfristig nötig, nicht nur 1–2 Jahre

Tägliche Arbeit

Für die tägliche Arbeit ergibt sich daraus, dass ein interprofessionelles Team über abgestufte Therapieoptionen verfügen und diese individuell anpassen sollte. Dazu gehört,

immer mit „kausal“ ansetzenden Therapien (Schluckfrequenz und -effektivität) zu beginnen, genügend lange und intensiv, mit Freude und Motivation, bevor die Speichelproduktion künstlich gedrosselt wird.

Als Beispiel können das „Chailey Heritage Clinical Service“, Großbritannien, und das „Oralmotorisk Centrum“ im Danderyd Hospital, Stockholm, Schweden, gelten (Berichte von Valerie Moffat bzw. Miriam Hartstein beim „Oral Motor Skills Symposium“ St. Gallen, April 2007, und „European Conference on Orofacial Regulation Therapy“ 2007, Trinity College, Dublin, Irland). Hier gehören oralmotorische Programme und intraorale Stimulationsgeräte zu den ersten Schritten, gefolgt von Anticholinergika, Botox, und – nur in England – schließlich Chirurgie [22].

Ausblick

Der Neuropädiater Peter Blasco hat seit dem „Consortium on Drooling“ 1990 die Entwicklung kritisch begleitet. 2003 schrieb er in *Developmental Medicine & Child Neurology* [23] zum Thema Botox in Speicheldrüsen: „*Orale Anticholinergika sind zurzeit das beste. Ob Botox minimalinvasiv ist, ist umstritten. Es wird aggressiv vermarktet. [...] Im Kontrast dazu widmen sich nur wenige Zahnärzte den Kindern mit CP, um intraorale Geräte anzubieten. Ich wünschte mir, es wäre anders herum [...]*“ (Übersetzung des Autors).

Am 22.05.2009 antwortete Blasco auf Nachfrage des Autors: „*Zurzeit bin ich weniger kritisch gegenüber Botox, meine aber noch, dass es zuviel verwendet wird. Ich plädiere sehr für eine ‚Head-to-head‘-Vergleichsstudie von Botox mit Anticholinergika. Übrigens habe ich versucht, eine Pharmafirma zur Unterstützung einer solchen Studie zu bewegen, sie sind aber nicht bereit dazu.*“ (Übersetzung des Autors) [24].

Hier zeigt sich ein Problem der Studienfinanzierung – das sollte bedacht werden, wenn Kostenträger nach Wirksamkeitsnachweisen fragen.

■ Orale sensomotorische Therapien anhand zweier Beispiele

Castillo-Morales®-Konzept

Die Hauptelemente sind lateinamerikanische Anthropologie, Kommunikation, die neuromotorische Entwicklungstherapie (NET), die orofaziale Regulationstherapie (ORT) sowie Gaumenplatten [25].

Grundsätze im Castillo-Morales®-Konzept

- In Kommunikation treten
- Respekt vor dem Gegenüber
- Keine Etikettierung
- Fähigkeiten des Kindes entdecken
- Zutrauen in die Fähigkeiten haben
- Unterstützung seiner Stärken und Eigenaktivität
- Dialog auf gleicher Ebene führen
- Auf den Rhythmus des Kindes eingehen

Motorische Ruhe

Die motorische Ruhe [26] (Abb. 3) ist ein universales Therapieelement im Castillo-Morales®-Konzept mit den Zielen:



Abbildung 3: Motorische Ruhe mit einem Säugling.

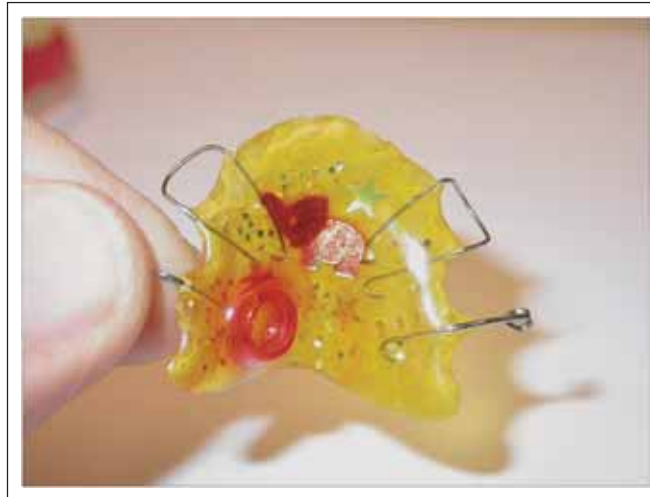


Abbildung 4: Gaumenplatte nach Castillo-Morales®, seitlicher Hohlknopf für die Zungenstimulation zum Schlucken und Kauen.



Abbildung 5: Patient C., 13 Jahre (bilaterale spastische Zerebralparese und Suprabulbärparese nach Herpesenzephalitis, „Gross Motor Function Classification System“ [GMFCS] IV): Aufnahme unmittelbar nachdem die Zunge an den Hohlknopf gedrückt war. Dieses unwillkürliche Spiel der Zunge mit dem Vakuum regt die Stempelbewegung der Hinterzunge zum Initiieren des Schluckaktes an.

- Kommunikation mit dem Kind oder Erwachsenen
- Gefühl des sicheren Haltenseins
- Ruhe, Aufmerksamkeit, Blickkontakt
- Koordinierung der Atmung
- Haltungsstabilität. Tonusregulierung
- Bahnung des Hand-Hand-, Hand-Fuß-, Hand-Mund- und Hand-Fuß-Mund-Kontakts

Aufbauend auf angepasster Lagerung/Ausgangsstellung und Tonusregulierung gibt es viele Möglichkeiten direkter und indirekter Aktivierung oro-fazio-pharyngealer Funktionen, ohne dass eine bewusste Mitarbeit des kleinen Kindes oder schwerer behinderter älterer Kinder nötig wäre:

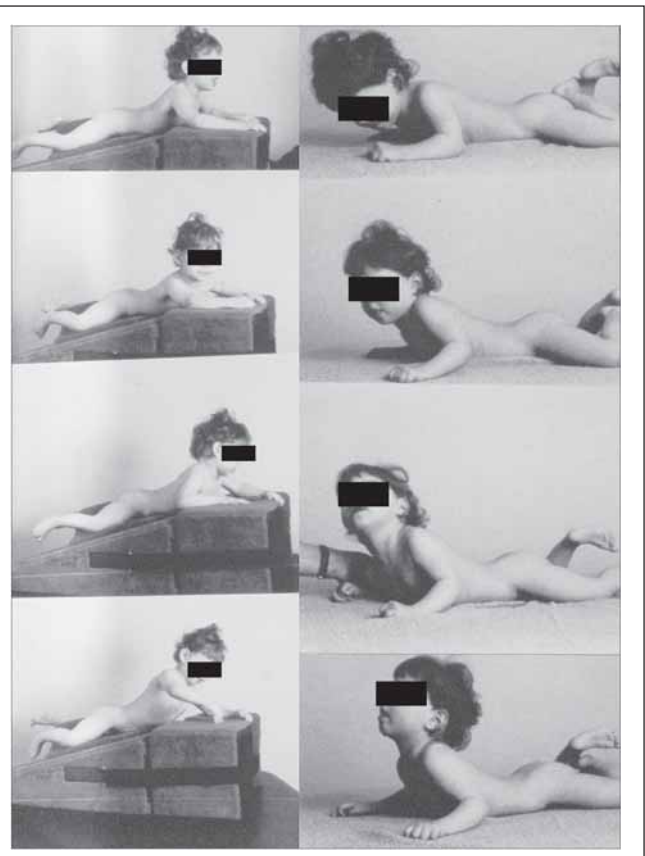


Abbildung 6: Bauchlagerungskeil mit Abduktionselement und Ellenbogenblöcken (links) im Gegensatz zur horizontalen Bauchlage (rechts).

- Mobilisation und Modellieren der Muskelketten, Auflösung störender Kompensationen, Tonusregulierung
- Basisübung und Variationen (Schlucken, Kiefer- und Zungenlateralisation, Aktivierung des Gaumensegels etc.)
- Vibration von Wangen, Lippen und Mundboden
- Motorische Zonen im Gesicht (Aktivieren der Mimik)
- Stimulation des Saugens, Buccinatormechanismus

Gaumenplatten nach Castillo-Morales®

Sie wirken als intermittierender Reiz für Zungen- und Lippenbewegungen und werden mehrfach täglich kurz eingesetzt. Der Hohlknopf – meist hinten an der A-Linie – stimuliert die Zunge zu Bewegung und Druck nach hinten-oben (Abb. 4, 5).

In Skandinavien werden die Castillo-Morales®-Platten auch zum willkürlichen Üben bei entsprechend kooperationsfähigen Patienten verwendet.

Neuro-Entwicklungsphysiologischer Aufbau nach Pörnbacher (NEPA)

Hier werden mittels therapeutischer Lagerung Schubkräfte in die Aufrichtung ausgelöst [27]

- mit Bauchlagerungskeil (Abb. 6), Abduktionsschienung und Ellenbogenblöcken bis zum Entwicklungsalter des Krabbelns (also auch für ältere schwerbehinderte Kinder),
- danach mit Rotationslagerungsplatte (stuhllähnlich) und erhöhter Ellenbogenauflage.

Die Aufrichtemechanismen führen zu eigenaktiver Nackenstreckung, die nötig ist für eine koordinierte Mund- und

Pharynxmotorik. Der oropharyngeale Trakt erfährt eine Längsspannung. Die Atmung vertieft sich. Die Oberlippe kommt vor, die Zunge geht zurück, das Schlucken wird ausgelöst und verläuft koordinierter.

■ Merksatz

Für alle Arten der „Mundtherapie“ gilt, dass der Mund- und Gesichtsbereich mit zu den sensibelsten, verletzlichsten und intimsten Zonen unseres Körpers gehört.

Unser Kontakt muss stets freundlich, einfühlsam und behutsam sein, dem Kind Sicherheit vermitteln und ihm genügend Zeit und Raum geben, um Vertrauen zu fassen.

Leider kommt es vor, dass Kinder eine langanhaltende Aversion gegen Mundberührung und sogar eine gravierende Nahrungsverweigerung entwickeln, nachdem sie gegen ihren Widerstand gefüttert oder im Mund-Gesichts-Bereich behandelt wurden.

■ Use It Or Lose It: Neuroplastizität

In der umfassenden Metaanalyse von Studien zu Dysphagie und Neuroplastizität von Robbins et al. [28] werden 10 Prinzipien zur Rehabilitation von Schluckstörungen aufgestellt.

1. Prinzip: Use It or Lose It

Wenn ein neuronales Substrat nicht biologisch aktiv ist, kann sich seine Funktion abbauen. Klinisch ist diese Wirkung bei der neurogenen Dysphagie Erwachsener bekannt.

2. Prinzip: Use It and Improve It

Es reicht nicht, nur die Funktion zu nutzen – es muss mit wachsender Kompetenz, Effizienz und Genauigkeit geschehen (Erkenntnisse aus den Sportwissenschaften). Kräftigungsübungen alleine steigern die Durchblutung, verändern aber nicht die kortikale und subkortikale Repräsentation. Es braucht also eine „Verteidigungslinie“ gegen den Verlust oraler Fähigkeiten („Use it or lose it“) und gleichzeitig eine Art sportliche Begeisterung und zielgerichtetes Üben zur Verbesserung der Funktionen.

3.–10. Prinzip

Die Neuroplastizität ist erfahrungsspezifisch (Prinzip 3), abhängig von Wiederholung (4), Intensität (5) und Dauer (6). Das Aktivieren/Üben muss sinnvoll/motivierend sein und den direkten Bezug zur Alltagsfunktion haben (7). Die Neuroplastizität ist altersabhängig (8). Es kann ein Transfer auf benachbarte Regionen stattfinden (9), aber auch Interferenz (10).

Frühe Behandlung ist wichtig und eine längere Unterbrechung der Funktionen schadet. Daher sollten die Entscheidungen für Gastrostomie-Ernährung zurückhaltend getroffen werden.

Sie hat in den vergangenen Jahrzehnten zugenommen aufgrund des Gewichts und Wachstums, der Füttererleichterung, oft weniger Infekten und Aspiration (nicht immer!) usw. Allerdings nimmt mit dem Gewicht das Fett zu, nicht die Muskeln und nicht die Beweglichkeit. Die möglichen Nach-

teile wiegen auch schwer: Komplikationen, fragliche Zunahme der Mortalität [29–31], eventuell Reflux. Und Gastrostomie-Ernährung senkt die Chance auf Neuroplastizität der oralen Funktionen.

■ Relevanz für die Praxis

In den Industrieländern hat die Zerebralparese eine Prävalenz von ca. 2,2 %. Bei ca. $\frac{1}{3}$ der Betroffenen sind orofaziale Störungen so alltagsrelevant, dass sie eine spezielle Behandlung erfordern. Unbehandelt können die fazio-oropharyngealen Störungen bei ICP zu Saug-, Schluck- und Kaustörungen führen, zum persistierenden Speichellaufen, sowie längerfristig zu Ausspracheproblemen (Dysarthrie) und Zahn- und Kieferfehlstellungen. Eine Frühdiagnostik und -therapie ist daher wichtig. Die Therapie sollte sich am Pathomechanismus der gestörten fazio-oropharyngealen Bewegung und Wahrnehmung mit entsprechenden ganzkörperlichen Therapiekonzepten orientieren (z. B. Castillo-Morales®-Konzept, Pöribacher-Therapie, FOTT), und auch mit stimulierenden intraoralen Geräten. Symptomatisch wirksame Ansätze, wie die Operation der Speicheldrüsen oder Injektion von Botulinumtoxin, sollten erst als fernere Therapieoptionen gelten. Dafür ist günstig, wenn ein interprofessionelles Team über abgestufte Therapieoptionen verfügt und diese individuell anpasst. Ähnliche Überlegungen gelten für Schluckstörungen und die Indikation zur Anlage eines Gastrostomas; dies wird im Lichte neuerer Erkenntnisse der Neuroplastizität des Schluckens reflektiert. Da Kinder mit ICP heute länger leben, sind zunehmend auch neurologische Institutionen für Erwachsene involviert.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- McPherson KA, Kenny DJ, Koheil R, et al. Ventilation and swallowing interactions of normal children and children with CP. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 577–88.
- Yamaguchi H, Sueishi K. Malocclusion associated with abnormal posture. *Bull Tokyo Dent Coll* 2002; 44: 43–54.
- Schwartz S, Gisel EG, Clark D. Association of occlusion with eating efficiency in children with cerebral palsy and moderate eating impairment. *J Dent Child* 2003; 70: 33–9.
- Laubender E, Schübel F, Hellbrügge T, et al. Kiefer- und Gebissanomalien bei Kindern mit cerebralen Bewegungsstörungen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1975; 30: 771–5.
- Rakosi T. Kieferorthopädie Diagnostik. Thieme, Stuttgart, 1989.
- Gisel E. Interventions and outcomes for children with dysphagia. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14: 165–73.
- Castillo Morales R, Molina G, Limbrock J. Primäre Zungenbewegungen. *Sozialpädiatrie* 1995; 17: 33–5.
- Murdoch BE (ed). *Dysarthria: a physiological approach to assessment and treatment*. Stanley Thornes, Cheltenham, 1998.
- Darley FL, Aronson AE, Brown JR. *Motor speech disorders*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1985.
- Senner JE, Logemann J, Zecker S. Drooling, saliva production, and swallowing in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 801–6.
- Tahmassebi JF, Curzon MEJ. The cause of drooling in children with cerebral palsy – hypersalivation or swallowing defect? *Int J Paediatr Dent* 2003; 13: 106–11.
- Corrie EE, Van Hulst K, Rottevel LJ, et al. Drooling in cerebral palsy: hypersalivation or dysfunctional oral motor control? *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 454–9.
- Bosma JF, Donner MW. Physiology of the pharynx. *Otolaryngology* 1980; 2: 332–45.
- Sochaniwskyj AE. Oral motor functioning, frequency of swallowing and drooling in normal children and in children with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 866–74.
- Limbrock J, Bender M. Mundmotorische Probleme und Sprechstörungen behinderter Kinder. *Prakt Päd* 2004; 10: 181–99.
- Van der Burg JJ, Didden R, Jongerius PH, et al. Behavioral treatment of drooling: a methodological critique of the literature with clinical guidelines and suggestions for future research. *Behav Modif* 2007; 31: 573–94.
- Jongerius PH, van Tiel P, van Limbeek J, et al. A systematic review for evidence of efficacy of anticholinergic drugs to treat drooling. *Arch Dis Child* 2003; 88: 911–4.

18. Berweck S. Interventionsmöglichkeiten bei vermehrtem Speichelfluss. Vortrag: Focus Cerebralparese, Freiburg, 20.06.2009.
19. Hallet KB, Lucas JO, Johnston T, et al. Dental health of children with cerebral palsy following sialodochoplasty. *Spec Care Dent* 1995; 15: 234–8.
20. Webb K, Reddihough DS, Johnson H, et al. Long-term outcome of saliva-control surgery. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 755–62.
21. Andlin-Sobocki P, Arnrup K, Bensch J, et al. Submandibular duct retroposition reduces drooling, but may cause caries in lower front teeth. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 556–9.
22. Lloyd Faulconbridge RV, Tranter RM, Moffat V, et al. Review of management of drooling problems in neurologically impaired children: a review of methods and results over 6 years at Chailey Heritage Clinical Services. *Clin Otolaryngol* 2001; 26: 76–81.
23. Blasco P. Management of drooling: 10 years after the Consortium on Drooling, 1990. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 845–6.
24. Blasco P. 2009. Persönliche Mitteilung.
25. Castillo-Morales R. Die orofaziale Regulationstherapie. 2. Aufl. Pflaum, München, 1998.
26. Castillo-Morales R. Castillo Morales-Konzept: Die motorische Ruhe. *Ergotherapie Rehabilitation* 2000; 5: 20–4.
27. Pörmbacher T. Sprach-, Sprech-, Stimm- und Schluckstörungen. Bd 2: Therapie. 4. Aufl. Urban & Fischer, Stuttgart, 2006.
28. Robbins J, Butler SG, Daniels SK, et al. Swallowing and dysphagia rehabilitation: translating principles of neural plasticity into clinically oriented evidence. *J Speech Lang Hear Res* 2008; 51: S276–S300.
29. Strauss D, Kastner T, Ashwal S, et al. Tube-feeding and mortality in children with severe disabilities and mental retardation. *Pediatrics* 1997; 99: 358–63.
30. Sullivan PB, Juszczak E, Bachlet AM, et al. Gastrostomy tube feeding in children with CP: a prospective, longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 77–85.
31. Sullivan PB, Alder N, Bachlet AM, et al. Gastrostomy feeding in CP: too much of a good thing? *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 877–82.

Dr. med. Johannes G. Limbrock

Geboren 1947. 1966–1972 Medizinstudium in Marburg und Hamburg, 1974 Approbation als Arzt, 1982 Facharzt für Pädiatrie. 1983 und 1984 Studienaufenthalte in Cordoba bei Dr. Castillo-Morales, 1984–1985 EEG-Ausbildung und gleichzeitig Arbeit mit orofazialer Therapie im Kinderspital der Universität Zürich, seit 1986 im Kinderzentrum München, Schwerpunkt orofaziale Störungen. 1998 Zertifikat als Castillo-Morales®-Lehrtherapeut, 1998 Zusatzbezeichnung der Ärztekammer „Rehabilitationswesen“.



Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Rebif® 8,8 Mikrogramm – Injektionslösung, **Rebif® 22 Mikrogramm** – Injektionslösung, **Rebif® 44 Mikrogramm** – Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigen Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 0,2 ml Injektionslösung mit 8,8 µg (2,4 Millionen I.E.) Interferon beta-1a. 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 Fertigspritze bzw. jeder Fertigen Rebif® 22 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 22 µg (6 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 Fertigspritze bzw. jeder Fertigen Rebif® 44 Mikrogramm enthält 0,5 ml Injektionslösung mit 44 µg (12 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, 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:** September 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.**

NEU: *RebiDose*TM

Einfach. Wirksam.



**Weil individuelle Bedürfnisse
variieren können**

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Merck Serono

MERCK

Rebif[®]
(interferon beta-1a)
Nur Wirkung schützt

Multimodale Navigation und intraoperative Hochfeld-Magnetresonanztomographie bei transsphenoidaler Resektion komplexer Hypophysenadenome

M. Hlaváč, K. Seitz, T. Schmidt, C. R. Wirtz

Kurzfassung: Zielsetzung: Machbarkeit und Auswertung multimodaler Neuronavigation kombiniert mit intraoperativer 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographie (MRT) bei transsphenoidaler Resektion komplexer Hypophysenadenome.

Methoden: In einer prospektiven Untersuchung bei 19 Patienten mit ausgedehnten oder rezidivierenden Hypophysenadenomen wurde eine navigierte transsphenoidale Adenomektomie mit anschließender intraoperativer MRT-Untersuchung durchgeführt. Wurde ein resektabler Tumorrest identifiziert, setzte man die Resektion fort und wiederholte die Bildgebung so lange, bis kein resektabler Tumor mehr detektiert wurde. Der Navigationsdatensatz wurde mit intraoperativer Bildgebung für die gezielte Resektion des Resttumors aktualisiert. Peritumorale Hirnarterien wurden in Fällen von extrasellärer Tumorausdehnung aus der Magnetresonanztomographie (MRA) automatisch segmentiert.

Ergebnisse: Eine komplette Resektion wurde bei 13 und eine Teilresektion bei 6 Patienten angestrebt. Die erste intraoperative MRT bestätigte in 9 Fällen (8 komplette Resektionen, 1 Teilresektion) das angestrebte Ziel. Eine Fortsetzung der Resektion führte zu weiteren 3 kompletten und 2 subtotalen Resektionen bei Patienten mit angestrebter kompletter Resektion, was einer Erhöhung des Anteils der kompletten Tumorsektion von 62 % auf 85 % entsprach. Bei den verbleibenden 5 Patienten folgte der Bildgebung eine weitere signifikante Tumorreduktion. Bei 2 Patienten konnten verdächtige Befunde auf der intraoperativen MRT nicht operativ verifiziert

werden. Außer einer revisionsbedürftigen Liquorfistel gab es keine signifikanten Komplikationen.

Schlussfolgerung: In der untersuchten Patientengruppe mit komplexen Hypophysenadenomen konnte die Anzahl der kompletten Tumorsektionen durch den intraoperativen Einsatz der MRT deutlich erhöht werden. Die MRA-basierte Lokalisation der Schädelbasisarterien mit Navigation war bei der veränderten Anatomie bei Patienten mit großen Tumoren zuverlässig und hilfreich.

Schlüsselwörter: Hypophysenadenom, transsphenoidale Resektion, intraoperative Magnetresonanztomographie, multimodale Navigation

Abstract: Multimodal Navigation and Intraoperative High-Field Magnetic Resonance Imaging in Transsphenoidal Surgery for Complex Pituitary Adenomas. Objective: Feasibility and evaluation of multimodal neuronavigation combined with intraoperative 1,5 Tesla magnetic resonance imaging (MRI) in transsphenoidal surgery of complex pituitary adenomas.

Methods: Prospective study of 19 patients with extensive or recurrent pituitary adenomas who underwent navigated transsphenoidal adenectomy followed by intraoperative MRI. When a resectable tumor was identified, resection was continued and imaging repeated until no more resectable tumor remnant could be identified. Navigation for initial tumor resection was

updated with intraoperative imaging for targeted resection of tumor remnants. Automatic segmentation of the peritumoral cerebral arteries from magnetic resonance angiography (MRA) was used in the navigation in cases of extrasellar tumor extension.

Results: Complete resection was intended in 13 patients and mass reduction in 6. The first intraoperative MRI confirmed accomplishment in 9 cases (8 complete resections, 1 mass reduction). Continued resection led to 3 complete and 2 subtotal resections in patients with intended complete resection, raising the percentage of complete tumor resection from 62 % to 85 %. In the remaining 5 patients, a further significant tumor reduction followed imaging. In 2 patients, suspicious findings on intraoperative MRI could not be verified operatively. Except for one cerebrospinal fluid fistula requiring operative repair, no significant adverse events were recorded.

Conclusions: In the selected group of patients with complex pituitary adenomas, the extent of tumor resection was considerably increased. MRI proved a valuable diagnostic tool in identifying tumor remnants intraoperatively. Identification of vascular structures with the navigation based on MRA proved helpful and reliable in the distorted anatomy in patients with large tumors.

J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (4): 368–72.

Key words: pituitary adenoma, transsphenoidal surgery, intraoperative magnetic resonance imaging, multimodal navigation

■ Einleitung

Das Resektionsausmaß ist einer der wichtigsten prognostischen Parameter in der Behandlung von Hypophysenadenomen [1–6]. Die transsphenoidale Resektion stellt dabei das Verfahren der Wahl [7–9] dar. Mit dieser Technik lässt sich bei intrasellären Adenomen ohne Invasion des Sinus cavernosus eine hohe Rate an kompletten Resektionen erreichen [1, 10, 11]. Adenome mit größerer supra-, para- oder retrosellärer Ausdehnung stellen jedoch eine Herausforderung für den Operateur dar [12]. Diese Bereiche sind mikros-

kopisch gar nicht und endoskopisch auch nur bedingt einsehbar, was die intraoperative Beurteilung der Radikalität einschränkt [13–16].

Durch die Einführung der intraoperativen Kernspintomographie (ioMRT) besteht die Möglichkeit, die Radikalität der Resektion intraoperativ zu beurteilen und gegebenenfalls durch Nachresektion zu erhöhen [17–22]. Die Implementation zusätzlicher Techniken wie Neuronavigation und multimodale Bildgebung erhöht die Sicherheit und kann zur Senkung der Morbidität der Operation beitragen. Die Ergebnisse und Erfahrungen dieses Vorgehens werden im Folgenden dargestellt und analysiert.

■ Methoden

Zwischen Oktober 2008 und Dezember 2009 wurde bei 19 Patienten mit komplexen oder rezidivierenden Hypophysenadenomen eine navigierte, transsphenoidale, mikrochirurgi-

Eingelangt am 17. Jänner 2011; angenommen am 29. März 2011; Pre-Publishing Online am 30. Mai 2011

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg, Günzburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Michal Hlaváč, Neurochirurgische Klinik der Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg, D-89312 Günzburg, Ludwig-Heilmeyer-Straße 2; E-Mail: michal.hlavac@uni-ulm.de

Tabelle 1: Charakteristika der Patientengruppe für komplette Resektion

Patient	Adenomtyp	Ausdehnung	Hormonstatus	Sehstörung	Rezidiv
1	Null-Zell-Adenom	is + ss	c+, g+, s+	Ja	Nein
2	ACTH-Produktion	is	c+++ , g-, s-	Nein	Ja
3	Null-Zell-Adenom	is + ss	c-, g-, s-	Nein	Ja
4	Null-Zell-Adenom	is + ss	c+, g+, s-	Nein	Ja
5	Null-Zell-Adenom	is + ss	c-, g-, s-	Ja	Nein
6	Eingeblutetes Prolaktinom	is + ss	c+, g+, s+	Nein	Nein
7	HGH-Produktion	is	c-, g-, s+++	Nein	Nein
8	HGH-Produktion	is	c+, g-, s+++	Nein	Nein
9	Null-Zell-Adenom	is + ss	c+, g-, s-	Ja	Nein
10	Null-Zell-Adenom	is + ss + ps	c+, g-, s-	Ja	Nein
11	Null-Zell-Adenom	is + ss	c-, g-, s-	Nein	Ja
12	HGH-Produktion	is	c+, g+, s+++	Nein	Ja
13	HGH-Produktion	is + ss	c+, g+, s+	Ja	Nein

is: intrasellär; ss: suprasellär; ps: parasellär; c: kortikotrope Achse; g: gonadotrope Achse; s: somatotrope Achse; -: defizient; +: eutroph; +++: Hyperfunktion

Tabelle 2: Charakteristika der Patientengruppe für inkomplette Resektion

Patient	Adenomtyp	Ausdehnung	Hormonstatus	Sehstörung	Rezidiv
14	HGH-Produktion	is + ps	c+, g-, s+++	Ja	Nein
15	Null-Zell-Adenom	is + ss + ps	c-, g-, s-	Ja	Ja
16	Null-Zell-Adenom	is + ss + ps	c+, g-, s-	Nein	Ja
17	Null-Zell-Adenom	is + ss + ps	c-, g-, s-	Ja	Ja
18	Null-Zell-Adenom	is + ss + ps	c-, g-, s-	Ja	Nein
19	Null-Zell-Adenom	is + ss + ps	c+, g+, s?	Ja	Nein

is: intrasellär; ss: suprasellär; ps: parasellär; c: kortikotrope Achse; g: gonadotrope Achse; s: somatotrope Achse; -: defizient; +: eutroph; +++: Hyperfunktion

sche Adenomektomie mit ioMRT in dem integrierten Operationssaal (BrainSUITE®, BrainLAB AG, Feldkirchen, Deutschland) durchgeführt.

Anhand der präoperativen Bildgebung wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt: Bei 13 Patienten wurde eine komplette Resektion angestrebt. Bei 8 Patienten handelte es sich um die Erstoperation, bei 5 um Rezidivtumoren entweder mit suprasellärer Ausdehnung oder mit Hormonproduktion. Bei 5 Patienten bestand ein Gesichtsfelddefizit. Die genaue Patientencharakteristik ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Bei 6 Patienten wurde aufgrund der präoperativen Bildgebung keine komplette Resektion angestrebt. Bei allen Patienten lag ein Makroadenom mit Infiltration des Sinus cavernosus bzw. eine paraselläre Ausdehnung vor [23]. Bei 3 von ihnen handelte es sich um einen Rezidivtumor. Bei einem Patienten lag eine Akromegalie bei wachstumshormonproduzierendem Hypophysenadenom, bei den übrigen ein hormoninaktives Hypophysenadenom vor. Die präoperative endokrinologische Funktionsdiagnostik zeigte bis auf einen Patienten eine zumindest partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Gesichtsfelddefizite waren bei 5 Patienten vorhanden (Tab. 2).

Nach Narkoseeinleitung und Fixierung der Kopfes in der MR-kompatiblen Halterung mit integrierter 8-Kanal-Spule (Noras MRI Products GmbH, Hoechberg, Deutschland) wurde eine Referenzierung des Navigationssystems (VectorVision Sky,

BrainLAB AG) vorgenommen. Diese wurde entweder oberflächenbasiert mit dem Pointer (Z-touch® oder Soft-Touch®) oder mithilfe der automatischen Referenzierung durch Anfertigung eines Referenzierungsdatensatzes (MPRAGE) mit integrierten MR-Markern durchgeführt.

Der Tumor wurde in den T1-gewichteten, kontrastverstärkten, präoperativ angefertigten MRT-Aufnahmen segmentiert. Bei Beteiligung der Basisarterien wurden diese zusätzlich aus der MR-Angiographie (TOF) mithilfe des halbautomatischen Algorithmus der Planungssoftware segmentiert. Sowohl Tumorkonturen als auch die segmentierten Gefäße konnten dem Operateur in das Mikroskop eingeblendet werden.

Nach sterilem Abdecken erfolgte eine direkte, pernasale, transsphenoidale, mikrochirurgische Adenomektomie. Nachdem der Operateur der Meinung war, das Operationsziel erreicht zu haben, wurde nach Blutstillung und Auffüllen des Zugangs mit Kochsalzlösung das Hardy-Spekulum entfernt und die intraoperative Resektionskontrolle mit ioMRT durchgeführt.

Es wurden koronare und sagittale Dünnschichtaufnahmen der Sella in T2 (TSE) und T1 mit und ohne Kontrastmittel angefertigt. Diese wurden auf Tumorreste untersucht. Konnte ein resektabler Tumorrest identifiziert werden, wurde dieser nochmals in der Planungssoftware segmentiert und zur Navigation übertragen. War bereits vor Kontrastmittelapplikation

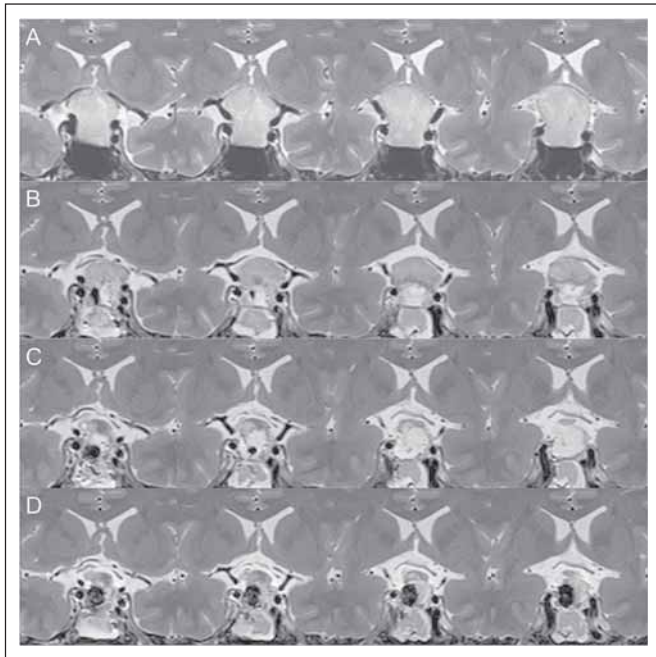


Abbildung 1: T2-gewichtete koronare Aufnahmen eines Patienten mit großem hormoninaktivem Makroadenom, für das eine komplette Resektion angestrebt war. (A) Präoperativer Befund; (B) Erste intraoperative Untersuchung mit großem intrasellärem Tumorrest. (C) Nach weiterer Resektion kommt normales Hypophysengewebe unterhalb des Chiasmata zur Darstellung, fraglich findet sich im vorderen Bereich median Adenomgewebe. (D) Nach erneuter Exploration wird das suspekte Areal als Hämatom identifiziert. Aufnahmen nach Sellaverschluss mit Tachosil.

klar, dass weiter reseziert werden kann, wurde auf die Kontrastmittelgabe verzichtet, um die spätere Bildgebung nicht zu beeinträchtigen.

Der Patient wurde in die OP-Position gebracht und der Operationssitus erneut steril abgedeckt. Nach Wiedereinsetzen des Spekulum wurde die Resektion fortgesetzt, bis das Operationsziel vermeintlich erreicht war und dieses mit erneuter Bildgebung überprüft wurde. Dieses Vorgehen wurde wiederholt, bis kein resektabler Tumor zu identifizieren war.

Bei Patienten mit intraoperativem Liquorabfluss wurde im Anschluss an den Eingriff eine lumbale Liquordrainage angelegt und über 3–5 Tage Liquor abgeleitet (120–240 ml/24 h).

Ergebnisse

Bei 13 Patienten wurde aufgrund der präoperativen Bildgebung eine komplette Resektion angestrebt. Diese konnte in 8 (62 %) Fällen in der ersten ioMRT bestätigt werden. In 5 Fällen wurde ein Tumorrest identifiziert und konnte durch weitere Resektion in 3 (23 %) Fällen vollständig entfernt werden, wobei bei einem Patienten nach der zweiten ioMRT eine weitere Resektion erfolgte. In 2 Fällen wurde zwar auch in der zweiten ioMRT nach deutlicher Tumorverkleinerung ein Tumorrest identifiziert, bei ausgeprägten narbigen Veränderungen und Blutung aus dem Sinus cavernosus entschied der Operateur jedoch, die Resektion nicht fortzuführen. In beiden Fällen handelte es sich um ein Rezidivadenom, bei einem der Patienten sogar um das 3. Rezidiv. In 2 ioMRT-Untersuchungen fand sich ein fraglicher Tumorrest, der aber in der nachfolgenden operativen Exploration als Blutkoagel bzw. Hypophyse identifiziert werden konnte (Abb. 1).

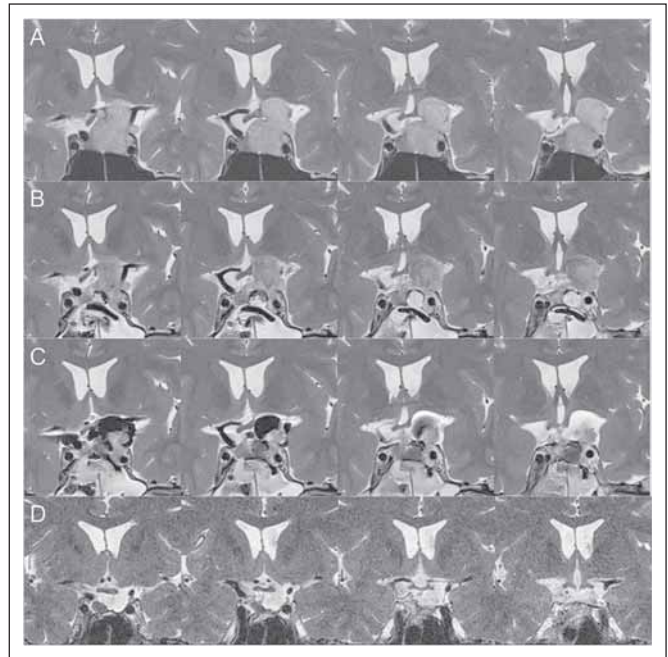


Abbildung 2: Koronare Aufnahmen in T2-Gewichtung bei Patienten mit angestrebter Teilresektion. (A) Präoperativer Befund; (B) intraoperative Untersuchung mit suprasellärem Tumorrest, der durch Einschnürung des Diaphragma sellae vom Rest des Tumors abgetrennt war. (C) Intraoperative Abschlussuntersuchung mit kleinem Resttumor im Bereich des Sinus cavernosus links und Luft in der Tumorkapsel. (D) Ein Jahr postoperativ findet sich ein leicht prominenter Sinus cavernosus im vorderen Bereich.

In der zweiten Patientengruppe mit angestrebter Teilresektion wurde bei einem Patienten (17 %) die Resektion nach der ersten ioMRT beendet. In den übrigen 5 (83 %) Fällen wurde 1× nachreseziert, wobei bei allen Patienten eine weitere signifikante Tumorverkleinerung erreicht, aber in der Abschlussuntersuchung noch Tumoranteile identifiziert werden konnten (Abb. 2). Die MRA mit Segmentierung der peritumoralen Arterien kam in 5 Fällen zum Einsatz.

Bei einem Patienten trat postoperativ trotz lumbaler Liquordrainage Rhinoliquorrhö auf und machte eine Revisionsoperation erforderlich.

Diskussion

Die operative Behandlung der Hypophysenadenome hat eine > 100-jährige Entwicklung [24] hinter sich und viele Schwierigkeiten konnten bereits zufriedenstellend gelöst werden [25]. Adenome mit parasellärer oder größerer suprasellärer Ausdehnung wie auch Rezidivtumoren stellen aber weiterhin eine Herausforderung für den Neurochirurgen dar. Durch den Einsatz neuer Technologien verspricht man sich eine Erhöhung der chirurgischen Radikalität und Senkung der Morbidität [7, 14, 26].

In unserer Studie wurde der Einfluss der intraoperativen Kernspintomographie und der multimodalen Navigation auf die Ergebnisse der klassischen, mikrochirurgischen transphenoidalen Adenomektomie untersucht. Zwei Aspekte müssen dabei separat betrachtet werden: Einerseits gilt es, die Effektivität der Behandlung zu steigern, indem die Radikalität der Tumorresektion gesteigert wird, andererseits trotzdem die Morbidität bei komplexen Tumoren gering zu halten.

Die Neuronavigation alleine spielt unserer Erfahrung nach eine untergeordnete Rolle bei der Steigerung der Radikalität, weil sich die Tumoranatomie während der Resektion auf schwer vorhersagbare Weise ändert. Den Hauptnutzen sehen wir in der optimalen Tumorfremlegung, Schonung der vaskulären Risikostrukturen und einem gezielten Auffinden von Resttumoranteilen oder fraglichen Befunden der ioMRT. Oft findet man bereits im Zugangsweg im Sinus sphenoidalis keine anatomischen Leitstrukturen, weil diese vom Tumor zerstört wurden. Ähnliches kann auch durch vorausgegangene Operationen eingetreten sein. Die beidseits lateral verlaufenden Arteriae carotis internae können in solchen Situationen zuverlässig mithilfe der Neuronavigation identifiziert und geschont werden, ohne die Exposition und Radikalität zu kompromittieren. Bei Invasion oder Verdrängung des Sinus cavernosus sind es ebenfalls vaskuläre Strukturen, die besondere Vorsicht bei der Präparation erfordern.

Die ioMRT ermöglicht dem Operateur, sich einen aktuellen Überblick über die anatomischen Verhältnisse, die für ihn nicht einsehbar sind, und über die reine Oberflächenanatomie, wie sie beim Blick über das Mikroskop oder Endoskop möglich ist, hinaus zu verschaffen. Dies kann an den Studien- daten gut demonstriert werden. Je komplexer die Pathologie, desto häufiger wird die operative Entscheidung nach der ioMRT revidiert und eine weitere Tumorsektion durchgeführt. In der ersten Patientengruppe wurde eine Nachresektion bei 38 % der Patienten vs. 83 % bei der zweiten Patientengruppe durchgeführt.

Die Rate der kompletten Resektionen kann durch den Einsatz der ioMRT deutlich erhöht werden, was bereits in anderen Studien [17, 22, 26, 27] belegt werden konnte. Zwar fehlt bislang der Nachweis, dass das Resektionsausmaß direkten Einfluss auf das Auftreten von Rezidivtumoren hat, jedoch gibt es hierfür ausreichend indirekte Evidenz. Darüber hinaus ist bei den hormonproduzierenden Tumoren mit einer Heilung/Remission der Erkrankung nur in Fällen mit kompletter Resektion zu rechnen. Unsere Erfahrung an einer bislang relativ kleinen Patientengruppe unterstützt die bisher publizierten Daten. Die Erweiterung um die Integration der multimodalen Bildgebung in die Navigation stellt einen zusätzlichen Sicherheitsgewinn für die operative Behandlung dar. Der apparative, personelle und zeitliche Aufwand für die Durchführung der ioMRT ist zwar nicht unerheblich, ist aber bei ausgewählten Patienten mit Hypophysenadenomen in unseren Augen durchaus gerechtfertigt.

■ Relevanz für die Praxis

Durch den Einsatz der multimodalen Navigation und intraoperativen Kernspintomographie in der Hypophysenchirurgie können die ohnehin guten Ergebnisse bei einfachen Tumoren nicht wesentlich verbessert werden. Bei komplexen oder rezidivierenden Tumoren wird durch diese Techniken die Radikalität der Operation ohne negativen Einfluss auf die Morbidität erhöht. Die Entscheidung, ob dieser hohe Aufwand für den Einzelnen gerechtfertigt ist, sollte nach sorgfältiger Analyse der anatomischen Gegebenheiten individuell für jeden Patienten getroffen werden.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 693–703.
- Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, et al. Postoperative surveillance of clinically non-functioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2003; 58: 763–9.
- Oruçkaptan HH, Senmevsim O, Özcan OE, et al. Pituitary adenomas: results of 684 surgically treated patients and review of the literature. *Surg Neurol* 2000; 53: 211–9.
- Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 777–91.
- Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, et al. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery* 2010; 67: 949–56.
- Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J, et al. Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery* 2006; 58: 1108–18.
- Buchfelder M, Schlaffer S. Surgical treatment of pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 677–92.
- Chen L, White WL, Spetzler RF, et al. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol* 2011; 102: 129–38.
- Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1796–801.
- Losa M, Mortini P, Barzaghi R, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg* 2008; 108: 525–32.
- Barahona MJ, Sojo L, Wägner AM, et al. Determinants of neurosurgical outcome in pituitary tumors. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 787–94.
- Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 225–37.
- Castellnuovo P, Dallan I, Battaglia P, et al. Endoscopic endonasal skull base surgery: past, present and future. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 649–63.
- Schwartz TH, Stieg PE, Anand VK. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2006; 58 (Suppl): ONS44–ONS51.
- Jane JA, Laws ER. Endoscopy versus MR imaging. *J Neurosurg* 2010; 112: 734–5.
- Theodosopoulos PV, Leach J, Kerr RG, et al. Maximizing the extent of tumor resection during transsphenoidal surgery for pituitary macroadenomas: can endoscopy replace intraoperative magnetic resonance imaging? *J Neurosurg* 2010; 112: 736–43.
- Nimsy C, Keller BV, Ganslandt O, et al. Intraoperative high-field magnetic resonance imaging in transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2006; 59: 105–14.
- Nimsy C, Ganslandt O, Keller BV, et al. Intraoperative high-field-strength MR imaging: implementation and experience in 200 patients. *Radiology* 2004; 233: 67–78.
- Jones J, Ruge J. Intraoperative magnetic resonance imaging in pituitary macroadenoma surgery: an assessment of visual outcome. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E12.
- Bellut D, Hlavica M, Schmid C, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging-assisted transsphenoidal pituitary surgery in patients with acromegaly. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E9.
- Baumann F, Schmid C, Bernays R. Intraoperative magnetic resonance imaging-guided transsphenoidal surgery for giant pituitary adenomas. *Neurosurg Rev* 2010; 33: 83–90.
- Wu JS, Shou XF, Yao CJ, et al. Transsphenoidal pituitary macroadenomas resection guided by PoleStar N20 low-field intraoperative magnetic resonance imaging: comparison with early postoperative high-field magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2009; 65: 63.
- Mortini P, Losa M, Barzaghi R, et al. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery* 2005; 56: 1222–33.
- Liu JK, Cohen-Gadol AA, Laws ER, et al. Harvey Cushing and Oskar Hirsch: early forefathers of modern transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2005; 103: 1096–104.
- Kanter AS, Dumont AS, Asthagiri AR, et al. The transsphenoidal approach. A historical perspective. *Neurosurg Focus* 2005; 18: e6.
- Gerlach R, du Mesnil de Rochemont R, Gasser T, et al. Feasibility of Polestar N20, an ultra-low-field intraoperative magnetic resonance imaging system in resection control of pituitary macroadenomas: lessons learned from the first 40 cases. *Neurosurgery* 2008; 63: 272.
- Netuka D, Masopust V, Belšán T, et al. One year experience with 3.0 T intraoperative MRI in pituitary surgery. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 109: 157–9.

Dr. med. Michal Hlaváč

Geboren 1975. 1993–2000 Medizinstudium in Bratislava und Heidelberg. 2000–2007 Assistenzarzt an den Neurochirurgischen Universitätskliniken in Heidelberg und Erlangen. Seit 2008 Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg.

Schwerpunkte der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit: Intraoperative Bildgebung, operative Neuroonkologie, Versorgungsforschung, neurochirurgische Intensivmedizin.



■ Kommentar

Stefan Wolfsberger, Engelbert Knosp, Wien

Hypophysenadenome wachsen mit zunehmender Größe in periselläre Bereiche, welche mit dem Operationsmikroskop nicht direkt einsehbar sind. Auch mit der endoskopischen Technik mit dem „Blick um die Ecke“ von Winkeloptiken kann man Tumoranteile hinter anatomischen Strukturen oder hinter Narbengewebe von Rezidivadenomen fallweise nicht einsehen. Resttumoranteile nach Operationen sind daher bei großen, parasellär wachsenden Tumoren oder nach Reoperationen nicht ungewöhnlich. Bildgebende Techniken, welche die Tumorausdehnung und Adenomreste intraoperativ darstellen können, sind somit für eine Erhöhung der chirurgischen Sanierungsrate von Hypophysenadenomen wichtig.

Unserer Erfahrung nach kann die multimodale Neuronavigation die Lokalisation von parasellären Tumorausdehnungen verlässlich darstellen [1], da in diesen Bereichen der „Brain-shift“ durch die Fixierung der Arteria carotis interna am Dura-durchtritt gering ist. Dies ist allerdings nur anhand von präoperativem Bildmaterial möglich.

Eine direkte Darstellung von Resttumor in allen perisellären Bereichen gelingt mit dem intraoperativen Hochfeld-MRT, welches allerdings teuer und daher (noch) nicht weit verbreitet ist. Die Autoren konnten anhand von 19 Patienten mit großen Hypophysenadenomen oder Rezidivtumoren zeigen, dass das Resektionsausmaß mit der intraoperativen MRT deutlich gesteigert werden kann (62 % auf 85 %). Die Morbidität dieser an sich benignen Tumorentität kann durch eine primär vollständige Resektion minimiert werden, die Anwendung eines intraoperativen MRT ist aus unserer Sicht insbesondere bei Patienten mit komplexen Hypophysenadenomen zu empfehlen.

Literatur:

1. McGrath BM, Maloney WJ, Wolfsberger S, et al. Carotid artery visualization during anterior skull base surgery: a novel protocol for neuronavigation. *Pituitary* 2010; 13: 215–22.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Doz. Dr. Stefan Wolfsberger, MBA
Universitätsklinik für Neurochirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: stefan.wolfsberger@meduniwien.ac.at*

New! The European Association of NeuroOncology Magazine

<http://www.kup.at/journals/eano/index.html>

Available online since September 2011, the EANO Neuro-Oncology Online Magazine is the official open-access online journal of the European Association of Neuro-Oncology (EANO).

Dedicated to providing superior and rapid publication of information in all areas of neuro-oncology, this education-oriented journal contains peer-reviewed articles and reviews, case reports, congress reports, letters, society news and announcements from around the world with a special focus on Europe and the EANO member states.

The goal of the EANO Neuro-Oncology Online Magazine is to provide the European neuro-oncology community, in particular of the EANO member states, with high-quality rapid publication of information in all fields of neuro-oncology via open online access.

Areas covered include, but are not limited to, neurology, neurosurgery, medical oncology, radiotherapy, paediatric neurooncology, neuropathology, neuroradiology, neuroimaging, nursing, and patient issues.

To access the content via smart phone

<http://www.kup.at/eano/mobile/>

Download the PDF of an entire issue for tablet PC or e-book

<http://www.kup.at/download/eano.html>

Benutzername: eano

Passwort: eano

Instructions for authors

<http://www.kup.at/journals/eano/instructions.pdf>

Bei allen Stadien des idiopathischen Parkinson Syndroms



Bessere Tage, bessere Nächte durch 24h kontinuierliche Wirkstoffabgabe

- Verbessert die Motorik¹
- Verbessert die nächtlichen Symptome und den Schlaf^{2,3}
- 1x täglich⁴

07:30
Erholt Aufwachen

16:00
Gartenarbeit

19:30
**Spaziergang
mit dem Hund**



Neupro®

Rotigotin transdermales Pflaster

Bessere Tage. Bessere Nächte

Immer informiert über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!



<http://www.kup.at/neurologie/mobile/>

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und alle Abbildungen.

Es muss keine App oder ein zusätzliches Programm heruntergeladen werden – einfach den Link

<http://www.kup.at/neurologie/mobile/>

eingeben und schmökern!

Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten Inhalte

■ Simvastatin as Add-on Therapy to Interferon β -1a for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (SIMCOMBIN study): A Placebo-controlled Randomised Phase 4 Trial

Sorensen PS, et al. *Lancet Neurol* 2011; 10: 691–701.

Abstract

Background: Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with interferon beta is only partly effective. We aimed to establish whether add-on of simvastatin, a statin with anti-inflammatory properties, improves this efficacy.

Methods: We enrolled treatment-naïve patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in a multicentre, placebo-controlled, double-blind, randomised, parallel-group trial of simvastatin (80 mg daily) as add-on treatment to intramuscular interferon beta-1a (30 μ g weekly). After starting treatment with interferon beta, patients were randomly assigned (in computer-generated blocks of 4 patients) to simvastatin 80 mg per day or placebo for 1–3 years. Patients and treating and evaluating physicians were masked to treatment allocation. The primary outcome measure was annual rate of documented relapses; analysis was by intention to treat. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, NCT00492765.

Findings: We randomly assigned 307 patients to interferon beta plus simvastatin ($n = 151$) or plus placebo ($n = 156$). Annual rate of documented relapses was 0.19 (95% CI: 0.13–0.28) in the simvastatin group and 0.14 (95% CI: 0.09–0.23) in the placebo group (absolute difference 0.059; 95% CI: –0.21–0.09; $p = 0.35$). Time to first documented relapse (20th percentile) was 18.1 months in patients on simvastatin and 21.5 months in those on placebo (hazard ratio 1.21; 95% CI: 0.74–1.99; $p = 0.51$). Mean number of new or enlarging T2 lesions was 2.96 in the simvastatin group and 2.52 in the placebo group (ratio of new lesions 1.17; 95% CI: 0.89–1.55; $p = 0.25$). Eight (6 %) patients on simvastatin and 17 (13 %) on placebo had no disease activity (odds ratio 0.42; 95% CI: 0.17–1.00; $p = 0.05$). No unexpected adverse events were seen. Generally, adverse events were mild and there were no group differences in infections or musculoskeletal disorders, including myalgia (5 [3 %] patients on simvastatin and 9 [6 %] on placebo). Rhabdomyolysis and myoglobinuria were not reported and there were no differences in serum creatine phosphokinase.

Interpretation: We found no beneficial effect of simvastatin as add-on therapy to interferon beta-1a. Although unlikely, we cannot exclude that combination of other statins with other disease-modifying drugs still could be beneficial.

wohl eine Studie gezeigt hat, dass die Kombination eines Statins mit β -Interferon eine antagonistische Wirkung hatte, zeigten kleinere Studien einen Benefit durch Gabe beider Medikamente. Sorensen et al. untersuchten in der vorliegenden Phase-4-Studie, ob die zusätzliche Gabe von Simvastatin (aufgrund seiner antiinflammatorischen Eigenschaften) den Effekt der intramuskulär verabreichten Interferon- β -1a-Therapie erhöhen kann. Es wurden 307 Patienten mit einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose eingeschlossen, welche nach 3-monatiger Gabe des Interferon- β zu einer zusätzlichen Therapie mit Simvastatin 80 mg ($n = 151$) oder Placebo ($n = 156$) randomisiert wurden. Untersucht wurde die jährliche Rate an neuen dokumentierten Schüben (primärer Endpunkt) bzw. das Auftreten neuer demyelinisierender Läsionen im T2-gewichteten MRT.

Nach 12 Monaten zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von neu aufgetretenen Schüben bzw. neuen demyelinisierenden Läsionen im MRT in beiden Patientengruppen. Die Patientengruppe, welche Placebo erhielt, hatte sogar einen leichten Trend zu besseren Ergebnissen (nicht signifikant) als die Gruppe, welche zusätzlich ein Statin erhielt.

Relevanz für die Praxis

Die Behandlung einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose mit Interferon- β bzw. Glatirameracetat ist sicher, aber nur teilweise effektiv. Daher wurde in der vorliegenden Studie die vielversprechende Wirkung von Simvastatin als zusätzliche Gabe zu Interferon- β untersucht. Es zeigte sich allerdings kein Unterschied in der Effektivität der Therapie, sodass die Autoren schließen, dass zum derzeitigen Zeitpunkt die Kombination nicht sinnvoll ist, eventuell sogar schlechter als die Therapie mit Interferon- β alleine. Ob andere Statine mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (z. B. Atorvastatin und Glatirameracetat) hier einen Benefit haben könnten, ist noch unklar und es bleiben Studien hierzu abzuwarten.



■ Safety and Efficacy of Pregabalin in Patients with Central Post-stroke Pain

Kim JS, et al. *Pain* 2011; 152: 1018–23.

Abstract

Pregabalin has demonstrated efficacy in several forms of neuropathic pain, but its long-term efficacy in central post-stroke pain (CPSP) is unproven. We evaluated the efficacy and safety of pregabalin versus placebo in patients with CPSP. A 13-week, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel group study of 150–600 mg/day pregabalin was conducted in patients aged ≥ 18 years with CPSP. The primary efficacy endpoint was the mean pain score on the Daily Pain Rating Scale over the last 7

Seit der 2002 in *Nature* publizierten Erkenntnis, dass Statine eine T-Zell-mediierte Immunmodulation bei Mäusen induzieren können, ist das Interesse an der Erforschung der Statintherapie bei Patienten mit Multipler Sklerose gestiegen. Ob-

days on study drug up to week 12 or early termination visit. Secondary endpoints included other pain parameters and patient-reported sleep and health-related quality-of-life measures. A total of 219 patients were treated (pregabalin $n = 110$; placebo $n = 109$). A mean pain score at baseline of 6.5 in the pregabalin group and 6.3 in the placebo group reduced at endpoint to 4.9 in the pregabalin group and 5.0 in the placebo group (LS mean difference = -0.2 ; 95-% CI: $-0.7, 0.4$; $p = 0.578$). Treatment with pregabalin resulted in significant improvements, compared with placebo, on secondary endpoints including MOS-sleep, HADS-A anxiety, and clinician global impression of change (CGIC) ($p < 0.05$). Adverse events were more frequent with pregabalin than with placebo and caused discontinuation in 9 (8.2 %) of pregabalin patients versus 4 (3.7 %) of placebo patients. Although pain reductions at endpoint did not differ significantly between pregabalin and placebo, improvements in sleep, anxiety, and CGIC suggest some utility of pregabalin in the management of CPSP.

Vor allem bei Patienten mit Thalamus- oder Hirnstamminfarkten kann es in ca. 5 % nach 2–3 Jahren zu zentralen neuropathischen Schmerzen kommen. Die Evidenz zur Behandlung dieser Schmerzen ist gering und die Art der Schmerzen schwer behandelbar. Trizyklische Antidepressiva, Opiode und Antikonvulsiva wurden getestet und zeigten nur eine bedingte Effektivität. Da Pregabalin bei neuropathischen Schmerzen wirksam ist, wurde diese Substanz in der vorliegenden Studie an 219 Patienten mit chronischen Schmerzen

nach Schlaganfall (welcher mindestens 4 Monate zurückliegen musste) untersucht. Es wurde mit einer Dosis von 150 mg Pregabalin begonnen und innerhalb von 8 Wochen langsam gesteigert, maximal auf 600 mg/Tag. Der primäre Endpunkt war nach 12 Wochen (7× gemessen) die mittlere Schmerzintensität, sekundäre Endpunkte Schlafqualität und subjektive Lebensqualität. Den primären Endpunkt betreffend war Pregabalin nicht besser als Placebo am Ende der Studie (der Score auf der Schmerzska betrug 4,9 bei Patienten, die Pregabalin erhielten und 5 in der Placebogruppe). Es konnte allerdings gezeigt werden, dass sekundäre Endpunkte (Angst, Schlaf, globale Einschätzung der Patienten) verbessert werden konnten.

Relevanz für die Praxis

Die Gabe von Pregabalin bei Patienten mit chronischen Schmerzen nach Schlaganfall reduziert die Schmerzintensität nach 12 Wochen nicht signifikant. Daher ist auch nicht mit einer Zulassung von Pregabalin in dieser Indikation zu rechnen, obwohl wichtige Faktoren wie Angst, Schlaf und die globale Einschätzung des Patienten positiv beeinflusst werden konnten.

Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Ferrari

Abt. f. Neurologie, KH der Barmherzigen Brüder

A-1020 Wien, Große Mohrengasse 9

E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 335

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 × 25 mg, 5 × 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!**



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^{1,2}

- Rasche und anhaltende Schmerzreduktion^{3,4}
- Gute Verträglichkeit⁴
- Verbesserung der Alltagsfunktionen⁵

**1. Wahl
bei DPNP**

Kurzfachinformation CYMBALTA 30 (60) mg magensaftresistente Hartkapseln 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 30 (60) mg Duloxetin (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, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5). Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktionseinschränkung 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 Duloxetin führt (siehe Abschnitt 4.5). Schwere Nierenfunktionseinschränkung (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: Kapselinhalt:** Hypromellose, Hypromelloseacetatsuccinat, Sucrose, Zucker-Stärke-Pellets, Talkum, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat. **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 H₂O (E 172), essbare Drucktinte weiß. Essbare Drucktinte grün enthält: synthetisches Eisen(III)-oxid (E 172), synthetisches Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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 Duloxetin 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

3. Pritchett YL et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. Pain Med 2007;8(5):397–409.

4. Skjjaevski 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

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Modulating Affect, Cognition, and Behavior – Prospects of Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Psychiatric Disorders

Schlaepfer TE, et al. *Front Integr Neurosci* 2011; 5: 29.

Abstract

Most patients suffering from psychiatric disorders respond to combinations of psycho- and psychopharmacotherapy; however there are patients who profit little if anything even after many years of treatment. Since about a decade different modalities of targeted neuromodulation – among them most prominently – deep brain stimulation (DBS) – are being actively researched as putative approaches to very treatment-resistant forms of those disorders. Recently, promising pilot data have been reported both for major depression (MD) and obsessive-compulsive disorder (OCD). Given the fact that patients included in DBS studies had been treated unsuccessfully for many years with conventional treatment methods, renders these findings remarkable. Remarkable is the fact, that in case of the long-term studies underway for MD, patients show a stable response. This gives hope to a substantial percentage of therapy-resistant psychiatric patients requiring new therapy approaches. There are no fundamental ethic objections to its use in psychiatric disorders, but until substantial clinical data is available, mandatory standards are needed. DBS is a unique and very promising method for the treatment of therapy-resistant psychiatric patients. The method allows manipulating pathological neuronal networks in a very precise way.

Die meisten Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen sprechen auf eine Kombinationen von Psycho- und Psychopharmakotherapie an, aber es gibt Patienten, die wenig bis gar nicht davon profitieren, auch nicht nach vielen Jahren der Behandlung. Seit etwa einem Jahrzehnt werden aktiv verschiedene Modalitäten der gezielten Neuromodulation – darunter am prominentesten die tiefe Hirnstimulation („deep brain stimulation“ [DBS]) – als mögliche Ansätze für die sehr therapieresistenten Formen dieser Erkrankungen erforscht. Kürzlich wurden vielversprechende Pilot-Daten sowohl für die Major Depression (MD) als auch für Zwangsstörungen (OCD) publiziert. Angesichts der Tatsache, dass Patienten, die in DBS-Studien eingeschlossen waren, seit vielen Jahren erfolglos mit konventionellen Behandlungsmethoden behandelt wurden, sind diese Ergebnisse bemerkenswert. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass Langzeitstudien betreffend MD zeigen, dass Patienten eine stabile Besserung aufweisen. Dies gibt Hoffnung für einen erheblichen Teil der therapieresistenten psychiatrischen Patienten, die nach neuen Therapieansätzen fragen. Es gibt keine grundsätzlichen ethischen Einwände für die Nutzung der DBS bei psychiatrischen Er-

krankungen, aber bis substanzielle klinische Daten verfügbar sind, sind verbindliche Standards für den Einsatz der DBS erforderlich. DBS ist eine einzigartige und sehr vielversprechende Methode für die Behandlung von therapieresistenten psychiatrischen Patienten, da sie die Beeinflussung pathologischer neuronaler Netze auf eine sehr präzise Art und Weise erlaubt.



■ Balancing the Brain: Resting State Networks and Deep Brain Stimulation

Kringelbach ML, et al. *Front Integr Neurosci* 2011; 5: 8.

Abstract

Over the last 3 decades, large numbers of patients with otherwise treatment-resistant disorders have been helped by deep brain stimulation (DBS), yet a full scientific understanding of the underlying neural mechanisms is still missing. We have previously proposed that efficacious DBS works by restoring the balance of the brain's resting state networks. Here, we extend this proposal by reviewing how detailed investigations of the highly coherent functional and structural brain networks in health and disease (such as Parkinson's) have the potential not only to increase our understanding of fundamental brain function but of how best to modulate the balance. In particular, some of the newly identified hubs and connectors within and between resting state networks could become important new targets for DBS, including potentially in neuropsychiatric disorders. At the same time, it is of essence to consider the ethical implications of this perspective.

In den vergangenen 3 Jahrzehnten wurde einer großen Zahl von Patienten mit sonst therapieresistenten Erkrankungen durch Tiefenhirnstimulation (DBS) geholfen. Ein vollständiges wissenschaftliches Verständnis der zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen fehlt jedoch noch. Die Autoren haben bereits früher die Hypothese aufgestellt, dass wirksame DBS durch die Wiederherstellung der Balance der „Ruhezustand-Netzwerke“ des Gehirns funktioniert. Hier erweitern sie diese Hypothese, indem sie zusammenfassen, wie detaillierte Untersuchungen der hochkohärenten funktionellen und strukturellen Gehirn-Netzwerke in Gesundheit und Krankheit (wie z. B. Parkinson) das Potenzial haben, einerseits nicht nur das Verständnis der grundlegenden Funktion des Gehirns zu erweitern, sondern auch wie man am besten das Gleichgewicht moduliert. Im Besonderen können einige der neu identifizierten Schaltstellen innerhalb und zwischen den Ruhezustand-Netzwerken wichtige neue Ziele für die DBS werden, möglicherweise auch bei neuropsychiatrischen Erkrankungen. Gleichzeitig ist es besonders wichtig, die ethischen Implikationen dieser Perspektive zu beachten.

Relevanz für die Praxis

Tiefe Hirnstimulation hat sich in der Therapie von Dystonien und therapieresistenten Parkinson-Syndromen etabliert und erfreuliche Therapieerfolge gezeigt. Dabei zeigte sich, dass auch psychische Nebenwirkungen bei tiefer Hirnstimulation auftreten. Im prächirurgischen Screening dieser Patienten und in der Langzeitbetreuung werden daher vermehrt Psychiater eingebunden. Schon alleine dadurch wird es für Psychiater wichtig sein, sich mit diesem Therapieverfahren vertraut zu machen.

Zudem besteht für bestimmte therapieresistente psychiatrische Störungen (z. B. therapieresistente Depressionen, therapieresistente Zwangsstörungen) die Hoffnung, dass diesen Patienten durch tiefe Hirnstimulation ebenfalls ge-

holfen werden kann. Dazu sind allerdings noch weitere Studien nötig, einerseits um den klinischen Nutzen dieser Interventionen zu evaluieren und andererseits, um die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Therapie besser verstehen zu können. Besonders die ethischen Implikationen dürfen dabei nicht außer acht gelassen werden.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 343

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: Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). ABILIFY 10 mg und 30 mg Tabletten: Eisen(III)-oxid (E172). ABILIFY 15 mg Tabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (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 $\times$ H₂O (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 Sucrose 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-sulfoethyl)cyclomaltoheptaose, Heptanatriumsalz Weinsäure (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 angebracht 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 3HU – 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 Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Comparison of Agomelatine and Escitalopram on Nighttime Sleep and Daytime Condition and Efficacy in Major Depressive Disorder Patients

Quera-Salva MA et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 252–62.

Einleitung

Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus stellen eine der wesentlichen Beschwerden bei Patienten mit einer typischen depressiven Störung („major depressive disorder“ [MDD]) dar. 70 % der ambulanten MDD-Patienten klagen über Ein- und Durchschlafstörungen sowie frühes Erwachen [1]. Insomnie ist möglicherweise ein unabhängiger Risikofaktor für die Depression selbst bzw. die Entwicklung einer neuen MDD-Episode [2].

Die meisten Antidepressiva haben einen Einfluss auf das Einschlafen, das Durchschlafen und die Schlafarchitektur. Clomipramin und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) verursachen zu Beginn der Behandlung Schlafstörungen, 5-HT_{2C}-Antagonisten wie Trazodon verbessern zwar den Schlaf, führen aber zu Schläfrigkeit tagsüber. Bezüglich der Schlafarchitektur wirken trizyklische Antidepressiva und SSRI hemmend auf den REM-Schlaf mit einer weniger konsistenten Wirkung auf Non-REM.

Agomelatine ist ein Antidepressivum mit einem innovativen pharmakologischen Profil. Es greift als Agonist an den Melatonin-Rezeptoren MT1 und MT2 an und wirkt zudem als Antagonist an Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptoren. Aus dem Synergismus dieser Wirkungen resultieren eine sehr gute antidepressive Wirksamkeit und eine Resynchronisation der zirkadianen Rhythmen. Die Wirkung ist sehr effektiv in einer Dosierung von 25 mg/d [3].

Bereits in einer früheren Pilotstudie [4] wurde der Effekt von 25 mg/d Agomelatine auf die Schlafarchitektur untersucht. Dabei zeigten sich eine Verbesserung der Schlafkontinuität und -qualität und eine Normalisierung des orthodoxen Schlafes, der Delta-Aktivität und des REM-Schlafes über die Schlafzyklen, ohne eine REM-Suppression zu induzieren.

Die vorliegende Studie wurde zur besseren Charakterisierung der Effekte von Agomelatine auf Schlaf- und Wachparameter im Vergleich zum SSRI Escitalopram durchgeführt.

Material und Methode

Diese randomisierte doppelblinde Studie wurde zwischen Mai 2007 und Oktober 2008 in 24 Schlafzentren in 8 Ländern durchgeführt, insgesamt wurden 138 Patienten im Alter zwischen 19 und 60 Jahren in die Studie aufgenommen.

Nach einer Einlaufphase von maximal 10 Tagen ohne Behandlung erhielten die MDD-Patienten randomisiert 25 mg/d

Agomelatine (AGO; n = 71) oder 10 mg/d Escitalopram (ESC; n = 67). Während der Studie nahmen die Patienten jeweils abends eine Kapsel oral zu sich. Bei ungenügendem Ansprechen auf die Behandlung nach 2 Wochen konnte die Dosis nachfolgend auf 50 mg/d Agomelatine bzw. 20 mg/d Escitalopram erhöht werden. Dies erfolgte in der AGO-Gruppe bei 13 Patienten (19 %) und in der ESC-Gruppe bei 12 Patienten (19 %). Die Studienlaufzeit betrug 6 Wochen mit einer möglichen Extensionsperiode von 18 Wochen. Insgesamt 112 Patienten gelangten in die Extensionsperiode (AGO: 58; ESC: 54) und 92 Patienten (AGO: 48; ESC: 44) beendeten diese auch.

Das Absetzen der jeweiligen Medikation erfolgte nach Studienende schrittweise über eine Woche (Escitalopram) bzw. wurde über eine Woche fortgeführt (Agomelatine).

Psychiater waren für Selektion und Follow-up der Patienten verantwortlich und teilten sie Schlaflabors zu, wo etwa Polysomnographien (PSG) und psychomotorische Vigilanztests durchgeführt wurden. Die Depression wurde mittels der „17-Item Hamilton Depression Rating Scale“ bei der Selektion, beim Aufnahmebesuch sowie während der Studie mehrmals beurteilt (anfänglich alle 2 Wochen und in der Extensionsphase alle 4 bzw. später alle 3 Wochen). PSG-Aufzeichnungen wurden vor und während der 6-wöchigen Studie 3x durchgeführt bzw. bei der optionalen Studienverlängerung nochmals nach 24 Wochen.

Ergebnisse

Die Behandlung mit Agomelatine war mit einer Reduktion der Schlaflatenz ab der zweiten Woche verbunden, das war bei Escitalopram nicht der Fall. Die Anzahl der Schlafzyklen blieb unter Agomelatine erhalten und nahm unter Escitalopram ab. Escitalopram hemmte den REM-Schlaf merklich und verlängerte die REM-Latenz im Vergleich zu Agomelatine. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bei all diesen Charakteristika jeweils bei allen Evaluierungen signifikant.

Bei den Patienten der AGO-Gruppe zeigte sich, im Gegensatz zur ESC-Gruppe, eine Verbesserung des morgendlichen Zustands sowie eine verminderte Schläfrigkeit während des Tages.

Das Ergebnis der „17-Item Hamilton Depression Rating Scale“ zeigte hinsichtlich der Wirksamkeit in Bezug auf die Depressionssymptome bei beiden Gruppen eine Abnahme nach 6 Wochen, aber keinen Unterschied zwischen den Gruppen (ebenso nach 24 Wochen).

Diskussion

Die Ergebnisse zeigten, dass die Effekte von Agomelatine auf das Schlaf- und Wachverhalten von depressiven Patienten unterschiedlich sind zu jenen von Escitalopram. Die Agomelatine-Behandlung induzierte eine frühe und nachhaltige Reduktion der Schlaflatenz bereits ab der ersten Evaluierung im Vergleich zu Escitalopram mit keinem Effekt auf den REM-

Schlaf. Die beobachtete Abnahme der Schlaflatenz unter Agomelatin ist konsistent mit anderen Vergleichsergebnissen [5, 6]. Weiters verbesserte sich die Schlafeffizienz unter Agomelatin bereits bei der ersten Evaluierung und verbesserte sich im Verlauf der Studie weiter.

Escitalopram hemmte den REM-Schlaf durch einen signifikanten Anstieg der REM-Latenz, was, wie bei SSRI erwartet [7], zu einer Abnahme der Schlafzyklen führte. Wie in der Pilotstudie [4] erhielt Agomelatin die physiologische Organisation der Schlafzyklen bis zum Ende der Studie, was sich möglicherweise aus dem Fehlen der Modifikation von extrazellulären Serotoninspiegeln erklären lässt [8]. Obwohl darauf hingewiesen wird, dass die antidepressive Response mit einer REM-Inhibition verbunden ist, haben Studien gezeigt [9, 10], dass dies nicht essenziell ist. Einen Beweis dafür liefert die vorliegende Studie: Die antidepressive Effizienz von Agomelatin blieb bis zu 6 Monate erhalten, ohne den REM-Schlaf zu beeinflussen.

Andere Antidepressiva wie Mirtazapin, welche als Antagonist an Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptoren wirken, verbessern den Schlaf, induzieren aber gleichzeitig Schläfrigkeit während des Tages. Im Gegensatz dazu induziert Agomelatin keine solchen Hangover-Effekte und ist, wie bereits beschrieben [6], unter anderem sogar mit einer reduzierten Schläfrigkeit während des Tages verbunden.

In dieser Studie zeigte sich auch die gute Verträglichkeit von Agomelatin, was die Ergebnisse anderer Studien bestätigt [3, 5]. Die geringere Inzidenz von unerwünschten Ereignissen gegenüber Escitalopram könnte auf die bessere Verfassung am Morgen und die reduzierte Schläfrigkeit während des Tages zurückzuführen sein.

Zusammenfassung

Die Studie zeigt die Unterschiede des Antidepressivums Agomelatin zu einem SSRI im Zusammenhang mit dem Einfluss auf den Schlaf und die Wachheit tagsüber bei depressiven Patienten, die unabhängig von ihren Schlafbeschwerden selektiert wurden. Agomelatin zeigte eine gute antidepressive Wirksamkeit, verbesserte die Schlaflatenz bereits ab der zweiten Behandlungswoche und hatte keinen Einfluss auf die Schlafzyklen und den REM-Schlaf. Weiters berichteten die Patienten von einer Verbesserung sowohl ihres Zustandes tagsüber als auch ihrer geistigen Leistungsfähigkeit.

Literatur:

1. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 9–15.
2. Cho HJ, Lavretsky H, Olmstead R, et al. Sleep disturbance and depression recurrence in community-dwelling older adults: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1543–50.
3. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 661–73.
4. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 691–6.
5. Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 109–20.
6. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1723–32.
7. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005; 65: 927–47.
8. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, et al. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology* 2005; 177: 448–58.
9. Winokur A, Sateia MJ, Hayes JB, et al. Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 75–8.
10. Winokur A, DeMartini NA 3rd, McNally DP, et al. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1224–9.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 330

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 **Stand der Information:** Juli 2009

Pharma-News

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 und schnell gegen Schmerzen.

Oxygerolan®:

- Starkes Opioid der WHO-Stufe III
- Retardtabletten zur anhaltenden Behandlung von starken Schmerzen¹
- Filmtabletten zur Behandlung von Durchbruchschmerzen¹

GRÜNE BOX
gilt ab 1.10.2011
auch für Oxygerolan®

NEU ab 1.10.2011
Oxygerolan® Filmtabletten mit schneller Wirkstoffanflutung!

Oxygerolan®
Oxycodon
Stark gegen Schmerzen.

GEROT LANNACH
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-Opium 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]. G. L. Pharma ist seit 1. Oktober 2011 einziger Oxycodon-Kompletthanbieter mit Oxygerolan® Retard- und Filmtabletten aus der Grünen Box*.

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.

* WVZ 10/2011

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G. L. Pharma GmbH

Mag. Thomas Tommasi

A-1160 Wien

Arneithgasse 3

E-Mail: thomas.tommasi@gl-pharma.at

Neupro® (Rotigotin): Bessere Tage, bessere Nächte

Studien berichten, dass bis zu 98 % aller Parkinson-Patienten an nicht-motorischen Symptomen leiden [1]. Mit einer Häufigkeit von bis zu 96 % stellen dabei die Schlafstörungen ein wesentliches Problem dar, das die Lebensqualität der Patienten beeinflusst [2].

Nächtliche und morgendliche Symptome besser im Griff [3]

Die Wirksamkeit des non-ergolinen Dopaminagonisten Neupro® (Rotigotin) bei nicht-motorischen Symptomen in Verbindung mit dem Parkinson-Syndrom wurde in der RECOVER-Studie (Randomized Evaluation of the 24-hour COverage: Efficacy of Rotigotine) untersucht. Es handelt sich um die erste, kontrollierte multinationale Studie, die speziell auf die Wirksamkeit bei nicht-motorischen Symptomen des Parkinson-Syndroms ausgerichtet war.

Die Schlafqualität wurde anhand der PDSS-2 (Parkinson's Disease Sleep Scale 2) evaluiert, welche Parameter wie generelle Schlafqualität, Nykturie und Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen beinhaltet.

Die Neupro®-Gruppe verbesserte sich 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.

Außerdem wurde die morgendliche Symptomatik anhand der UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Motorik) evaluiert. Auch hier ergab sich eine signifikante Verbesserung der Symptome um –7,0 Punkte in der Neupro®-Gruppe verglichen mit



–3,9 Punkten ($p = 0,0002$) 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 [4].

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 bis 8 mg/24 h auftitriert werden. Bei fortgeschrittenem Parkinson beginnt die Therapie mit 4 mg/24 h und kann bis 16 mg/24 h gesteigert werden [5].

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. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessment of sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 629–35.
3. 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.
4. 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.
5. Neupro® Fachinformation (Stand: September 2010).

Weitere Informationen:

UCB Pharma GmbH
Rainer Mahlberg
A-1110 Wien
Geiselbergstraße 17–19
E-Mail: rainer.mahlberg@ucb.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 373

Referenzen:

1. Watts RL et al. *Neurology* 2007; 68 (4): 272–6; 2. Giladi N et al. Poster presented at EFNS, Athens 2005. 3. Kies B et al. Poster presented at AAN, Toronto 2010. 4. 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 cm²/10 cm²/15 cm²/20 cm²/30 cm²/40 cm²-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: Mai 2011

Vimpat® (Lacosamid): Kombinationstherapie zur Behandlung der Epilepsie

Vimpat® ist zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren in Österreich zugelassen.

Neue Daten [1]

In einer *Post-hoc*-Analyse wurden die Daten der 3 Zulassungsstudien von Lacosamid zusammengefasst. Die gepoolten Daten 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, Topiramal).

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 hohe Responderrate von > 60 % erreicht wurde.

Bei Patienten, die Lacosamid in Kombination mit einem Natriumkanalblocker erhielten, wurden Responderraten von bis zu 40 % erreicht.

Die Vorteile zugunsten einer Kombination von Lacosamid mit einem Nicht-Natriumkanalblocker zeigten sich auch

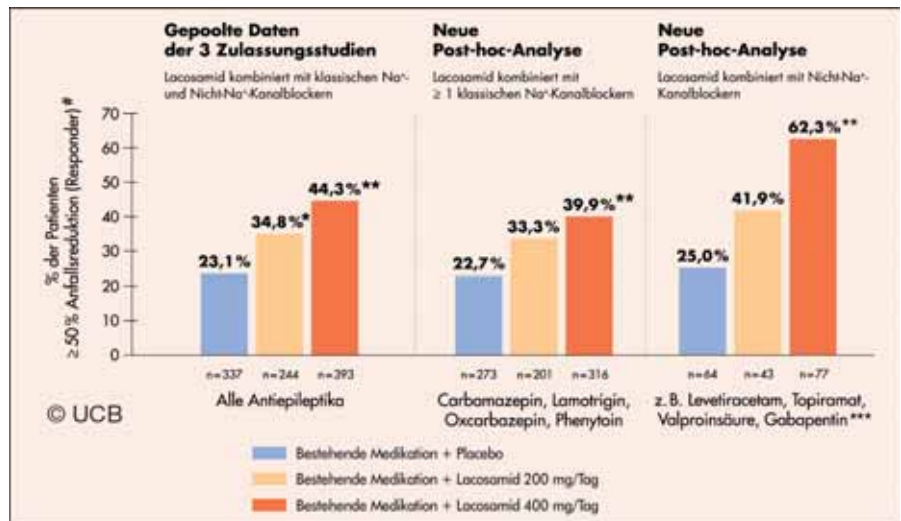


Abbildung 1: Responderraten von Lacosamid in Kombination mit klassischen Natriumkanalblockern und Nicht-Natriumkanalblockern. Reproduced from [Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. CNS Drugs 2010; 24: 1055–68] with permission from Adis, a Wolters Kluwer business (© Adis Data Information BV 2010. All rights reserved).

#Vergleich Baseline gegen Erhaltungphase bei Patienten mit fokalen Anfällen im Alter ≥ 16 Jahre, ITT-Analyse Erhaltungphase *p < 0,05; **p < 0,01; *** inkl. Zonisamid, Pregabalin, Phenobarbital, Tiagabin.

bei den Nebenwirkungen, besonders deutlich bei Schwindel. Besonders bei höheren Dosierungen nannten etwa nur halb so viele Patienten dieses Pro-

blem im Vergleich zu jenen mit einem Natriumkanalblocker als Basismedikation.

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.

Weitere Informationen:

UCB Pharma GmbH

Mag. Christiane Hofinger-Renner
A-1110 Wien, Geiselbergstraße 17–19
E-Mail:
christiane.hofinger-renner@ucb.com



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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® 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, Croscopolidon, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (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), Natrium-methyl-4-hydroxybenzoat (E219), Erdbeer-Aroma (enthält Propylenglycol, 3-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on), Geschmackskorrigens (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. Bekanntes 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: May 2011

Duloxetin (Cymbalta®): Erste Wahl bei diabetischer Polyneuropathie

Bis zu 40 % aller Diabetiker entwickeln eine schmerzhaft diabetische Polyneuropathie (DPNP). „Die Diagnose ist komplex“, betont **Univ.-Prof. Dr. Dan Ziegler**, Düsseldorf [1]. „Sie beruht auf den klinischen Symptomen, ergänzt durch eine Messung der Nervenleitgeschwindigkeit.“ Klassische Symptome einer DPNP seien brennende Dauerschmerzen und Dysästhesien in den Extremitäten.

Bei Typ-1-Diabetikern kann eine intensivierte Insulintherapie die DPNP-Symptome bessern [2]. Bei Typ-2-Diabetes müsse rasch eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden, die, so Ziegler, „nicht nur die Parästhesien, sondern auch die Funktionalität und Lebensqualität der Patienten verbessern soll.“

Eine Substanz, die diese Anforderungen erfüllt, ist das dual wirksame Antidepressivum Duloxetin (Cymbalta®), das dank seiner ausbalancierten Wirkung auf beide Neurotransmittersysteme die deszendierenden inhibitorischen Schmerzbahnen günstig beeinflussen kann. „Die kritischen britischen NICE-Guidelines [3] empfehlen nur diese Substanz als Therapie der ersten Wahl bei DPNP“, unterstreicht Ziegler. Einer gepoolten Studienanalyse [4] zufolge kommt es unter 60 mg Duloxetin nach 12 Behandlungswochen zu einem signifikanten, mindestens 50%igen Rückgang der Schmerzen gegenüber Pla-

cebo. Funktionalität und Lebensqualität werden ebenso signifikant verbessert. Die Verträglichkeit der Substanz sei gut, berichtet Ziegler, der insbesondere die Gewichtsneutralität von Duloxetin hervorhebt [5].

Literatur:

1. Satellitensymposium der Firma Eli Lilly, ÖGN 2011, am 18.03.2011 in Wien.
2. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090–6.
3. Tan T, Barry P, Reken S, et al.; Guideline Development Group. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340: c1079.

4. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007; 29 (Suppl): 2536–46.

5. Gaynor P, McCarberg B, Zheng W, et al. Weight change with long-term duloxetine use in chronic painful conditions: an analysis of 16 clinical studies. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 341–9.

Weitere Informationen:

Lilly

Eli Lilly GmbH
Andras Oberhauser
A-1030 Wien
Kölblgasse 8–10
E-Mail: oberhauser_a@lilly.com

ATCYM00229, Mai 2011



NEU – unabhängig vom In

Das JOURNAL FÜR NEUROLOGIE, N

a

Myoklonus-Dystonie: Motorische und neuropsychiatrische Symptome



Quelle: Dittl, Dr. Willo Gerschlager

Myoklonien sind unwillkürliche, schnelle, kurze und oft ruckartige Muskelzuckungen. Zahlreiche Erkrankungen können Myoklonien verursachen. Der Myoklonus ist eine komplexe Bewegungsstörung und die Diagnose, Differenzialdiagnose und korrekte Einteilung bereiten im klinischen

Alltag gelegentlich Probleme. Schwierigkeiten bereiten kann die Abgrenzung zu anderen Bewegungsstörungen, wie dem Tremor, und manche Myoklonien werden im klinischen Sprachgebrauch auch als Tremor bezeichnet, wie z. B. der „flapping tremor“ bei Asterixis.

Bis eine exakte klinische Diagnose gestellt werden kann, sollte eine rein phänomenologische Klassifikation des Myoklonus verwendet werden [1]. Diese Klassifikation unterscheidet einen fokalen, segmentalen, multifokalen oder generalisierten Myoklonus. Basierend auf dieser Einteilung liefern assoziierte klinische Symptome – Dystonie, Epilepsie oder Demenz – wichtige Hinweise auf die Diagnose.

■ Myoklonus-Dystonie

Myoklonus-Dystonie (MD) ist eine seltene Bewegungsstörung. Früher wurde sie als „krampfartige Myoklonus-Dystonie“ bezeichnet. Sie ist eine Kombination aus Myoklonus und Dystonie. Die Myoklonien treten meist in Form von kurzen, ruckartigen Muskelzuckungen auf, die oft durch bestimmte Bewegungen oder Situationen ausgelöst werden. Die Dystonie ist eine anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktion, die zu einer Verformung der Körperhaltung führt.

Die Myoklonus-Dystonie ist eine seltene Bewegungsstörung, die aus Myoklonus und Dystonie besteht. Die Myoklonien sind kurze, ruckartige Muskelzuckungen, die oft durch bestimmte Bewegungen oder Situationen ausgelöst werden. Die Dystonie ist eine anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktion, die zu einer Verformung der Körperhaltung führt. Die Myoklonus-Dystonie ist eine seltene Bewegungsstörung, die aus Myoklonus und Dystonie besteht. Die Myoklonien sind kurze, ruckartige Muskelzuckungen, die oft durch bestimmte Bewegungen oder Situationen ausgelöst werden. Die Dystonie ist eine anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktion, die zu einer Verformung der Körperhaltung führt.

Der Verlauf der Erkrankung ist in der Regel gutartig mit wenig oder geringer Progression der Symptome über die Zeit. Allerdings ist der klinische Phänotyp auch innerhalb einer betroffenen Familie sehr variabel. In den meisten Fällen korreliert eine klinische Verschlechterung mit einer Zunahme der Myoklonien, während sich die Dystonien in der Regel kaum verschlechtern.

In den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, dass viele Betroffene neben den motorischen Symptomen und der Bewegungsstörung auch neuropsychiatrische Auffälligkeiten wie Depressionen, Alkoholmissbrauch, Substanz-Abusus, obsessiv-kompulsives Verhalten in SGCE-positiven Trägern mit und auch ohne motorische Symptome oder ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom aufweisen [4–7]. Auch Alkoholmissbrauch wurde beschrieben, wobei zunächst unklar war, ob der Alkoholmissbrauch Teil des klinischen Spektrums oder als ein Resultat einer „Selbstmedikation“ zu sehen ist. Eine rezente Metaanalyse [8] hat aber klar gezeigt, dass Alkoholmissbrauch in SGCE-positiven Trägern, die keine motorischen Symptome aufweisen, signifikant höher ist als in gesunden Kontrollen. In dieser Arbeit wurden 2 klinische Phänotypen der Erkrankung postuliert: Ein Phänotyp mit psychiatrischen Manifestationen, wie Substanzabusus und Alkoholmissbrauch, und ein „motorischer Phänotyp“, wobei die motorischen Symptome mit den psychischen unabhängig voneinander auftreten.

Die Myoklonus-Dystonie ist eine seltene Bewegungsstörung, die aus Myoklonus und Dystonie besteht. Die Myoklonien sind kurze, ruckartige Muskelzuckungen, die oft durch bestimmte Bewegungen oder Situationen ausgelöst werden. Die Dystonie ist eine anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktion, die zu einer Verformung der Körperhaltung führt. Die Myoklonus-Dystonie ist eine seltene Bewegungsstörung, die aus Myoklonus und Dystonie besteht. Die Myoklonien sind kurze, ruckartige Muskelzuckungen, die oft durch bestimmte Bewegungen oder Situationen ausgelöst werden. Die Dystonie ist eine anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktion, die zu einer Verformung der Körperhaltung führt.

ternet:

EUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE uf Ihrem Tablet oder ebook-Reader!

**Die komplette aktuelle Ausgabe
in einer Datei zum Download
und Abspeichern für Ihren
ebook-Reader, Tablet oder
Ihr elektronisches Archiv**

**Die aktuelle Ausgabe des
JOURNALS FÜR NEUROLOGIE,
NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE
für Ihren ebook-Reader oder Tablet
zum Download:**

**[http://www.kup.at/download/
neurologie.html](http://www.kup.at/download/neurologie.html)**

Benutzername: neurologie

Passwort: neurologie

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 hin¹
- ◆ Signifikante zusätzliche Anfallskontrolle in Kombination mit Antiepileptika der 1. und 2. Generation¹
- ◆ Hervorragende Retentionsraten²
- ◆ Keine klinisch relevanten Wechselwirkungen³

VIMPAT® ist indiziert zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.

Fachkurzinformation siehe Seite 384


VIMPAT®
Lacosamid



Vertrauen durch zusätzliche Anfallskontrolle