

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie

S. Kasper

NEUROLOGIE

**Neue Therapieverfahren für die Rehabilitation
des Schlaganfalls basierend auf dem Konzept
der Spiegelneurone**

C. Dettmers et al.

NEUROCHIRURGIE

**Interdisziplinäre Versorgung und Outcome
komplexer frontobasaler Frakturen mit
Mittelgesichtsbeteiligung**

A. A. Obwegeser et al.

PSYCHIATRIE

**Medizinisch unerklärte Symptome und somato-
forme Störungen in der Primärmedizin**

S. Körber, W. Hiller

Steckbrief seltener Krankheitsbilder

Auf einen Blick

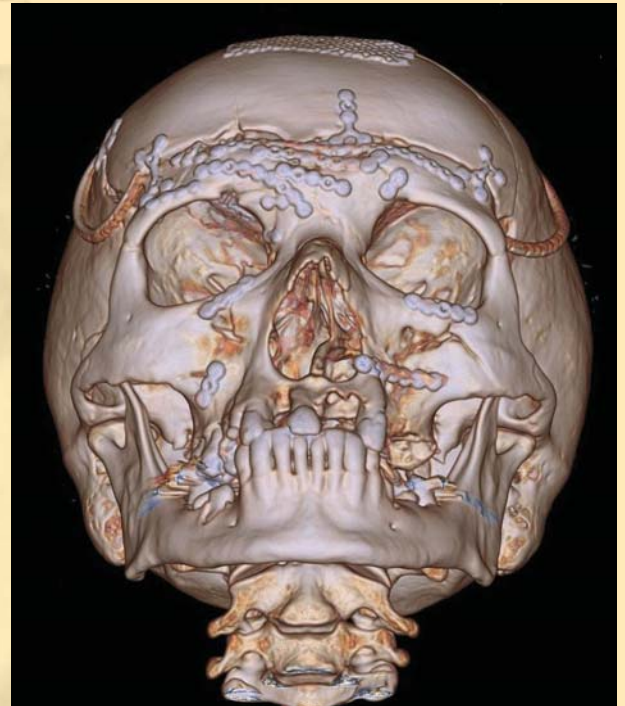
News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Buchbesprechung

Klinische Studien/Klinische Praxis

Pharma-News



www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Member of the  DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

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

Inhalt

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie	
Psychiatrie, raus aus der Tabuzone!	3
S. Kasper	
NEUROLOGIE	
Neue Therapieverfahren für die Rehabilitation des Schlaganfalls basierend auf dem Konzept der Spiegelneurone	5
C. Dettmers, V. Nedelko, M. A. Schoenfeld	
NEUROCHIRURGIE	
Interdisziplinäre Versorgung und Outcome komplexer frontobasaler Frakturen mit Mittelgesichtsbeteiligung	12
A. A. Obwegeser, M. Rieger, M. A. Baubin, K. Galiano, V. Reischenböck, R. Gassner	
PSYCHIATRIE	
Medizinisch unerklärte Symptome und somatoforme Störungen in der Primärmedizin	21
S. Körber, W. Hiller	
RUBRIKEN	
Buchbesprechung	30
Steckbrief seltener Krankheitsbilder	31
Auf einen Blick	36
News-Screen Neurologie	40
News-Screen Psychiatrie	42
Klinische Studien/Klinische Praxis	46
Pharma-News	51
Impressum	50

Titelbild: Postoperatives Bild nach Versorgung und Verplattung des Mittelgesichts. Aus: Obwegeser A. A., S. 16, Abb. 5.

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

A. Kastner, Linz

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

Psychiatrie, raus aus der Tabuzone!

O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. S. Kasper



In den vergangenen Jahren hat sich die Stellung psychiatrischer Erkrankungen im Rahmen der Medizin in den deutschsprachigen Ländern weiter etabliert und aufgrund der vorhandenen Forschungsergebnisse wurde ein Grundverständnis für psychiatrische Erkrankungen erar-

beitet, sodass diese nun als Erkrankungen des Gehirns mit systemischer Auswirkung verstanden werden. Es ist jedoch evident, dass es sich dabei um keine Erkrankungen mit Läsionen (wie z. B. beim Schlaganfall oder bei Multipler Sklerose) handelt, sondern um eine Erkrankung von Gehirnsystemen und darüber hinaus auch um eine Erkrankung von Systemen, die einerseits das Gehirn und andererseits psychosoziale Faktoren miteinbeziehen.

Da psychiatrische Erkrankungen aus komplexen genetischen Risikofaktoren und erworbenen Entwicklungsfaktoren resultieren, sind das Grundverständnis von „Nature“ versus „Nurture“ und deren entsprechende Gewichtung von großer Bedeutung, genauso wie bei internistischen Erkrankungen, wie z. B. bei Hypertonie und Diabetes mellitus. Bei diesen letztgenannten internistischen Erkrankungen sind die psychosozialen Bedingungskonstellationen ebenso von entscheidendem Einfluss für den Ausbruch sowie für den Verlauf. Während in früheren Jahren die Lager zum Teil in das „Psycholager“ und in das „biologische bzw. Pharmalager“ gespalten waren, haben die Erkenntnisse der vergangenen Jahre dazu beigetragen, dass ein interdisziplinärer und multifaktorieller Ansatz dem Verständnis der Patienten gerechter wird.

Eine Reihe von Publikationen lässt erkennen, dass die durch die Krankheit verlorenen Lebensjahre („Disability-Adjusted Life Years“ [DALY]), das heißt die Krankheitslast, für neuropsychiatrische Erkrankungen mit 28 % den größten Anteil aller medizinischen Erkrankungen ausmachen, gefolgt von kardiovaskulären und onkologischen Erkrankungen. Trotz dieser deutlichen Zahlen stehen für neuropsychiatrische Erkrankungen die Ressourcen nicht im gleichen Ausmaß zur Verfügung [1].

Aus der im Oktober 2011 in der renommierten Zeitschrift *Nature* publizierte Arbeit von Smith, die den

griffigen Titel „Trillion-Dollar Brain Drain“ [2] trägt, geht hervor, dass die Gesundheitsprobleme, die durch psychiatrische Erkrankungen verursacht werden, in Europa nicht durch entsprechende Investitionen in der Forschung berücksichtigt werden. Aus dieser Untersuchung kann weiters entnommen werden, dass im Vergleich zu anderen medizinischen Erkrankungen für die Erforschung von Gehirnerkrankungen nur disproportional wenige Ressourcen bereitgestellt werden. Darüber hinaus ist auch von Interesse, dass sich pharmazeutische Firmen zunehmend aus dem Bereich der Psychopharmakologie zurückziehen und so auch dadurch von industrieller Seite eine Parallele gegeben ist. Von den Erkrankungen, die das Gehirn betreffen, machen psychiatrische Erkrankungen weit über die Hälfte aus – affektive Erkrankungen stehen dabei an der Spitze, gefolgt von Demenzen.

Smith kommt zu dem Schluss, dass mehr für die Erforschung von psychiatrischen Erkrankungen ausgegeben werden sollte, um diese besser verstehen und dadurch auch besser behandeln zu können. Eine weitere Schlussfolgerung aus dieser Arbeit ist, dass vergleichsweise zu viele Mittel für andere somatische Erkrankungen bereitgestellt werden und dass psychiatrische Erkrankungen nach wie vor von sekundärer Bedeutung sind.

Die Zukunft der Psychiatrie hängt im Wesentlichen davon ab, dass die psychiatrischen Erkrankungen weiter erforscht, diagnostiziert und behandelt werden und dass Bestrebungen hintan gehalten werden, psychiatrische Erkrankungen vorwiegend im Rahmen von Public Health zu diskutieren. Eine diesbezügliche Entwicklung zeichnet sich in den skandinavischen Ländern ab, eine Entwicklung, die z. B. in Italien dazu geführt hat, dass psychiatrische Erkrankungen schlechter finanziert und dadurch schlechter beforscht und behandelt werden. Die Entwicklung in eine Zwei-Klassen-Medizin ist dadurch die logische Folge, wie man aus der Entwicklung von finanziell bessergestellten Patienten in Italien und den USA sehen kann.

Literatur:

1. Prince M, Patel V, Saxena S, et al. No health without mental health. *Lancet* 2007; 370: 859–77.
2. Smith K. Trillion-dollar brain drain. *Nature* 2011; 478: 15.

O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. Siegfried Kasper
Editor Psychiatrie

Olanzapin ratiopharm[®]

Vielfältige Dosierungs- und Anwendungsmöglichkeiten,
die sich (fast) an zwei Händen abzählen lassen.



Teva-ratiopharm zeigt **Mehrwert**. Gesundheit ist **mehr wert**.

Die **breiteste Palette** für eine individuelle
Therapie Ihrer PatientInnen

**Olanzapin-ratiopharm[®] 10 mg
Schmelztabletten**

Wirkstoff: Olanzapin

**Olanzapin-ratiopharm[®]
10 mg Tabletten**

28

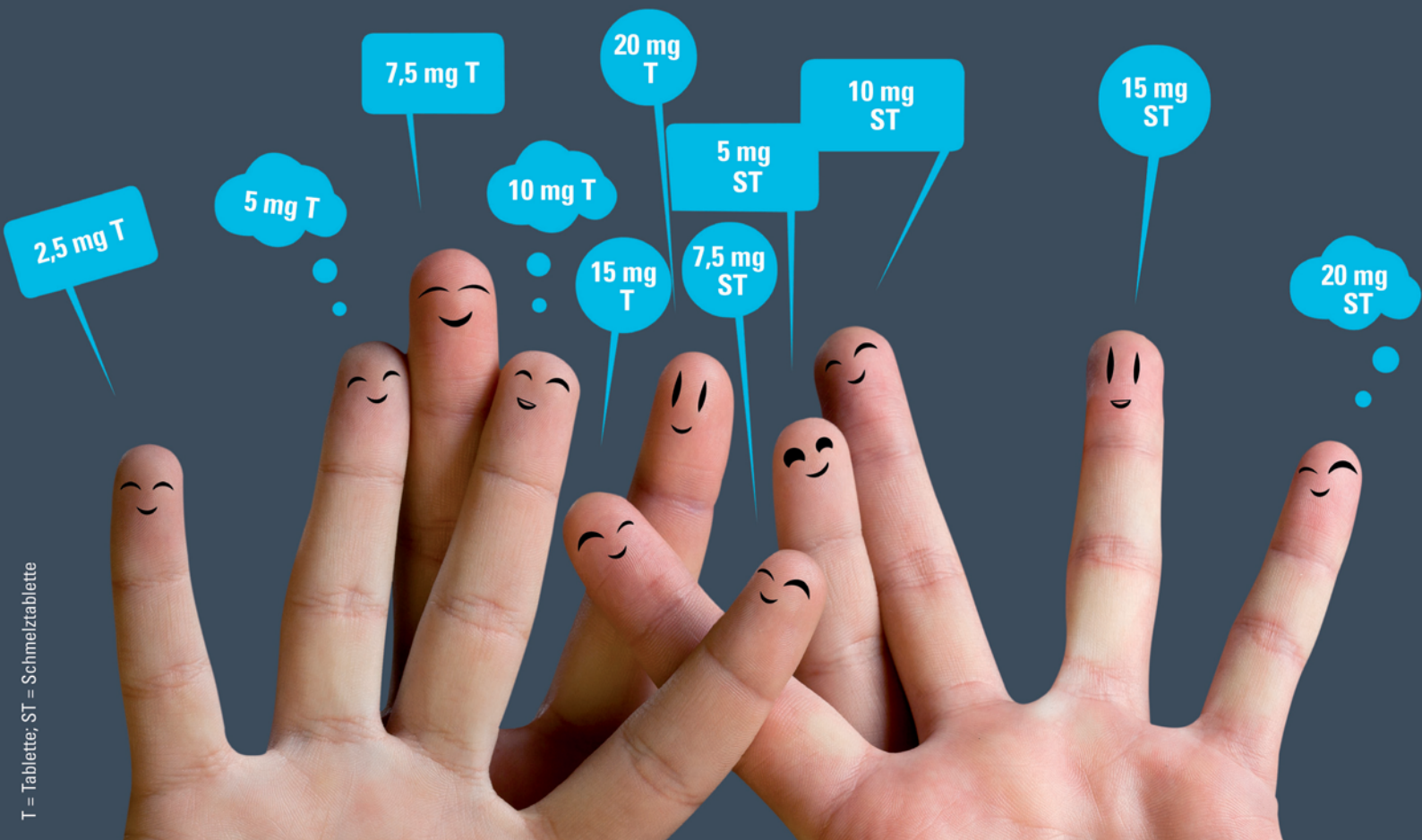
Wirkstoff: Olanzapin

28 Tabletten



ratiopharm

- 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg
15 mg und 20 mg **Tabletten**
- 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg
und 20 mg **Schmelztabletten**
- ab **1. Februar** in der **Grünen Box**



Neue Therapieverfahren für die Rehabilitation des Schlaganfalls basierend auf dem Konzept der Spiegelneurone

C. Dettmers^{1,2}, V. Nedelko^{2,3,4}, M. A. Schoenfeld^{3,5,6}

Kurzfassung: Die neurologische Rehabilitation befindet sich in einer spannenden Phase des Wandels: Auf der einen Seite werden große Teile des Rehabilitationsalltags von traditionellen Therapien geprägt. Auf der anderen Seite des Spektrums gibt es – inspiriert durch die Neurowissenschaften – neue Therapieansätze, die auf neuroanatomischen und funktionellen Konzepten beruhen. Der folgende Artikel versucht, eine Seite dieses Spektrums aufzugreifen und neue Therapieansätze in der Rehabilitation des Schlaganfalls zu beschreiben, die sich im Zusammenhang mit dem Konzept des Spiegelneuronsystems (SNS) entwickelt haben. Hierzu ge-

hören das Spiegel-, Video- und Bewegungsvorstellungstraining. Die Ausführungen verdeutlichen, dass neue Behandlungskonzepte aus der Zusammenarbeit mit neurowissenschaftlichen Grundlagenfächern entstehen.

Schlüsselwörter: Spiegeltraining, mentales Training, Videotherapie, Spiegelneurone, Rehabilitation

Abstract: New Therapeutic Approaches for Stroke Rehabilitation Based on the Concept of the Mirror System. The following text describes basic principles of the anatomical and

functional concept of the mirror neuron system. It outlines mirror therapy, videototherapy, and mental training as examples of rehabilitation strategies based on new concepts of neurobiology and neurosciences. Mirror therapy and videototherapy are new approaches, developed by close collaboration with basic neurosciences. Neurorehabilitation is at the edge between traditional approaches, new experimental concepts, and evidence-based guidelines. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (1): 5–10.**

Key words: mirror therapy, mental training, videototherapy, mirror neurons, rehabilitation

■ Einleitung

Die neurologische Rehabilitation befindet sich derzeit in einer spannenden Entwicklungsphase. Einerseits dominieren nach wie vor konventionelle Behandlungskonzepte den Rehabilitationsalltag. Andererseits gibt es eine Vielzahl neuer Aspekte, die sich aus der engen Zusammenarbeit mit neurowissenschaftlichen Instituten ergeben. Hierzu gehören Trainingsverfahren mit virtueller Realität, geräte- und roboterunterstützte Verfahren, transkranielle Magnetstimulation u. v. a. Der folgende Artikel beschreibt aus diesem Spektrum neue Trainingskonzepte, die sich sehr stark an die neuen Entwürfe des Spiegelneuronsystems (SNS) anlehnen.

Im Folgenden soll es um neue Therapieansätze gehen, die ganz wesentlich von den Neurowissenschaften profitiert haben und in Zusammenarbeit zwischen neurowissenschaftlichen Instituten, neurologischen Universitätskliniken und Rehabilitationseinrichtungen entwickelt wurden. Tierexperimentelle und funktionell bildgebende Untersuchungen zur Reorganisation und Plastizität nach Schlaganfall haben nachhaltiges Interesse der universitären Einrichtungen an der Rehabilitation gefördert und umgekehrt eine Aufwertung und Entwicklungsdynamik in der neurologischen Rehabilitation bewirkt. Aus diesen neurowissenschaftlichen Grundlagen-

untersuchungen haben sich neue Therapieansätze entwickelt. Bekanntestes Beispiel hierfür ist die „constraint-induced movement therapy“ (CIMT). Diese Therapie hat es von tierexperimentellen Überlegungen bis zur Standardtherapie gebracht. Auch wenn diese Therapie zurzeit immer noch nur in begrenztem Umfang in der Originalversion in der Rehabilitation angeboten wird, haben die grundsätzlichen Elemente (Aufhebung des erlernten Nicht-Gebrauchs, „shaping“, repetitives Üben, Intensität der Behandlung, aufgaben- und alltagsorientiertes Training) nachhaltig die Rehabilitationspraxis – auch der klassischen Physiotherapieschulen – beeinflusst. Ähnliche Entwicklungen wie die CIMT – vom neuroanatomischen Konzept bis zur praktischen Therapie – könnten möglicherweise die Spiegel- oder die Videotherapie nehmen, wie sie – basierend auf dem Konzept der Spiegelneurone – in den vergangenen 10 Jahren entwickelt wurden. Ziel der Übersichtsarbeit ist es, den Leser mit neuen, neurowissenschaftlich fundierten Therapieansätzen zur Rehabilitation des Schlaganfalls vertraut zu machen, die sich an das Konzept der Spiegelneurone anlehnen.

■ Das Konzept des Spiegelneuronsystems (SNS)

Dabei handelt es sich um ein Konzept, das vor allem von einer Forschergruppe aus Parma um Rizzolatti zunächst tierexperimentell entwickelt wurde und besagt, dass Neurone für die Beobachtung, Imitation, Erkennung und gleichzeitig für die Ausführung der Handmotorik zuständig sein können [1]. Diese Neuronenverbände liegen vor allem im ventralen Teil des prämotorischen Kortex und im unteren Anteil des parietalen Kortex [2]. Dieses Konzept wurde mittlerweile auf das menschliche Gehirn übertragen [3]. Wie jedes Modell hat es seine Grenzen. Es hat jedoch zu einer anregenden und inspirierenden Anwendung in der Neurorehabilitation geführt. Da die funktionellen Untersuchungen bei Menschen meist

Eingelangt am 25. Mai 2010; angenommen nach Revision am 1. April 2011;
Pre-Publishing Online am 7. Juni 2011

Aus der ¹Ärztlichen Direktion, Kliniken Schmieder Konstanz, der ²Psychologischen Fakultät, Universität Konstanz, den ³Kliniken Schmieder Allensbach, dem ⁴Lurija-Institut für Rehabilitationswissenschaften, Konstanz, der ⁵Abteilung für Neurologie, Universitätsklinik Magdeburg, und dem ⁶Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Christian Dettmers, Kliniken Schmieder Konstanz, D-78464 Konstanz, Eichhornstraße 68;
E-Mail: c.dettmers@kliniken-schmieder.de

umfangreichere Netzwerke aktivieren als die tierexperimentellen Einzelfaserableitungen, nämlich z. B. den superioren parietalen Kortex (SPL), den inferior-parietalen Kortex (IPL), den dorsolateralen prämotorischen Kortex (PMd) und den ventralen prämotorischen Kortex (PMv), spricht man hier von einem „erweiterten Spiegelneuronensystem“ [4]. Die funktionellen kernspintomographischen Untersuchungen bestätigen, dass die Areale der Bewegungsvorstellung sehr stark mit denen der Bewegungsausführung überlappen. Von daher liegt es nahe, das System für die Bewegungsbeobachtung und -vorstellung als alternativen Zugang zum motorischen System zu nutzen.

Zahlreiche Arbeiten – vor allem mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) – konnten zeigen, dass Bewegungsbeobachtung und -vorstellung zu einer Steigerung der Exzitabilität im primärmotorischen Kortex führen. Erstaunlicherweise ist dieser Effekt bei der Beobachtung umschrieben bzw. spezifisch für die Muskeln, die auch in der beobachteten Handlung involviert sind [5, 6].

Bei Kleinkindern und Jugendlichen ist offensichtlich, dass sie einen Großteil ihres motorischen Repertoires durch Imitation aufbauen. Insofern scheint das SNS ein universeller Mechanismus zu sein, um motorisches Lernen zu unterstützen. Mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT) ließ sich nachweisen, dass das SNS die Kernstruktur darstellt, die zum Lernen durch Imitation notwendig ist [3, 7]. Folgerichtig ist es, diesen hoch überlernten Mechanismus für motorisches Lernen auch im Alter bzw. bei Patienten nach einem Schlaganfall zu nutzen.

■ Funktionelle Bildgebung des SNS

Eine der ersten funktionell bildgebenden Untersuchungen zu diesem Thema – damals noch mit der Positronen-Emissions-tomographie – ist die von Stephan et al. [8] aus dem Jahr 1995. Sie konnten nachweisen, dass sich die Systeme für Bewegungsvorstellung und -ausführung zu großen Teilen überlappen [8]. Auch damals gab es bereits erste Untersuchungen bei Patienten mit Schlaganfall, was jedoch keine Breitenwirkung hatte. Erst in den vergangenen Jahren wurde dieses Thema von Neurowissenschaftlern erneut aufgegriffen und propagiert, dass sich mittels mentalem Training große Teile des motorischen Systems stimulieren lassen und dies insofern einen alternativen Weg in der Rehabilitation von neurologischen Patienten darstellen sollte [9, 10].

Bewegungsvorstellung wurde in zahlreichen Untersuchungen mittels funktioneller Bildgebung untersucht. Eine Metaanalyse wurde 2001 vorgestellt und bestätigte noch einmal sehr anschaulich, dass sich die Ausführung von Bewegung, die Bewegungsvorstellung, die Bewegungsbeobachtung und die Verbalisation von Bewegung zum großen Teil im motorischen Assoziationskortex überlappen [11]. Untersuchungen zeigten ferner, dass die Art der Instruktion einen großen Unterschied macht, welche Hirnareale dadurch angeregt werden. So ist zu berücksichtigen, ob Probanden eine Bewegung beobachten, um sie zu bewerten, oder ob sie diese mit der Instruktion beobachten, sie hinterher zu imitieren [12]. Die Aufforderung, die auch das Imitieren mit einschließt, führt zu

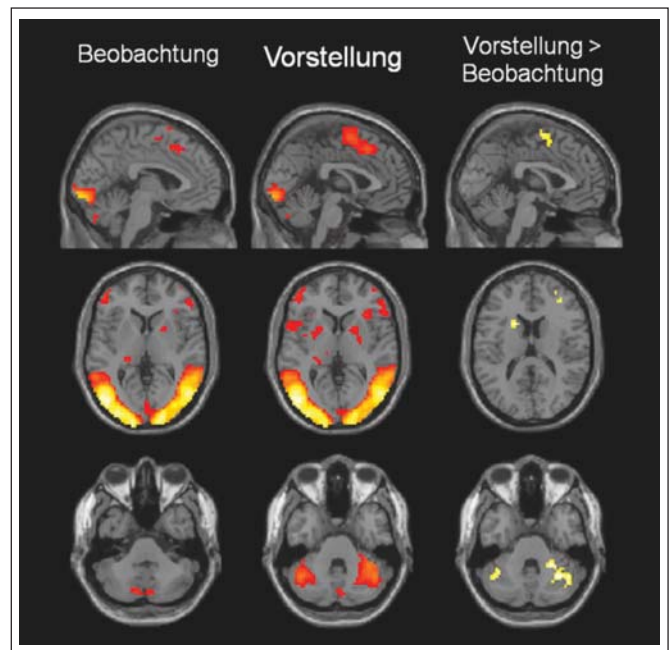


Abbildung 1: Aktivierung während der Bewegungsvorstellung im Vergleich zur Bewegungsbeobachtung bei Gesunden. Es zeigen sich bei der Bewegungsvorstellung signifikant zusätzliche Aktivierungen im Kleinhirn, den Basalganglien und der SMA. Dies favorisiert theoretisch den Einsatz des Bewegungsvorstellungstrainings gegenüber der Beobachtung.

einer deutlich umfangreicheren Aktivierung, vor allem in der vermeintlichen „Ruhepause“, nachdem das Bild der Bewegung nicht mehr präsent ist [13]. Intraindividuelle Vergleiche zwischen Bewegungsbeobachtung und -vorstellung gibt es nur in einer kleinen Anzahl von Untersuchungen bei Probanden [14, 15]. Diese sprechen dafür, dass die Bewegungsvorstellung zusätzliche Aktivitäten in der supplementär motorischen Area (SMA), den Basalganglien und beiden Kleinhirnhemisphären verursacht, vermutlich auch im ventralen prämotorischen und im infraparietalen Kortex (Abb. 1).

■ Spiegeltherapie

Einige Therapieansätze haben sich nicht in erster Linie empirisch aus der Arbeit der Therapeuten entwickelt, sondern sind sehr stark durch neurowissenschaftliche bzw. -anatomische Konzepte angestoßen worden. Hierzu gehört auch die „Spiegeltherapie“. Altschuler hatte das Behandlungsprinzip von Ramachandran von Patienten mit Phantomschmerzen auf Schlaganfallpatienten übertragen [16, 17]. Ein Patient sitzt an einem Tisch. In der Sagittalebene ist auf dem Tisch ein Spiegel aufgestellt. Der Patient sitzt etwas versetzt zur gesunden Seite. Er bekommt die Aufgabe, mit der gesunden Hand einfache Tätigkeiten zu verrichten. Dabei sieht der Patient das Spiegelbild der gesunden Hand im Spiegel, was sich für ihn wie eine Bewegung der gelähmten Hand ansieht (Abb. 2).

In einer Variante dieses Trainings wird der gelähmte Arm synchron zur Bewegung des gesunden Arms von einem Therapeuten bewegt. Dadurch erhält der Patient auf der gelähmten Seite neben dem visuellen auch ein sensorisches Feedback durch die Bewegung im Schultergelenk. In einer weiteren Variante wird die Tätigkeit der gesunden Hand durch den Spiegel mittels Videokamera aufgenommen. Dabei fokussiert die Kamera im Großformat auf die gesunde Hand. Sieht der

Patient sich hinterher die Aufnahme an, die spiegelbildlich zur Darstellung kommt, hat er den Eindruck, es handle sich um die gelähmte Hand. Auch dies hat einen sehr stark suggestiven Charakter. Eine andere Variante dieses Trainings lässt den Patienten versuchen, dieselbe Bewegung auch mit dem betroffenen Arm zu machen. Es soll quasi noch der Effekt eines bilateralen Armtrainings hinzukommen [18]. Eine Komponente dieses Trainings ist das visuelle Feedback, das generell einen fasilitierenden Effekt auf die Aktivierung oder den Abruf der Bewegungsmuster hat [19, 20]. Dieser Effekt wurde auch speziell für die Betrachtung einer Bewegung im Spiegel nachgewiesen [21]. Dabei kommt es zu einem fasilitierenden Effekt im sensomotorischen Kortex, der der vermeintlichen Hand im Spiegel kontralateral gegenüber bzw. ipsilateral zur sich bewegenden Hand liegt.

Neben der ideengebenden Arbeit von Altschuler sind einige kleine Fallserien beschrieben worden [22]. Zuletzt sind randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt worden, die einen positiven Effekt auf die Hand- und Beinmotorik nachweisen konnten [23–25]. Dohle et al. untersuchten 36 Patienten in einem subakuten Stadium nach Infarkt (innerhalb von 8 Wochen). Sie erhielten über einen Behandlungszeitraum von 6 Wochen zusätzlich zur normalen Rehabilitation täglich, an 5 Werktagen, zusätzlich 30 Min. Spiegeltherapie. Die Kontrollgruppe erhielt dieselbe Menge und Intensität an Therapie, verwendete jedoch keinen Spiegel. 25 Patienten, die distal initial plegisch waren, erfuhren eine signifikantere Funktionsverbesserung als die Kontrollgruppe. Dies war auch klinisch relevant. Ferner verbesserte sich in dieser Gruppe auch die Oberflächensensibilität. Ein ähnliches Ergebnis zeigte Yavuzer bei 2× 20 Patienten für die Handfunktion nach 4-wöchigem Training (30 Min. täglich als „add on“) [25]. Dieser Effekt war auch nach 6 Monaten nachweisbar. Ein ähnlicher Effekt wurde auch für die untere Extremität gezeigt [23]. Mittlerweile gibt es Übersichtsarbeiten, die zu dem Schluss kommen, dass Spiegeltherapie als „Add-on“-Therapie beim Schlaganfall wirksam ist [26, 27]. Bemerkenswerterweise wird hier auch darauf hingewiesen, dass die Spiegeltherapie die Sensibilität zu verbessern scheint [28].

Der Wirkmechanismus der Spiegeltherapie ist bisher nicht bekannt. Vermutlich sind die Spiegelneurone während der Beobachtung beteiligt. Die Namensgebung stammt jedoch von dem Gebrauch des Spiegels, nicht von den Spiegelneuronen. Vermutlich ist auch der visuelle und parietale Kortex beteiligt. Die fasilitierende Wirkung auf den primärmotorischen Kortex wurde schon erwähnt. Besondere Bedeutung kommt vermutlich auch dem prämotorischen Kortex zu, dessen Konnektivität sich offensichtlich ändert (Hamzei, persönliche Korrespondenz). Der spezielle Mechanismus der interhemisphärischen Transferleistung ist noch nicht bekannt.

■ Videotherapie

Neben der Spiegeltherapie ist auch das Videotraining neurowissenschaftlich auf dem Konzept der Spiegelneurone aufgebaut. Binkofski hat mit seinen Mitarbeitern in den vergangenen Jahren in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe aus Parma ein Training für Schlaganfallpatienten entwickelt und

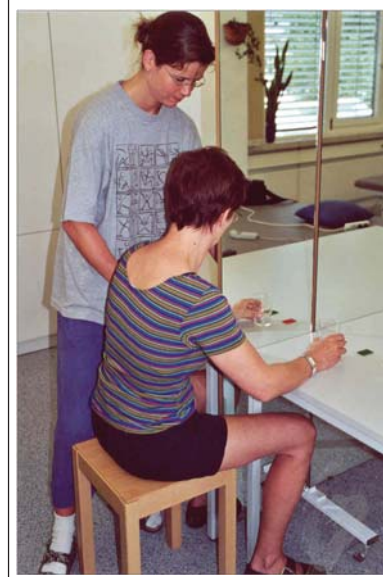


Abbildung 2: Spiegeltherapie. Die Patientin sitzt mit ihrer gelähmten linken Hand vor einem Tisch. In der Sagittalebene, etwas versetzt zur gelähmten Seite, befindet sich der Spiegel. Bewegungen der gesunden rechten Hand nimmt die Patientin im Spiegel als Bewegung ihrer betroffenen linken Hand wahr.

in einer Pilotstudie evaluiert. Dabei haben chronische Schlaganfallpatienten über 4 Wochen täglich 90 Min. Training erhalten [29]. Sie mussten einfache motorische Aufgaben in einem Video konzentriert beobachten und die Handübungen anschließend mit der gelähmten Hand nachmachen. Nach dem Behandlungszeitraum zeigte sich eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Hand. In einer begleitenden kernspintomographischen Untersuchung zeigten die Mitarbeiter, dass die Areale, die mit dem Spiegelneuronensystem assoziiert sind, nach dem Training durch motorische Videos vermehrt aktiviert werden. Damit erklärten die Mitarbeiter den Zugewinn an Funktion.

Dies war für uns der Grund, in Zusammenarbeit mit Prof. Binkofski das Videotraining bei Schlaganfallpatienten weiter zu entwickeln. Es wurden 45 Handtätigkeiten unterschiedlichen Schweregrades von Ergo- und Physiotherapeuten mittels Videokamera aufgenommen. Dabei handelt es sich zum Teil um sehr schwierige feinmotorische Tätigkeiten, z. B. Münzen einzeln aus der Hand auf den Tisch zu legen und sie anschließend einzeln wieder aufzusammeln. Teils handelt es sich um einfache grobmotorische Greifbewegungen (z. B. ein Glas erfassen und anheben), zum Teil handelt es sich um Schulterbewegungen, wenn die Hand plegisch ist (z. B. in stehender Position die gelähmte Hand von einem Regalfach auf das nächst höhere legen).

Voruntersuchungen bei gesunden Probanden haben gezeigt, dass die Beobachtung einfacher motorischer Handübungen zu einer bilateralen Aktivierung des superioren und inferioren parietalen Kortex führt, des dorsalen und ventralen prämotorischen Kortex, des ventro- und dorsolateralen präfrontalen Kortex und des okzipitalen Kortex [30] (Abb. 3).

Eine Untersuchung der Altersabhängigkeit ergab, dass große Teile des motorischen Kortex mit zunehmendem Alter eine erhöhte Aktivität aufweisen. Dies wurde als Kompensationsmechanismus gedeutet und steht in Einklang mit zahlreichen Untersuchungen zu den Altersveränderungen im motorischen System [31] und der Altersentwicklung im Allgemeinen [32]. Bemerkenswerterweise scheint dies für das Spiegelneuronen-

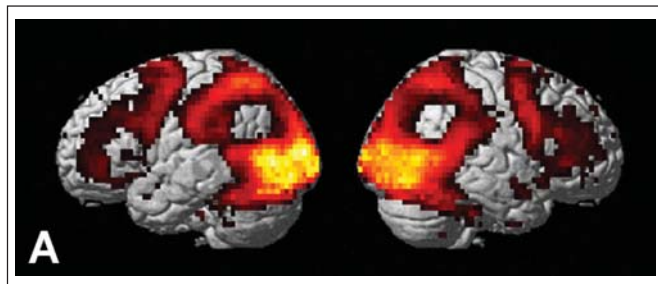


Abbildung 3: Oberflächenprojektion der Aktivierung während der Bewegungsbeobachtung. Dieses Muster ist komplementär zu den sensiblen Stimulationen, wie es sich z. B. bei der passiven Handbewegung zeigt, die am stärksten den primär sensomotorischen Kortex stimuliert. Dieser Bereich ist bei der Bewegungsbeobachtung nicht signifikant aktiviert. Die Abbildung verdeutlicht, dass Therapien wie die CIMT, die vornehmlich auf M1 wirken, sich vermutlich sehr gut ergänzen mit Therapien, die vornehmlich im Assoziationskortex wirken, wie die Bewegungsbeobachtung.

system nicht der Fall zu sein. Dies zeigte in unseren Untersuchungen keine Altersabhängigkeit [30], was sich als besonders wertvoll bei der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten erweisen könnte, da diese Population üblicherweise im Alter fortgeschritten ist. Die Datensammlung der Konstanzer Videostudie ist mittlerweile abgeschlossen; die Auswertung steht aus.

Mittlerweile ist eine weitere Videostudie in Vorbereitung. Sie wird unter Leitung von Herrn Prof. Binkofski im Rahmen einer Multicenter-Studie durchgeführt. Teilnehmende Kliniken sind u. a. die Segeberger Kliniken in Bad Segeberg und die St.-Mauritius-Therapieklinik in Meerbusch. Hier sollen insgesamt 375 Patienten im Anschluss an die stationäre Rehabilitation randomisiert eingeschlossen werden. Die Patienten erhalten eine DVD mit motorischen Videos mit nach Hause, mithilfe derer sie für 6 Wochen täglich eine Stunde üben sollen. Dabei werden jeweils 3 Min. lang die motorischen Sequenzen intensiv beobachtet, um sie anschließend zu imitieren und 6 Min. lang zu wiederholen. Die Rekrutierung der Patienten beginnt im Sommer 2011 in den oben genannten Zentren und wird sich über 2 Jahre erstrecken.

■ Mentales Training

Zum mentalen Training gehört die Bewegungsvorstellung (Tab. 1). Man unterscheidet zwischen der kinästhetischen und der visuellen Bewegungsvorstellung. Kinästhetische Bewegungsvorstellung bedeutet, dass der Proband sich vorstellt bzw. aus der Erinnerung abrufen, wie sich die Bewegung anfühlt. Bei der visuellen Bewegungsvorstellung wird der Bewegungsablauf vor dem geistigen Auge abgerufen, wie der Bewegungsablauf aussieht, wenn man sich diesen von außen ansieht. Dies ist sowohl für eine dritte Person möglich, als auch für die eigene. Die kinästhetische Vorstellung wird meist mit der Perspektive aus der ersten Person gleichgesetzt. Binkofski und Solodkin hatten schon einmal auf die unterschiedlichen neuronalen Korrelate hingewiesen, die beiden Prozessen zugrunde liegen [33, 34]. Guillot wies darauf hin, dass die visuelle Bewegungsvorstellung stärker die primären visuellen Areale und den SPL aktiviert, die kinästhetische Bewegungsvorstellung stärker die inferior parietalen Abschnitte, frontale Kortexareale, Kleinhirn und Basalganglien [35, 36]. Auch Pelgrims et al. fanden, dass die visuelle Vorstellung den SPL stärker aktiviert und motorische Bewe-

Tabelle 1: Psychophysiologische Aspekte assoziiert mit Bewegungsvorstellung. Es soll verdeutlicht werden, dass Bewegungsvorstellung kein unidimensionaler, eindeutiger Prozess ist, sondern – ähnlich wie generell bei motorischer Kontrolle – ein Kontinuum von Prozessen beteiligt ist zwischen Perzeption und Bewegungsausführung.

Perzeption/Kognition	Vor dem inneren Auge sehen Bewusste Wahrnehmung aus Erlebtem Mentales Wiederholen Generieren von Bildern, im Arbeitsspeicher halten und verändern Zugang zum motorischen System Ansprechen neuronaler Repräsentationen Bewegungsvorbereitung Simulation Verdeckte Bewegungsausführung
Motorik/motorische Exekutive	Vorhersagen zum Bewegungserfolg möglich

gungsvorstellung stärker den Gyrus supramarginalis [37]. Kinästhetische Bewegungsvorstellung scheint eher einen Effekt auf Fazilitierung im primär motorischen Kortex zu haben als die visuelle Bewegungsvorstellung [38]. In ähnlicher Weise gibt es Hinweise, dass die Perspektive relevant ist für das Ausmaß der Aktivierung im primär sensomotorischen Kortex: Die Aktivität ist höher, wenn die Beobachtung aus der Perspektive der 1. Person anstelle der 3. Person erfolgt [7]. Ähnliches ist für das Ausmaß der Fazilitierung zu vermuten. Dies würde für die Anwendung von Videos in der Neurorehabilitation sprechen, die aus der 1. Perspektive aufgenommen sind. Dies ist bisher aber nicht systematisch untersucht. Für die Trainingsinstruktion würde dies bedeuten, im Bereich der Neurorehabilitation bei Patienten eher mit kinästhetischem Vorstellungstraining zu arbeiten. Andererseits gibt es auch Hinweise, dass die Beobachtung aus der Perspektive der dritten Person mehr mentale Transformation voraussetzt, mehr Anstrengung und ein besseres Verständnis des Handlungsablaufs [7]. Diese vermehrte mentale Transformation soll die Nachhaltigkeit des motorischen Lernens unterstützen. Ob Patienten zur Perspektive der 1. Person genauso gut in der Lage sind wie zur etwas leichteren Perspektive der 3. Person, oder ob es einen Wirksamkeitsunterschied gibt, ist bisher nicht bekannt.

Bewegungsvorstellung kann durch systematische Anwendung und Wiederholung zum Bewegungsvorstellungstraining werden. Diese Therapieoption ist vor allem durch professionelle Musiker und Sportler benutzt worden [39]. Es lag nahe, diesen Effekt auch auf die Rehabilitation bei zentralen Läsionen zu übertragen [40].

Eigene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Aktivierungen während der Bewegungsvorstellung umfangreicher sind als bei der Bewegungsbeobachtung [41]. Dies könnte ein Argument dafür sein, dass Bewegungsvorstellung zu einer umfangreicheren oder stärkeren Aktivierung im motorischen System führen kann und möglicherweise als Therapie-

option den Vorzug erhalten sollte. Andererseits fällt es Schlaganfallpatienten ganz offensichtlich leichter, mithilfe von Videos motorische Übungen zu beobachten und Bewegungsversuche durchzuführen, als dies rein mental mittels Bewegungsvorstellung zu versuchen. Insofern ist hinsichtlich der Kooperation die Videobeobachtung für die Patienten die deutlich einfachere Variante. Die Zukunft wird zeigen, welche Patienten in welcher Phase für welche Therapie geeigneter sind.

Ungeachtet dieser kritischen Vorbemerkung gibt es zumindest bei selektierten Patienten gute Hinweise für eine Wirksamkeit als „Add-on“-Therapie. Zunächst gab es einige Pilotversuche, die darauf hindeuteten, dass ein Training mittels Bewegungsvorstellungsvermögen möglich ist [42–47]. Die Zahl der Übersichtsarbeiten, die das mentale Training in der Neurorehabilitation euphorisch propagieren, ist deutlich größer [9, 48–51] als die Zahl der kontrollierten klinischen Studien. Mittlerweile gibt es 4 klinische, randomisierte und kontrollierte Studien zu Bewegungsvorstellung, die eine Wirksamkeit belegt haben [52–56]. Unklar bleibt, wie hochgradig selektiert die Patienten waren. Es sind mehrere randomisierte kontrollierte Studien zu diesem Thema angemeldet [57–59]. Vom praktischen Standpunkt betrachtet haben viele Therapeuten den Eindruck, dass sich nur ein begrenzter Teil der Patienten für ein mentales Training eignet, insbesondere unter den Schwerbetroffenen und in der frühen Rehabilitationsphase. Man wird in den nächsten Jahren sicherlich weiter untersuchen müssen, ob sich mittels klinischer Tests oder funktioneller Bildgebung differenzieren lässt, welcher Patient für mentales Training geeignet sein oder welcher Patient besonders davon profitieren könnte. Vermutlich wäre es zu einfach, dies nur von der Infarktlokalisation abhängig zu machen, da Vorerfahrung, Persönlichkeit, Motivation, Selbstwirksamkeit und viele andere Faktoren ebenso wichtig sind. Ferner ist das mentale Training bisher immer nur als Ergänzung oder als „Add-on“-Therapie verwendet worden. Vermutlich wird dies auch in Zukunft so bleiben.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Während sich klassischerweise die Therapien in der Neurorehabilitation vor allem aus der praktischen Erfahrung entwickelt haben, stehen heutzutage neue Therapieansätze zur Verfügung, die ganz wesentlich durch die Neurowissenschaften geprägt, initiiert oder unterstützt werden. Hierzu gehören „constraint-induced movement therapy“ (CIMT), Video-Training, Spiegeltraining, mentales Training, roboterunterstütztes Training, der Einsatz der repetitiven Magnetstimulation oder der transkraniellen Gleichstromstimulation. Sie machen die Arbeit in der Rehabilitation extrem interessant und fruchtbar. Neurorehabilitation und -wissenschaften rücken an einigen Stellen sehr eng zusammen und inspirieren sich wechselseitig. So ist es auch institutionell in verschiedenen Rehabilitationskliniken und universitären Einrichtungen zu engen Kooperationen gekommen, die für beide Seiten eine große Bereicherung darstellen. In diesem Sinne steht der Neurorehabilitation in Zusammenarbeit mit Neurowissenschaften, Psychologie, Sportwissenschaft, Ingenieurwissenschaften und vielen anderen Fachbereichen eine spannende weitere Entwicklung bevor.

■ Relevanz für die Praxis

Die Evidenz für die Wirksamkeit der Videotherapie ist derzeit noch nicht hinreichend belegt, um sie in Leitlinien zu empfehlen. Ihre Wirksamkeit wird zurzeit in Studien weiter abgeklärt. Die Akzeptanz bei den Patienten ist hoch und sie scheint geeignet zu sein, Patienten zu regelmäßigem heimbasiertem Training zu motivieren.

Training mittels Spiegeltherapie hat eine mittlere Empfehlungsstärke als „Add-on“-Therapie in Ergänzung zu gängigen Verfahren [60]. Möglicherweise ist sie bevorzugt wirksam bei hochgradigen Paresen oder Plegien und hat unter Umständen auch einen positiven Effekt auf die Sensibilität. Eine Studie hat auch den Einsatz für die untere Extremität empfohlen.

Mentales Training mittels Bewegungsvorstellung hat vermutlich ebenfalls als „add on“ einen positiven Effekt. Hier ist die Frage, welche Patienten dazu in der Lage sind, um davon zu profitieren.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Danksagung

Die Autoren danken Frau A. Ruchay-Plössl, Frau C. Rothmeier und Herrn M. Arndt für die Erstellung der Videos für die Videotherapie. Frau C. Rothmeier war darüber hinaus maßgeblich für die Testungen der Patienten verantwortlich. Herrn Th. Platz danken sie für die Unterstützung bei einer vorhergehenden unveröffentlichten Version eines Manuskripts.

Literatur:

1. Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Ann Rev Neurosci* 2004; 27: 169–92.
2. Hamzei F, Rijntjes M, Dettmers C, et al. The human action recognition system and its relationship to Broca's area: an fMRI study. *Neuroimage* 2003; 19: 637–44.
3. Jacoboni M. Neural mechanisms of imitation. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 632–7.
4. Keysers C, Gazzola V. Expanding the mirror: vicarious activity for actions, emotions, and sensations. *Curr Opin Neurobiol* 2009; 19: 666–71.
5. Stefan K, Cohen LG, Duque J, et al. Formation of a motor memory by action observation. *J Neurosci* 2005; 25: 9339–46.
6. Stefan K, Classen J, Celnik P, et al. Concurrent action observation modulates practice-induced motor memory formation. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 730–8.
7. Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J. Neural circuits involved in imitation and perspective-taking. *Neuroimage* 2006; 31: 429–39.
8. Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, et al. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 1995; 73: 373–86.
9. Sharma N, Pomeroy VM, Baron JC. Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? *Stroke* 2006; 37: 1941–52.
10. Zimmermann-Schlatter A, Schuster C, Puhon MA, et al. Efficacy of motor imagery in post-stroke rehabilitation: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil* 2008; 5: 8.
11. Grezes J, Decety J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2001; 12: 1–19.
12. Zentgraf K, Stark R, Reiser M, et al. Differential activation of pre-SMA and SMA proper during action observation: effects of instructions. *Neuroimage* 2005; 26: 662–72.
13. Buccino G, Vogt S, Ritzl A, et al. Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study. *Neuron* 2004; 42: 323–34.
14. Piefke M, Kramer K, Korte M, et al. Neurofunctional modulation of brain regions by distinct forms of motor cognition and movement features. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 432–51.
15. Munzert J, Zentgraf K, Stark R, et al. Neural activation in cognitive motor processes: comparing motor imagery and observation of gymnastic movements. *Exp Brain Res* 2008; 188: 437–44.
16. Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, et al. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *Lancet* 1999; 353: 2035–6.
17. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain* 2009; 132: 1693–710.

18. Stoykov ME, Corcos DM. A review of bilateral training for upper extremity hemiparesis. *Occup Ther Int* 2009; 16: 190–203.
19. Celnik P, Stefan K, Hummel F, et al. Encoding a motor memory in the older adult by action observation. *Neuroimage* 2006; 29: 677–84.
20. Celnik P, Webster B, Glasser DM, et al. Effects of action observation on physical training after stroke. *Stroke* 2008; 39: 1814–20.
21. Garry MI, Loftus A, Summers JJ. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. *Exp Brain Res* 2005; 163: 118–22.
22. Milner R, Simon U, Netz J, et al. Bewegungsvorstellung in der Therapie von Patienten mit Hirninfarkt. In: Dettmers C, Rijntjes M, Weiller C (Hrsg). *Funktionelle Bildgebung und Physiotherapie*. Hippocampus Verlag, Bad Honnef, 1998; 181–98.
23. Sütbeyaz S, Yavuzer G, Sezer N, et al. Mirror therapy enhances lower-extremity motor recovery and motor functioning after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 555–9.
24. Dohle C, Püllen J, Nakaten A, et al. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 209–17.
25. Yavuzer G, Selles R, Sezer N, et al. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 393–8.
26. Ezendam D, Bongers RM, Jannink MJ. Systematic review of the effectiveness of mirror therapy in upper extremity function. *Disabil Rehabil* 2009; 31: 2135–49.
27. Oujamaa L, Relave I, Froger J, et al. Rehabilitation of arm function after stroke. Literature review. *Ann Phys Rehabil Med* 2009; 52: 269–93.
28. Doyle S, Bennett S, Fasoli SE, et al. Interventions for sensory impairment in the upper limb after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD006331.
29. Ertelt D, Small S, Solodkin A, et al. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage* 2007; 36 (Suppl 2): T164–T173.
30. Nedelko V, Hassa T, Hamzei F, et al. Age-independent activation in areas of the mirror neuron system during action observation and action imagery. *A fMRI study*. *Restor Neurol Neurosci* 2010; 28: 737–47.
31. Ward NS, Frackowiak RS. Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain* 2003; 126: 873–88.
32. Cabeza R. Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging. *Scand J Psychol* 2001; 42: 277–86.
33. Solodkin A, Hlustik P, Chen EE, et al. Fine modulation in network activation during motor execution and motor imagery. *Cereb Cortex* 2004; 14: 1246–55.
34. Binkowski F, Amunts K, Stephan KM, et al. Broca's region subserves imagery of motion: a combined cytoarchitectonic and fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2000; 11: 273–85.
35. Guillot A, Collet C, Nguyen VA, et al. Brain activity during visual versus kinesthetic imagery: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2157–72.
36. Fleming MK, Stinear CM, Byblow WD. Bilateral parietal cortex function during motor imagery. *Exp Brain Res* 2010; 201: 499–508.
37. Pelgrims B, Andres M, Olivier E. Double dissociation between motor and visual imagery in the posterior parietal cortex. *Cereb Cortex* 2009; 19: 2298–307.
38. Stinear CM, Byblow WD, Steyvers M, et al. Kinesthetic, but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability. *Exp Brain Res* 2006; 168: 157–64.
39. Feltz DL, Landers DM. The effects of mental practice on motor skill learning and performance: a meta-analysis. *J Sports Psychol* 1983; 5: 25–57.
40. Zentgraf K, Lorey B, Reiser M, et al. Bewegungsvorstellungstraining in der motorischen Rehabilitation. *Neurologie Rehabilitation* 2009; 15: 242–8.
41. Wenkeler V, Hassa T, Hamzei F, et al. Differenzielle kortikale Aktivierung während Bewegungsbeobachtung und -vorstellung. 18. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium. *DRV-Schriften Band* 2009; 83: 345–7.
42. Jackson PL, Doyon J, Richards CL, et al. The efficacy of combined physical and mental practice in the learning of a foot-sequence task after stroke: a case report. *Neurorehabil Neural Repair* 2004; 18: 106–11.
43. Butler AJ, Page SJ. Mental practice with motor imagery: evidence for motor recovery and cortical reorganization after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87 (Suppl 2): S2–S11.
44. Dijkerman HC, Ietswaart M, Johnston M, et al. Does motor imagery training improve hand function in chronic stroke patients? A pilot study. *Clin Rehabil* 2004; 18: 538–49.
45. Crosbie JH, McDonough SM, Gilmore DH, et al. The adjunctive role of mental practice in the rehabilitation of the upper limb after hemiplegic stroke: a pilot study. *Clin Rehabil* 2004; 18: 60–8.
46. Müller K, Bütefisch CM, Seitz RJ, et al. Mental practice improves hand function after hemiparetic stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 501–11.
47. Stevens JA, Stoykov ME. Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1090–2.
48. de Vries S, Mulder T. Motor imagery and stroke rehabilitation: a critical discussion. *J Rehabil Med* 2007; 39: 5–13.
49. Mulder T. Motor imagery and action observation: cognitive tools for rehabilitation. *J Neural Transm* 2007; 114: 1265–78.
50. Braun S, Kleynen M, Schols J, et al. Using mental practice in stroke rehabilitation: a framework. *Clin Rehabil* 2008; 22: 579–91.
51. Buccino G, Solodkin A, Small SL. Functions of the mirror neuron system: implications for neurorehabilitation. *Cogn Behav Neurol* 2006; 19: 55–63.
52. Page SJ, Levine P, Sisto S, et al. A randomized efficacy and feasibility study of imagery in acute stroke. *Clin Rehabil* 2001; 15: 233–40.
53. Page SJ, Levine P, Leonard A. Mental practice in chronic stroke: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Stroke* 2007; 4: 1293–7.
54. Liu KP. Use of mental imagery to improve task generalization after a stroke. *Hong Kong Med J* 2009; 15 (Suppl 4): 37–41.
55. Liu KP, Chan CC, Wong RS, et al. A randomized controlled trial of mental imagery augment generalization of learning in acute poststroke patients. *Stroke* 2009; 40: 2222–5.
56. Liu KP, Chan CC, Lee TM, et al. Mental imagery for promoting relearning for people after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1403–8.
57. Ietswaart M, Johnston M, Dijkerman HC, et al. Recovery of hand function through mental practice: a study protocol. *BMC Neurol* 2006; 6: 39.
58. Schuster C, Butler J, Andrews B, et al. Comparison of embedded and added motor imagery training in patients after stroke: study protocol of a randomised controlled pilot trial using a mixed methods approach. *Trials* 2009; 10: 97.
59. Verbunt JA, Seelen HA, Ramos FP, et al. Mental practice-based rehabilitation training to improve arm function and daily activity performance in stroke patients: a randomized clinical trial. *BMC Neurol* 2008; 8: 7.
60. Platz T. Rehabilitative Therapie bei Arm- und Handparese nach Schlaganfall. *Neurologie Rehabilitation* 2009; 15: 81–106.

Prof. Dr. med. Christian Dettmers

Leiter der neurologischen Abteilung der Kliniken Schmieder Konstanz. In seinem wissenschaftlichen Bemühen versucht er, in einer engen Kooperation mit den neurologischen Universitätskliniken in Freiburg und Magdeburg die funktionelle Bildgebung zur Darstellung von Therapieeffekten und Plastizität in der Rehabilitation zu nutzen.



Focus Cerebralparese II. Interdisziplinärer Kongress

14.–16. Juni 2012

Congress Center Düsseldorf
D-40474 Düsseldorf, Stockumer Kirchstraße 61

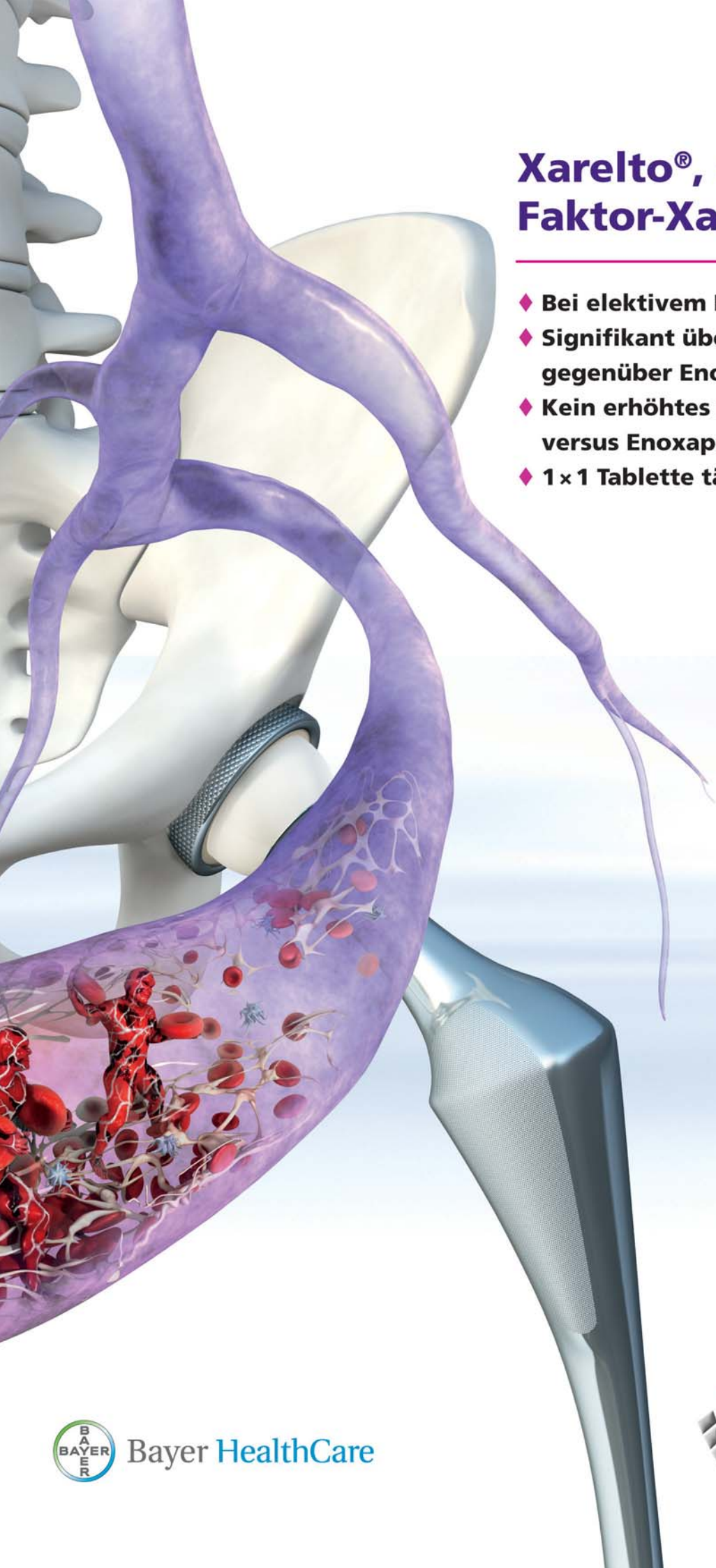
Tagungspräsident:
Prof. Dr. Rüdiger Krauspe

Themen:
Aktuelle Behandlungskonzepte
Hilfsmittelversorgung
Komorbiditäten
Lebensqualität
Rumpf, Wirbelsäule und Balance

Kongress-Organisation:
Intercongress GmbH
D-40545 Düsseldorf
Düsseldorfer Straße 101
Tel.: +49/211/585897-90
Fax: +49/211/585897-99

Kongresshomepage:
www.focus-cp.de

Online-Registrierung:
www.intercongress.de



Xarelto[®], der erste orale Faktor-Xa-Inhibitor

- ◆ Bei elektivem Hüft- und Kniegelenksersatz
- ◆ Signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Enoxaparin *
- ◆ Kein erhöhtes Blutungsrisiko versus Enoxaparin *
- ◆ 1 × 1 Tablette täglich

* Quelle: Fachinformation 1103.0077.L.GM.Xarelto



Bayer HealthCare



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor

Xarelto[®]
rivaroxaban

Fachkurzinformation siehe Seite 50

Interdisziplinäre Versorgung und Outcome komplexer frontobasaler Frakturen mit Mittelgesichtsbeteiligung

A. A. Obwegeser¹, M. Rieger², M. A. Baubin³, K. Galiano¹, V. Reischenböck¹, R. Gassner⁴

Kurzfassung: Komplexe Schädelbasisfrakturen mit Mittelgesichtsbeteiligung stellen nach wie vor eine chirurgische und organisatorische Herausforderung dar, welche nur durch interdisziplinäre Zusammenarbeit gelöst werden kann. Wir berichten über die Vorgehensweisen und Algorithmen, welche sich an unserem Klinikum bewährt haben. Weiters werden Tipps und Tricks dargestellt, welche sich im klinischen Alltag als vorteilhaft erwiesen haben. In der weiteren Folge werden die Ergebnisse von 33 Patienten mit derartigen Verletzungen dargestellt. Zu 91 % waren Männer betroffen, die häufigsten Verletzungsursachen waren Verkehrs- und Alpinunfälle inklusive Ski- und Snowboardverletzungen.

Es zeigte sich, dass viele Patienten knöcherne Dislokationen > 1 cm aufwiesen, immer waren laterale Orbitanteile involviert. Ein Großteil der Patienten zeigte zusätzliche Hirnverletzungen oder raumfordernde intrakranielle Blutungen. Trotz der ausgeprägten Traumen war die Mortalität mit 3 % gering. Bei den Nachkontrollen zeigten sich vor allem Visuseinschränkungen und Ge-

ruchsstörungen, aber auch neuropsychologische Auffälligkeiten oder andere neurologische Ausfälle. Eine posttraumatische Infektion der Meningen oder des Gehirns konnte durch die chirurgische Sanierung vermieden werden. Da sich viele der Patienten ausgezeichnet erholen, werden ästhetische Probleme zunehmend wahrgenommen.

Schlüsselwörter: Schädelbasis, frontobasal, Mittelgesicht, Schädel-Hirn-Trauma, Neurochirurgie, Kieferchirurgie, Schockraum

Abstract: Complex Frontobasal Fractures with Mid-Facial Trauma: Interdisciplinary Approach and Outcome. Complex frontobasal fractures with mid-facial trauma are still an organizational and surgical challenge which has to be solved by interdisciplinary approaches. We report on operating procedures and surgical tricks that have proved beneficial in the management of these patients. Furthermore, we show the results of 33 patients treated by an inter-

disciplinary team of neurosurgeons and maxillofacial surgeons. 91 % of the patients were male. Major causes of injuries were traffic accidents and activities in the mountains, including skiing and snowboarding.

Most of the patients had large fractures involving the lateral orbit. Intracranial hemorrhage and parenchymal lesions were often associated with complex frontobasal fractures. We observed a fairly low mortality rate of 3 %. At follow-up, posttraumatic morbidity was found to be due to injuries of the first or second cranial nerve as well as neuropsychological or other neurological problems. Posttraumatic infections such as meningitis or brain abscess were not observed. Owing to the generally good outcome aesthetic problems are increasingly recognized.

J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (1): 12–9.

Key words: skull base, mid-facial, brain injury, neurosurgery, maxillofacial surgery, emergency room

■ Einleitung

Frontobasale Frakturen werden nach Sakas et al. [1] entsprechend der Lokalisation in 4 Typen eingeteilt. Die Typen 1–3 geben dabei die anatomische Lage (kribriform, frontoethmoidal, lateral-frontal) an, unter Typ 4, den komplexen Frakturen, werden alle Läsionen zusammengefasst, bei denen an mehreren der oben genannten Lokalisationen Brüche auftreten. Zudem wird bei einer Verschiebung der Frakturfragmente > 1 cm von einer „large fracture“ gesprochen. Nach Manson et al. [2] werden frontobasale Frakturen mit zusätzlicher Beteiligung des Mittelgesichtes als „impure fractures“ bezeichnet; diese Verletzungen zeigen die höchste Komplikationsrate unter den frontalen Schädelbasisverletzungen.

Zur Versorgung komplexer Schädelbasistraumen wird ein klassischer bifrontaler Zugang empfohlen [3–5], da die meisten derartigen Frakturen mit ausgedehnten Durazerreißen und Hirnverletzungen verbunden sind. Trotz der Verbesserung der Überlebenschancen stellen komplexe Brüche, insbesondere „large fractures“ in Kombination mit ausgedehnten

Mittelgesichtsfrakturen, sowohl eine chirurgische als auch eine organisatorische Herausforderung dar [5, 6]. Eine wesentliche Ursache für die Komplexität in der Behandlung derartiger Verletzungen liegt in der Beteiligung unterschiedlichster Disziplinen. An unserem eigenen Patientenkollektiv [7, 8] wurde bereits vor Jahren gezeigt, dass Mittelgesichtsfrakturen häufig mit anderen Verletzungen auftreten. Wie auch von anderen Autoren [4–6] nachgewiesen, findet sich meist eine Kombination von frontobasalen Frakturen und Mittelgesichtsfrakturen mit intra- oder extrazerebralen intrakraniellen Blutungen oder weiteren Verletzungen inklusive Polytraumen. Doch nicht nur die Beteiligung unterschiedlicher Organsysteme, sondern auch die präklinische Versorgungskette, das innerklinische Notfallmanagement, das Timing der operativen Maßnahmen und die Versorgung auf der Intensivstation stellen einen Einflussfaktor auf das Outcome nach solchen Verletzungen dar [9, 10].

Ziel dieser Arbeit ist es, ein standardisiertes Vorgehen vorzustellen, welches sich bei der Behandlung derartiger Patienten bewährt hat, und die Ergebnisse zu präsentieren.

■ Methoden

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden alle Patienten erfasst, die im Zeitraum Jänner 2003 bis Dezember 2008 im Landeskrankenhaus/Universitätsklinikum Innsbruck mit der Diagnose „frontobasale Fraktur“ aufgenommen wurden und zumindest von den Abteilungen Neurochirurgie und Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (MKG) behandelt wurden. Bei allen Patienten waren noch weitere Teams anderer Fach-

Eingelangt am 14. Februar 2011; angenommen nach Revision am 2. Mai 2011; Pre-Publishing Online am 7. Juni 2011

Aus der ¹Universitätsklinik für Neurochirurgie, dem ²Department für Radiologie, den Universitätskliniken für ³Anästhesie und Intensivmedizin und ⁴Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, LKH Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Alois Obwegeser, MAS, MSc; Universitätsklinik für Neurochirurgie, Landeskrankenhaus Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: alois.obwegeser@tilak.at

Tabelle 1: Aufgabenteilung des Trauma-Teams in der 1. Schockraumphase

Anästhesie	Unfallchirurgie	Radiologie
Zugänge	Klinische Untersuchung	Sonographie: freie Flüssigkeit?
Stabilisierung	Blutabnahme	Sonographie: Abdomen bei instabilem Patienten möglicher Verzicht auf SR-CT
Atemwegsmanagement	Labor/Blutanforderungen an die Blutbank	Thoraxröntgen (optional)
Bei Bedarf: Anforderung von Untersuchungen (Thoraxröntgen; Sonographie)	Harnkatheter	Röntgen Becken/Extremitäten bei instabilem Patient
CT-Freigabe aus anästhesiologischer Sicht bei hämodynamischer (Semi-) Stabilität	Bei Bedarf: Anforderung von Untersuchungen (Thorax; Becken bei dringender Indikation)	
	Anforderung der Konsiliare	
	CT-Freigabe aus unfallchirurgischer Sicht	

SR-CT: Schockraum-Computertomographie

richtungen in die Behandlung involviert. Die Patientendaten wurden retrospektiv an den Universitätskliniken für Neurochirurgie und MKG erhoben.

Da die Versorgung am Notfallort, die Behandlung und Abklärung im Schockraum und auch die weitere Patientenversorgung sehr komplex verlaufen, werden die angewendeten Vorgehensweisen und Algorithmen dargestellt, um einen Überblick über das Management an unserem Klinikum zu gewährleisten.

■ Notfallmanagement in der präklinischen Phase

An notärztlichen Rettungsmitteln wurden im oben erwähnten Zeitraum 14–16 Notarzthubschrauber (NAH; davon 7 ganzjährig, die anderen saisonal), 11–14 Notarzteinsatzfahrzeuge (NEF) und 7–10 Notarztsysteme durch niedergelassene Hausärzte von einer Großleitstelle (Integrierte Landesleitstelle/Leitstelle Tirol) und 6 regionalen Leitstellen disponiert.

Im Untersuchungszeitraum lebten in Tirol ca. 700.000 Einwohner, außerdem standen die Rettungsmittel allen Touristen zur Verfügung, wobei in Tirol > 40 Millionen registrierte Nchtigungen pro Jahr zu verzeichnen waren.

Die präklinische Versorgung richtet sich in der Regel nach dem Verletzungsmuster und -ausmaß, der begleitenden Bewusstseinslage (Glasgow Coma Score [GCS]), der Nähe zur weiterversorgenden klinischen Einrichtung und der Erfahrung der Erstversorger.

Ab einem Glasgow Coma Score < 8 besteht die Indikation zur Intubation, der eine entsprechende Lagerung, das Legen eines venösen Zugangs, SPO₂, EKG und Blutdruck-Monitoring, sowie eine ausreichende Präoxygenierung bzw. Denitrogenisierung vorausgehen sollte. Die Medikation zur Einleitung der Narkose hängt von der Ausrüstung und der Erfahrung des Notarztes ab, wobei sowohl eine Hirndrucksteigerung als auch ein Blutdruckabfall mit einhergehender zerebraler Hypoxie vermieden werden sollte. In der Notfallmedizin ist immer vom nicht-nüchternen Patienten auszugehen. Besonders bei Schädel-Hirn-Verletzungen bzw. Hirndrucksteigerung ist die Gefahr des akuten Erbrechens gegeben. Weitere Verletzungen und Vorerkrankungen können den Zustand des Patienten wesentlich beeinflussen.

Von der Intubation kann im begründeten Einzelfall bei suffizienter Atmung bei schwerer Gesichtsschädelverletzung abgesehen werden, wenn der Notarzt davon ausgehen muss, dass er auf massive Intubationsschwierigkeiten stößt („Cannot-intubate“-Situation).

Die Kapnographie sollte sowohl zum Ausschluss einer versehentlichen ösophagealen Intubation als auch zur Einstellung des adäquaten Atemminutenvolumens als Standard eingesetzt werden.

Die patientenindividuelle Erhaltung und Überwachung aller Anteile der Narkose, das heißt Sedierung, Analgesie und Relaxation, ist verpflichtend.

Eine Voranmeldung an das geeignete weiterversorgende Krankenhaus im Sinne eines Arzt-Arzt-Gesprächs optimiert die Rettungskette und hat sich in der weiteren Akutversorgung bewährt.

■ Schockraummanagement/Innsbrucker Schockraumalgorithmus

Mit der Installation eines Multidetektor-CT in der Schockraumeinheit des Landeskrankenhauses/Universitätsklinikums Innsbruck wurde 1999 der bis dahin verwendete, von Nast-Kolb [11] beschriebene Algorithmus abgeändert [12, 13]. Zunächst wurde ein Trauma-Team mit einer traumazentrierten horizontalen Organisationsform und einer klaren Aufgabenteilung (Tab. 1) eingerichtet. Das Team setzt sich aus je einem erfahrenen Arzt der Unfallchirurgie, der Anästhesie und der Radiologie zusammen, gemeinsam mit einer Pflegekraft bzw. RTA wird der Patient von der Aufnahme in den Schockraum bis zum Ende der primären Notfalldiagnostik bzw. dem Start erster therapeutischer Maßnahmen begleitet. Entscheidungen zur notwendigen Diagnostik und über das weitere Procedere erfolgen immer nach Absprache, die Teamleitung ergibt sich situationsbezogen. Während der hämodynamischen und respiratorischen Stabilisierung übernimmt diese üblicherweise der Anästhesist, während der radiologischen Diagnostik der Radiologe.

Der Schockraumaufenthalt eines Patienten gliedert sich in 3 Phasen: „erste Schockraumphase“, „CT-Zeit“ und „zweite Schockraumphase“. Vor Eintreffen eines polytraumatisierten Patienten in den Schockraum wird neben der anästhesiologi-

Tabelle 2: Kriterien für die Verdachtsdiagnose „Polytrauma“

Unfallmechanismus	Vitalparameter	Verletzungsmuster
Sturz aus > 5 m Höhe	GCS < 10	Instabiler Thorax
Explosionsverletzung	Systolischer RR < 80 mmHg	Offene Thoraxverletzung
Einklemmung/Verschüttung	Atemfrequenz < 10 oder > 29/Min.	Instabile Beckenfraktur
Ejektion aus dem Fahrzeug	Sauerstoffsättigung < 90 %	Frakturen > 2 (lange Röhrenknochen der unteren Extremitäten)
Angefahren als Fußgänger oder Radfahrer	(< 75 %, wenn > 75 Jahre)	Proximale Gliedmaßenamputation
Tod eines Mitfahrers		Rippenserienbruch zusätzlich zu anderen Frakturen
Rasanztrauma		

GCS: Glasgow Coma Score

schen und unfallchirurgischen Abteilung auch die Radiologie vom Eintreffen eines Unfallopfers informiert. Das Trauma-Team trifft sich kurz vor der erwarteten Ankunftszeit zur Übernahme des Patienten im Schockraum. Handelt es sich um ein angekündigtes Schädel-Hirn-Trauma, wird auch der neurochirurgische Konsiliararzt gerufen, bei Gesichtstrauma der MKG-Chirurg.

Erste Schockraumphase

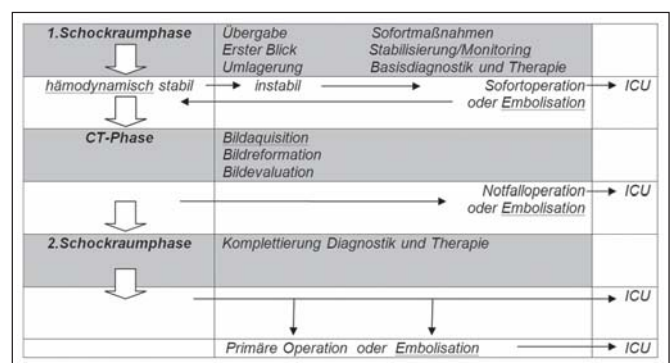
Die Übergabe durch den Notarzt erfolgt gleichzeitig mit der Umlagerung des Patienten von der Notarztliege auf eine stabile röntgentransparente Transportmatte. Während der Entkleidung des Patienten überprüft der Anästhesist die Vitalfunktionen und sorgt für notwendige venöse bzw. arterielle Zugänge. Der Unfallchirurg führt eine erste klinische Untersuchung durch und fordert bei Bedarf Konsiliare an. Ergeben sich aus den ersten Untersuchungsergebnissen Hinweise auf eine hämodynamische Instabilität, werden vom Radiologen die Körperhöhlen hinsichtlich freier Flüssigkeit sonographisch untersucht. Eine umfassende organbezogene Ultraschall Diagnostik wird üblicherweise nicht durchgeführt. Nur bei Vorliegen respiratorischer Einschränkungen wird optional ein Thoraxröntgen angefertigt, um z. B. einen Spannungspneumothorax sofort zu erfassen. Nach hämodynamischer und respiratorischer Stabilisierung wird der Patient ohne weitere Nativdiagnostik zur Computertomographie freigegeben. Verzögert sich die Freigabe infolge einer anhaltenden Instabilität des Patienten, wird die Zeit von radiologischer Seite zugunsten einer ausführlicheren sonographischen und nativradiologischen Diagnostik genutzt. Eine Ganzkörper-Computertomographie wird durchgeführt, wenn die Kriterien für die Verdachtsdiagnose „Polytrauma“ erfüllt sind (Tab. 2).

CT-Zeit

Die „CT-Zeit“ beinhaltet die Bildakquisition, -reformation und -evaluation. Am Ende dieses Intervalls sind alle wesentlichen Verletzungen des Patienten erfasst. Im Anschluss wird der Patient in den Schockraum, welcher unmittelbar an den CT-Untersuchungsraum angrenzt, zur „2. Schockraumphase“ zurücktransferiert.

Zweite Schockraumphase

In diesem Intervall werden die anästhesiologischen und unfallchirurgischen Maßnahmen vervollständigt. Aus radiologischer Sicht werden fehlende konventionell-radiologische Untersuchungen durchgeführt, wie z. B. das Röntgen der Extremitäten. Die herbeigerufenen Konsiliare führen erste


Abbildung 1: Innsbrucker Schockraumalgorithmus bei vorläufiger Diagnose Polytrauma

fachspezifische Untersuchungen und Therapien durch, notwendige operative oder interventionelle Eingriffe werden vorbereitet. Nach Ende der „Zweiten Schockraumphase“ wird der Patient entweder in den Operationssaal, in die Intervention oder auf eine Intensivstation verlegt (Abb. 1).

Operatives Management

Da bei komplexen frontobasalen Frakturen häufig eine primäre Verletzung des Gehirns oder eine intrakranielle Blutung vorliegt, besteht der erste Schritt nach der zweiten Schockraumphase in der neurologischen Untersuchung. Eine Beurteilung der Hirnnerven sollte dabei immer versucht werden, häufig ist dies aber durch enorme Schwellungen im Gesichtsbereich, bereits durchgeführte Analgosedierung oder durch mangelnde Compliance des Patienten nicht möglich. Den zweiten Schritt stellt die Beurteilung der Bildgebung dar: Zur Diagnose intrazerebraler Verletzungen genügen meist Transversalschichten (Abb. 2a), zur Beurteilung der knöchernen Verletzungen an der Schädelbasis sind koronare Rekonstruktionen unbedingt notwendig (Abb. 2b), auch hat sich eine Rekonstruktion der Bilder in 3D bewährt (Abb. 2c).

Falls eine operativ zu versorgende Verletzung vorliegt, stellt sich die Frage, ob gleichzeitig eine Versorgung der Schädelbasis möglich ist. Bei deutlich erhöhtem Hirndruck (ICP), intraparenchymalen Blutungen, ausgeprägten Verletzungen der Schädelbasis oder schlechtem Allgemeinzustand wird ein 2-zeitiges Vorgehen gewählt [4, 6] und ausschließlich die Akutversorgung im Sinne einer „Damage control neurosurgery“-Versorgung durchgeführt. Dieses Konzept, welches 1993 erstmals durch Rotondo et al. [14] für abdominale Traumen beschrieben wurde, gilt inzwischen als modernes Kon-

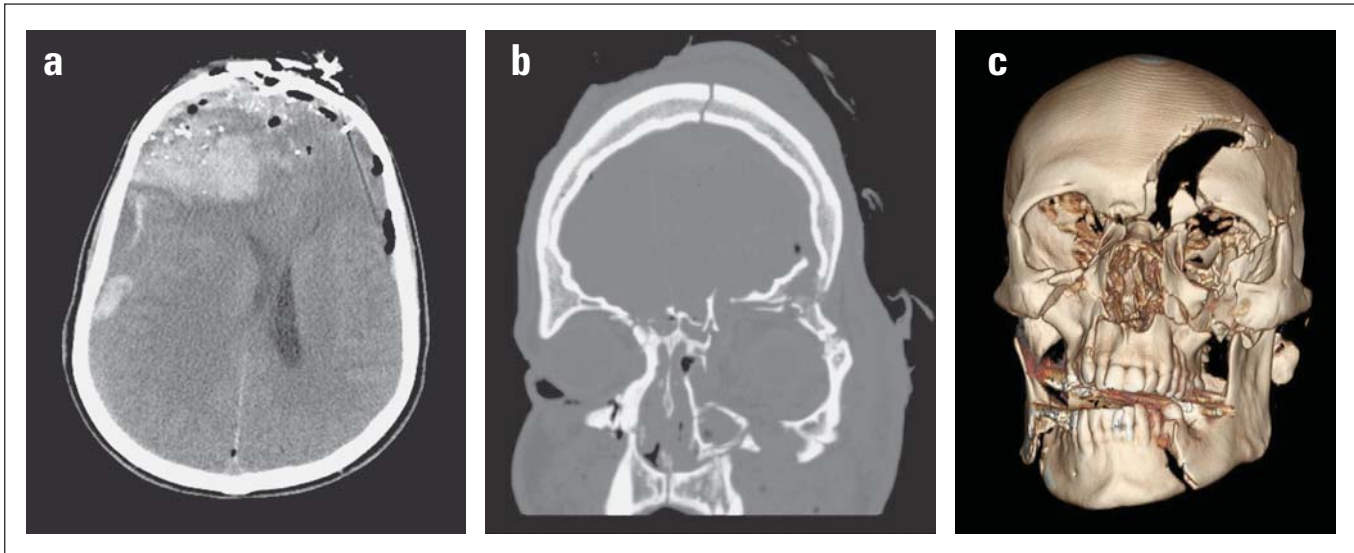


Abbildung 2a–c: Transversale, koronare und 3D-Bildgebung bei verschiedenen Patienten

zept der Traumaversorgung und wird auch für den neurochirurgischen Notfall vorgeschlagen [15].

Da eine sofortige Versorgung der Schädelbasis inklusive der Mittelgesichtsfrakturen üblicherweise mehrere Stunden in Anspruch nimmt, sind fehlende OP-Teams in der Nacht oder am Wochenende ebenfalls ein limitierender Faktor in der sofortigen Komplettversorgung. Auch haben Loew et al. [16] gezeigt, dass eine verzögerte Versorgung und exakte Planung zu einem besseren Outcome für die Patienten führt.

Im Wesentlichen ergeben sich daher 3 verschiedene Möglichkeiten im Timing der Operation (Tab. 3).

Während die Akutoperation zur Sanierung lebensbedrohlicher Raumforderungen oder Blutungen meist durch die Art der Verletzung selbst diktiert wird, hat sich im Falle einer 2-zeitigen oder verzögerten Versorgung der Schädelbasis inklusive des Mittelgesichts das nachstehend beschriebene Vorgehen bewährt.

Neurochirurgische Vorbereitungsphase

Bei der Präparation des Galea-Periostlappens empfiehlt es sich, die Arteria temporalis superficialis zu schonen, lediglich der parietale Ast sollte durchtrennt werden, da dadurch eine bessere Durchblutung gewährleistet wird, aber auch eine spätere Verwendung des Gefäßes (z. B. gestielter Lappen, By-

pass) möglich ist. Des Weiteren hat sich eine leicht geschwungene oder gezackte Schnittführung bewährt, da dadurch ein schönerer Haarverlauf und damit ein besseres ästhetisches Ergebnis erzielt werden kann.

Die Kraniotomie wird in der üblichen Weise ausgeführt, wobei abhängig von der Läsion manchmal eine einseitige Kraniotomie genügen kann. Nach der Darstellung der knöchernen Frakturen am Os frontale empfiehlt es sich manchmal, die Fraktur temporär zu fixieren, da es bei multiplen Brüchen sehr schwierig werden kann, die Teile nach Entfernung korrekt zu positionieren.

In einem ersten Schritt wird nun die Schädelbasis extradural dargestellt, anschließend die Dura eröffnet und die intradurale Inspektion vorgenommen, die Riechnerven werden nach Möglichkeit geschont, indem bilateral exploriert wird [6]. Im Bedarfsfall wird auch die Entfernung von Fraktursplittern im Gehirn oder die Versorgung von intraparenchymalen Verletzungen ausgeführt. Die Dura wird anschließend von intradural mit Tachosil® oder ähnlichen Materialien verklebt, anschließend wird die Dura genäht.

MKG-Präparations- und Vorbereitungsphase

Nachdem die neurochirurgische Primärversorgung stattgefunden hat, wird die Fixierung der Frontobasis inklusive Rekonstruktion der Orbitae durchgeführt (Abb. 3).

Tabelle 3: Timing der endgültigen Schädelbasisversorgung

Sofortige Komplettversorgung	2-zeitige Versorgung („damage control“ sofort, Schädelbasisversorgung später)	Verzögerte Komplettversorgung (Versorgung in den kommenden Tagen möglich)
Lebensbedrohliche Läsionen oder Läsionen, welche zu einer neurologischen Verschlechterung führen und sofort zu versorgen sind Ausgedehnte Weichteilverletzungen Keine komplexe Versorgung nötig Keine wesentliche ICP-Erhöhung Infrastruktur vorhanden	Lebensbedrohliche Läsionen oder Läsionen, welche zu einer neurologischen Verschlechterung führen und sofort zu versorgen sind Ausgedehnte Weichteilverletzungen Ausgedehnte Frakturen mit zu erwartender komplexer Versorgung	Erhöhter ICP ohne lebensbedrohliche Raumforderung Patienten in gutem neurologischem Zustand

ICP: intrakranieller Druck



Abbildung 3: Rekonstruktion von Orbita- und Kalvariaanteilen am OP-Tisch

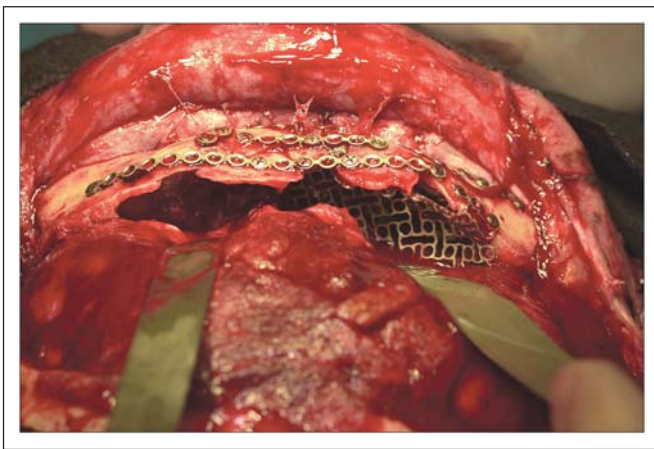


Abbildung 4: Rekonstruktion der Schädelbasis mittels Titanmesh

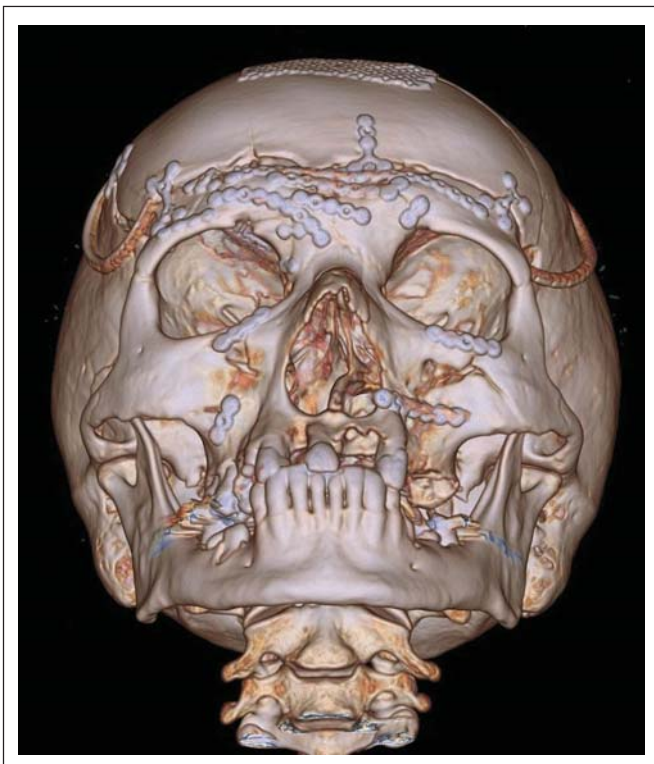


Abbildung 5: Postoperatives Bild nach Versorgung und Verplattung des Mittelgesichts

Die Rekonstruktion der Schädelbasis erfolgt dabei im Sinne eines „Upside-down“-Konzepts ausgehend von der Schädelbasis nach unten. Ein wesentlicher Teil dieses Arbeitsschritts ist auch die Refixation des Lidbändchens.

Neurochirurgische Versorgung der Schädelbasis

Nachdem die zweite Phase abgeschlossen ist, wird neuerlich die Versorgung der Schädelbasis von extradural durchgeführt. Hierzu eignet sich besonders gut ein Titanmesh, da dies bioinert und gut verformbar ist und auch keine infektiologischen Probleme verursacht (Abb. 4). Weitere Möglichkeiten wären mit Fibrinkleber vermishtes Knochenmehl, Fascia lata, Anteile des Temporal Muskels oder gesplante Calvaria.

Aufgrund der beengten Platzverhältnisse bei Rissen über dem Planum sphenoidale kann es manchmal hilfreich sein, Gefäßclips zum Verschluss der Dura zu verwenden.

MKG-Versorgungsphase

Nach der kompletten Versorgung der Schädelbasis erfolgt die endgültige Fixierung und Verplattung der Mittelgesichtsfrakturen im Sinne eines „Upside-down“-Konzepts (Abb. 5). Zum Abdecken der frontalen Bohrlöcher und Bruchlinien dient Knochenmehl oder ein kleines Stück Titanmesh.

■ Resultate

Demographische und epidemiologische Daten

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 33 Patienten versorgt, es waren dabei 30 Männer und 3 Frauen betroffen, die Altersverteilung ist in Abbildung 6 dargestellt. Die Verteilung nach Unfallart ist Abbildung 7 zu entnehmen.

Alle Patienten erlitten eine laterale Fraktur in Kombination mit einer weiteren Fraktur des Os cribriforme oder der Ethmoidalzellen. Es handelte sich daher in allen Fällen um eine „komplexe frontobasale Fraktur“ nach Sakas [1]. Insgesamt fanden sich 22 „large fractures“.

Neben den Frakturen im frontobasalen Viscerocranium fanden sich bei 36 % der Patienten weitere Verletzungen an der Schädelbasis, bei 73 % der Patienten waren zusätzliche Kalottenfrakturen zu erheben. Die zusätzlichen intrakraniellen Verletzungen sind in Abbildung 8 dargestellt.

Im Zuge der Erhebungen stellte sich heraus, dass bei 7 von 28 Patienten mit intraparenchymalen Blutungen multiple Hirnlappen betroffen waren.

In 31 Fällen kam es zu extraparenchymalen intrakraniellen Blutungen, wobei einige Patienten mehrere Blutungsquellen hatten. Am häufigsten traten Subarachnoidalblutungen auf (16 Patienten), dicht gefolgt von 14 epiduralen Hämatomen. Aber auch eine Subduralblutung trat bei 11 Verunfallten auf. 58 % der Patienten zeigten zum Aufnahmezeitpunkt einen Liquorfluss. Bei 24 % der Verletzten fand sich ein Polytrauma.

Operative Versorgung

Bei 2 Patienten wurde eine „sofortige Komplettversorgung“ durchgeführt, bei 5 Patienten ein „verzögertes“ Vorgehen und

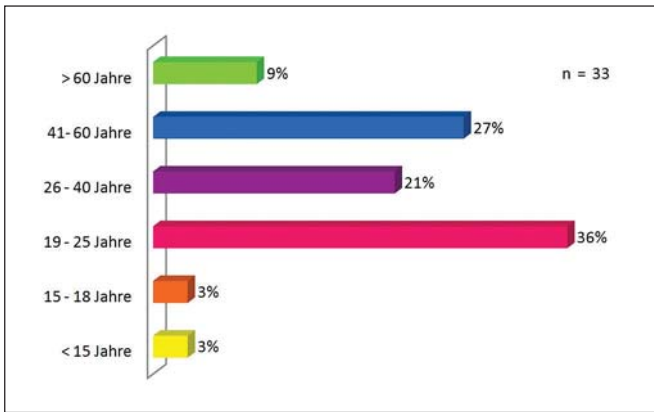


Abbildung 6: Altersverteilung bei komplexen frontobasalen Frakturen

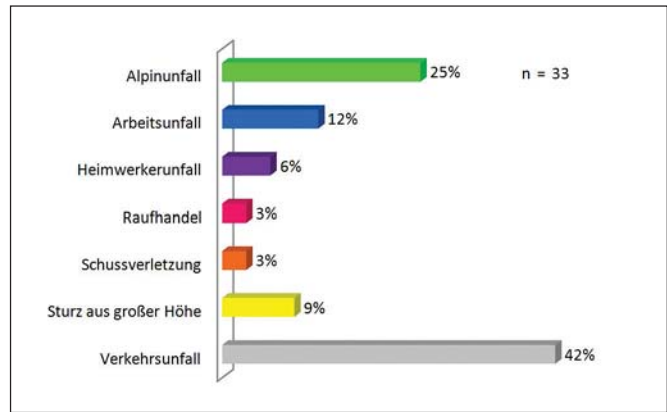


Abbildung 7: Verletzungsursache bei komplexen frontobasalen Frakturen

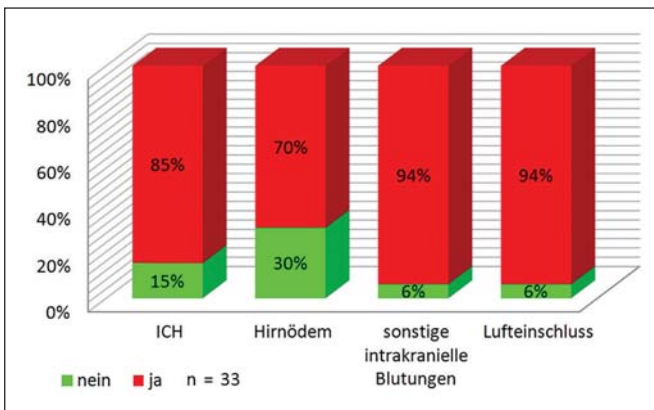


Abbildung 8: Intrakranielle Begleitverletzungen nach frontobasalen Frakturen

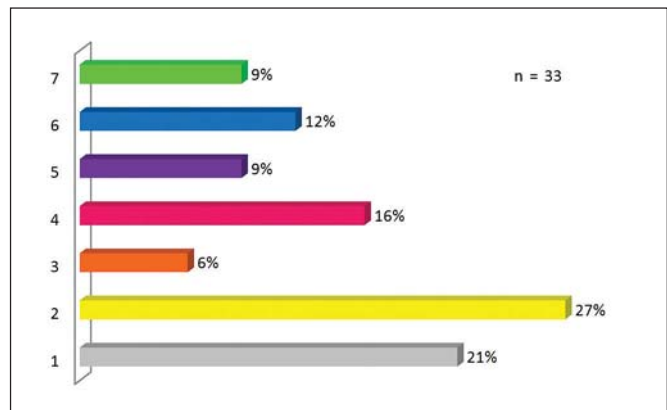


Abbildung 9: Anzahl der Operationen nach frontobasalen Frakturen (1 Jahr)

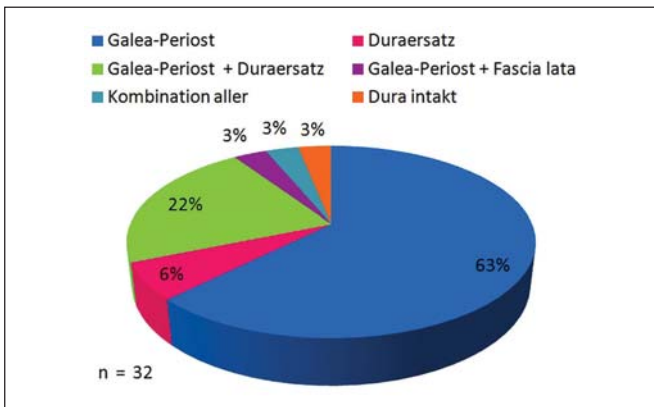


Abbildung 10: Verwendetes Material zur Defektdeckung der Dura

bei den restlichen 25 Patienten wurde aufgrund der begleitenden Hirnverletzungen ein 2-zeitiges Vorgehen gewählt.

Bei 15 Patienten wurde die endgültige Versorgung der Schädelbasis innerhalb der 1. Woche durchgeführt, bei weiteren 15 innerhalb von 2–3 Wochen und bei 2 Patienten vergingen zwischen Verletzungsentstehung und Rekonstruktion der Schädelbasis > 21 Tage. Ein Patient verstarb bereits vor der endgültigen Versorgung.

In Abbildung 9 ist die Anzahl der Operationen dargestellt, welche im Zusammenhang mit der frontobasalen Fraktur innerhalb eines Jahres ab Verletzungsdatum durchgeführt wurden. Die meisten Patienten benötigten 2 chirurgische Eingriffe, manche jedoch multiple Operationen. Wie bereits er-

wähnt, handelt es sich nicht nur um Eingriffe, die von Neurochirurgie und MKG durchgeführt wurden. Mehrfach war eine der folgenden Abteilungen zusätzlich eingebunden: Unfallchirurgie, Augenheilkunde und Optometrie, Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie.

In vielen Fällen reicht bei einer Durazerreißung eine einfache Naht nicht aus und so wird zur Versorgung des Duralecks zusätzlich eine Plastik zur Abdichtung verwendet. Diese kann aus verschiedenen körpereigenen Geweben gewonnen werden oder aber aus Fremdmaterial bestehen. Abbildung 10 zeigt die Häufigkeit verwendeter Lappen bzw. deren Kombination zur adäquaten Versorgung der Dura.

Bei einem überwiegenden Teil der Versorgten wurde ein Galea-Periostlappen eingesetzt. Fascia lata aus dem Bereich des Oberschenkels musste bei 2 Patienten eingebracht werden.

Synthetischer oder biologischer Duraersatz wurde, meist in Kombination, bei insgesamt 10 Patienten verwendet, dies vor allem bei ausgedehnten Weichteilverletzungen mit Zerreißung von Dura und Periost.

Outcome

Die mittlere Aufenthaltsdauer betrug 31 ± 17 Tage, davon verbrachten die Patienten 18 ± 16 Tage auf der Intensivstation.

17 Patienten konnten direkt nach Hause entlassen werden, bei den restlichen 15 Patienten waren weiterführende Behandlungen

gen in anderen klinischen Einrichtungen indiziert, oft erfolgten dort Rehabilitationsmaßnahmen. Ein Patient verstarb an den Folgen seiner Verletzung.

Mindestens 6 Monate nach dem Unfall wurden insgesamt 23 Patienten nachkontrolliert, 8 Patienten waren Ausländer und konnten nicht nachbeobachtet werden, ein weiterer Patient erschien nicht zur Kontrolluntersuchung, ein Patient verstarb. Aufgrund einer anhaltenden Liquorrrhö wurde ein Verunfallter kurz nach der Primärversorgung nochmals operiert. Vier Patienten klagten über Doppelbilder. Der Visus war bei 9 Patienten eingeschränkt, bei 5 davon mit gleichzeitiger Amaurose, ein Patient erblindete vollständig. Eine Geruchsstörung konnte bei 7 Patienten erhoben werden. Bei 6 Patienten fand sich ein motorischer Ausfall, bei 8 Patienten eine Sensibilitätsstörung. Mehr als 60 % der Patienten zeigten eine ästhetische Beeinträchtigung aufgrund der Verletzung, zum Teil waren dadurch Folgeeingriffe notwendig. Sieben Patienten zeigten neuropsychologische Auffälligkeiten. Bei keinem der Patienten ist seit der definitiven operativen Versorgung eine Meningitis, ein Pneumencephalon oder ein Abszess aufgetreten.

■ Diskussion

Bei den hier vorgestellten Patienten handelt es sich um eine relativ homogene Gruppe mit komplexen frontobasalen Läsionen mit gleichzeitiger Mittelgesichtsbeteiligung.

In der primären Versorgung der Patienten ist der entscheidende Faktor die Beherrschung des Schädel-Hirn-Traumas und der Begleitverletzungen, aus diesem Grund sind auch die prähospitalen Guidelines der „Brain Trauma Foundation“ anzuwenden [9]. Vor allem die zügige Erstversorgung und Stabilisierung spielen hier eine wesentliche Rolle. Im gemeinsamen Management dieser Patienten ist ein hoher Grad an Interdisziplinarität essenziell.

Obwohl sich die perioperative Mortalität auf wenige Prozent reduziert hat [4], ist die chirurgische Versorgung nach wie vor eine Herausforderung, da sowohl Timing und Ausmaß der Versorgung als auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit abgestimmt werden müssen. Das hier beschriebene operative Verfahren hat sich sehr bewährt, da dadurch ein abwechselndes Arbeiten der OP-Teams möglich wird. Dies ist besonders bei mehrstündigen Operationen ein Vorteil, zusätzlich können sich die OP-Teams gegenseitig maximal unterstützen.

Sowohl das Durchschnittsalter der Patienten als auch die Geschlechterverteilung sind zum Teil durch die Verletzungsursachen erklärbar. Nur 3 der 33 interdisziplinär behandelten Frontobasisläsionen betrafen Frauen, in 91 % der Fälle waren die Patienten männlich. Piek [4] führt in seiner Arbeit ein Verhältnis Mann zu Frau von 6:1 an, Manson et al. [2] zählten 93 % männliche Patienten. Die Altersverteilung erklärt sich aus der hohen Anzahl an Verkehrsunfällen, gepaart mit Alpinunfällen [7, 17].

Auch in unserem Patientengut konnte bestätigt werden, dass komplexe frontobasale Frakturen häufig mit Durazerreißen, intrakraniellen Blutungen oder Hirnverletzungen verbunden sind, dadurch besteht eine enorme Gefahr von Sekun-

därkomplikationen. Das Auftreten einer aufsteigenden Meningitis nach Schädelbasisverletzung wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von bis zu 85 % beschrieben [18]. Vielfach findet sich dabei initial noch kein Liquorfluss. Im Gegensatz zu Manson und Scholsem [2, 6] wurde bei unseren Patienten bereits zum Aufnahmezeitpunkt sehr häufig eine Liquorrrhö festgestellt. Ob dies nur auf das Verletzungsmuster zurückzuführen ist, bleibt unklar, obwohl Sakas [1] zeigen konnte, dass „large fractures“, welche in unserer Gruppe häufig vertreten waren, öfter Liquorfluss aufweisen.

Erstaunlicherweise fand sich nach der Versorgung der Patienten seltener eine Störung des Geruchssinnes als erwartet, auch Doppelbilder hielten sich in Grenzen. Überraschend war jedoch der große Anteil an Beeinträchtigungen des Sehvermögens. Ursache hierfür könnten die ausgeprägten lateralen Traumen sein, die häufig zu einer Beteiligung der Orbita und des Bulbus führten. Leider werden in der Literatur nur wenig Vergleichswerte angegeben, Scholsem et al. [6] berichteten über Hirnnervenausfälle in 52 % der Patienten und Anosmie in 38 %, während nur 12 % Gesichtsfeldausfälle zeigten.

Zusammenfassend ist zu betonen, dass sich ein standardisiertes Vorgehen sowohl in der präklinischen Phase als auch im Schockraum und in der operativen Situation bewährt hat. Trotz ausgeprägter intra- und extrakranieller Begleitverletzungen ist die Mortalität nach derartigen Traumen auf ein Minimum gesunken, die Gefahr einer Infektion konnte deutlich verringert werden. Natürlich stellt bei den relativ jungen Patienten jegliche Morbidität eine hohe Belastung dar, welche um jeden Preis vermieden werden muss. Unser Konzept ermöglicht jedoch nicht nur die Minimierung der neurologischen und neuropsychologischen Ausfälle und die Prävention der aufsteigenden Meningitis, sondern führt durch standardisierte Vorgänge auch zur stetigen Verbesserung des ästhetischen Ergebnisses, welches inzwischen zum Hauptproblem vieler Patienten geworden ist.

■ Relevanz für die Praxis

Nach wie vor stellen Schädel-Hirn-Verletzungen die häufigste Ursache für Behinderung und Tod bei jungen Erwachsenen dar. Frontobasale Frakturen finden sich häufig bei Schädel-Hirn-Traumen, welche durch Verkehrs- oder Alpinunfälle verursacht werden. Eine optimale Primär- und Sekundärversorgung ist von hoher sozioökonomischer Bedeutung, da bei diesen Traumen trotz der schweren Begleitverletzungen oft ein guter Behandlungserfolg erzielt werden kann.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Sakas DE, Beale DJ, Ameen AA, et al. Compound anterior cranial base fractures: Classification using computerized tomography scanning as a basis for selection of patients for dural repair. J Neurosurg 1998; 88: 471–7.
2. Manson PN, Stanwix MG, Yaremchuk MJ, et al. Frontobasal fractures: anatomical classification and clinical significance. Plast Reconstr Surg 2009; 124: 2096–106.
3. Samii M, Draf W. Surgery of the skull base. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
4. Piek J. Surgical treatment of complex traumatic frontobasal lesions: personal experi-

ence in 74 patients. Neurosurg Focus 2000; 9: e2.

5. Joos U, Piffko J, Meyer U. Treatment of frontobasal trauma and polytrauma. Mund Kiefer Gesichtschir 2001; 5: 86–93.

6. Scholsem M, Scholtes F, Collignon F, et al. Surgical management of anterior cranial base fractures with cerebrospinal fluid fistulae: a single-institution experience. Neurosurgery 2008; 62: 463–9.

7. Gassner R, Tuli T, Hähl O, et al. Cranio-maxillofacial trauma: a review of 9543 cases with 21,067 injuries in 10 years. J Cranio-maxillofac Surg 2003; 31: 51–61.

8. Hohlrieder M, Hinterhölzl J, Ulmer H, et al. Traumatic intracranial hemorrhages in facial fracture patients: review of 2195 patients. Intensive Care Med 2003; 29: 1095–100.

9. Badjatia N, Carney N, Crocco TJ, et al.; Brain Trauma Foundation; BTF Center for Guidelines Management. Guidelines for pre-hospital management of traumatic brain injury. 2nd ed. Prehosp Emerg Care 2008; 12 (Suppl 1): S1–S52.

10. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section of Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS. Guidelines for the management of severe

traumatic brain injury. Methods. J Neurotrauma 2007; 24 (Suppl 1): S3–S6.

11. Nast-Kolb D, Waydhas C, Kanz KG, et al. [An algorithm for management of shock in polytrauma]. Unfallchirurg 1994; 97: 292–302.

12. Rieger M, Sparr H, Esterhammer R, et al. [Modern CT diagnosis of acute thoracic and abdominal trauma]. Anaesthesist 2002; 51: 835–42.

13. Rieger M, Czermak B, El Attal R, et al. Initial clinical experience with a 64-MDCT whole-body scanner in an emergency department: better time management and diagnostic quality? J Trauma 2010; 66: 648–57.

14. Rotondo M, Schwab CW, McGonigal M, et al. "Damage Control". An approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J Trauma 1993; 35: 375–82.

15. Rosenfeld JV. Damage control neurosurgery. Injury 2004; 35: 655–60.

16. Loew F, Pertuiset B, Chaumier EE, et al. Traumatic, spontaneous and postoperative CSF rhinorrhea. Adv Tech Stand Neurosurg 1984; 11: 169–207.

17. Kuratorium für Verkehrssicherheit. Wien. <http://www.kfv.at>

18. Eljamel MS, Foy PM. Acute traumatic CSF fistulae: the risk of intracranial infection. Br J Neurosurg 1990; 4: 381–5.

Univ.-Prof. Dr. med. Alois Obwegeser, MAS, MSc

Jahrgang 1963. Medizinstudium in Innsbruck, Promotion 1987, Ausbildung zum Praktischen Arzt und Notarzt bis 1992, Facharzt für Neurochirurgie 1997. 1999–2000 Forschungsaufenthalt an der Mayo Clinic, Jacksonville, FL. 2001 Habilitation im Fach Neurochirurgie, 2002 Additivfacharzt für neurochirurgische Intensivmedizin. 2003 Akademischer Krankenhausmanager, 2004 Master of Advanced Studies (Gesundheits- und Krankenhausmanagement) und Master of Science (Gesundheitswissenschaften), 2010 Ernennung zum Universitätsprofessor. Seit 2010 stellvertretender Ärztlicher Direktor des Landeskrankenhauses/Universitätsklinikums Innsbruck.

Besondere Interessen: Patientenorientierte, fächer- und berufsübergreifende medizinische Versorgung.



Fachkurzinformation zu nebenstehendem Insetat:

Ropinirol Sandoz 2 mg – Retardtabletten/Ropinirol Sandoz 4 mg – Retardtabletten/Ropinirol Sandoz 8 mg – Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg/4 mg/8 mg Ropinirol (als Hydrochlorid). Sonstige Bestandteile: Jede Retardtablette enthält 156,48 mg/154,32 mg/149,99 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminerge Mittel, Dopamin-Agonist; ATC-Code: N04BC04. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Morbus Parkinson unter folgenden Gegebenheiten: Initialbehandlung als Monotherapie, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern. In Kombination mit Levodopa während des Verlaufs der Erkrankung, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen in der therapeutischen Wirkung auftreten („end of dose“- oder „on/off“-Fluktuationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Leberinsuffizienz. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Hypromellose Typ 2208, Lactose-Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carbomer 4000-11000 mPa.s, Hydriertes Rizinusöl, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Ropinirol Sandoz 2 mg – Retardtabletten: Hypromellose Typ 2910, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid, rot (E172), Eisenoxid, gelb (E172). Ropinirol Sandoz 4 mg und 8 mg – Retardtabletten: Hypromellose Typ 2910, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid, rot (E172), Eisenoxid, gelb (E172), Eisenoxid, schwarz (E172). **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand der Information: April 2011

NEU!
seit 1. Feb. 2012
GREEN BOX!

Ropinirol Sandoz® Das neue 1x1 der Parkinsontherapie



Fachkurzinformation nebenstehend

Ropinirol Sandoz® Die patientenfreundliche Retardform für die 1x täglich Therapie



WISSENSCHAFTLICHE SEMINARE

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Medizinische Universität Wien

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

Thema: ICD-10: F3 (Affektive Störungen)

Zeit: Sommersemester 2012, Donnerstag, 14⁰⁰–15³⁰ Uhr

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

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

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

Freier Zugang, eine Anmeldung ist nicht erforderlich!

01. 03. 2012: Geschlechtsspezifische Unterschiede bei affektiven Erkrankungen

PD Dr. Anne-Maria Möller-Leimkühler, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland

08. 03. 2012: Akutversorgung affektiver Störungen im Rahmen einer „Sektor-Psychiatrie“

Prim. Ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner, Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie, Landesklinikum Donauregion Tulln

22. 03. 2012: Mentalisierung und Depression

Ass.-Prof. Dr. Melitta Fischer-Kern, Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

29. 03. 2012: PET-Imaging bei affektiven Erkrankungen

Ass.-Prof. PD Dr. Rupert Lanzenberger, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

12. 04. 2012: Verhaltenstherapeutische und psychoedukative Betreuung bipolar Erkrankter und ihrer Angehörigen

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Lenz, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

19. 04. 2012: Tiefe Hirnstimulation bei depressiven Erkrankungen

Prof. Dr. Alexander Sartorius, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland

26. 04. 2012: Bipolare Erkrankungen und Temperament

Prim. PD Dr. Andreas Erfurth, Psychiatrisches Zentrum, SMZ Baumgartner Höhe, Otto-Wagner-Spital, Wien

03. 05. 2012: Zeitliche und räumliche Organisation hippocampaler und kortikaler Netzwerke

Univ.-Prof. Mag. Dr. Thomas Klausberger, Abteilung für Kognitive Neurobiologie, Medizinische Universität Wien

10. 05. 2012: Aktuelle Forschung

24. 05. 2012: Antidepressiva und Fahrtauglichkeit

Prof. Dr. Gerd Laux, Inn-Salzach-Klinikum, Abteilung für Allgemeinpsychiatrie, Wasserburg am Inn, Deutschland

31. 05. 2012: Psychiatrische Morbidität bei koronarer Herzkrankheit

Ao. Univ.-Prof. Dr. Bettina Bankier, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

14. 06. 2012: Risikofaktoren für Suizid bei affektiven Störungen

Prof. Dr. Zoltán Rihmer, National Institute for Psychiatry and Neurology, Department of Psychiatry, Budapest, Hungary

28. 06. 2012: Möglichkeiten und Grenzen eines Depressions-Screenings

Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

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

Medizinisch unerklärte Symptome und somatoforme Störungen in der Primärmedizin

S. Körber, W. Hiller

Kurzfassung: Somatoforme Symptome (häufig auch als „medizinisch unerklärte Symptome“ bezeichnet), Syndrome und Störungen werden definiert durch Körperbeschwerden, denen keine (ausreichende) organische Pathologie zugrunde liegt. DSM-IV und ICD-10 beschreiben verschiedene Subgruppen somatoformer Störungen, außerdem werden sie im klinischen Sprachgebrauch häufig als so genannte „funktionelle Störungen“ beschrieben. Aufgrund ihrer oft diffusen Erscheinungsform treten diese Beschwerden sehr häufig im hausärztlichen Setting auf. Etwa 75 % aller dem Hausarzt berichteten Symptome können als medizinisch nicht vollständig erklärt beurteilt werden. Auf der Störungs- bzw. Diagnoseebene kann die Prävalenz somatoformer Störungen im Hausarztsetting in einem breiten Range zwischen ca. 5 % und 58 % eingeordnet werden. Patienten mit somatoformen Beschwerden weisen verschiedene Charakteristika auf. Sie scheinen tendenziell häufiger weiblich, > 40 Jahre alt, weniger gebildet und allein lebend zu sein. Darüber hinaus leiden viele von ihnen, zwischen 30 % und 70 %, unter komorbiden depressiven oder Angststörungen. Neben manifesten komorbiden Störungen sind bei Patienten mit somatoformen Beschwerden häufig bestimmte psychologische Merkmale zu finden. Hierzu zählen behaviorale Merkmale (beispielsweise Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen, Schonung), perzeptive und kognitive Besonderheiten (z. B. somatosensorische Verstärkung, katastrophisierende Interpretation von Körpersymptomen), emotionale Merkmale (z. B. Krankheitsängstlich-

keit), aber auch biologische Korrelate (beispielsweise Fehlregulation der Stressachsen oder erhöhtes Cortisol). Die genannten Zusammenhänge und vor allem ihre Ursachenrichtung sind jedoch häufig unklar. Eine besondere Schwierigkeit stellt die Diagnostik somatoformer Beschwerden dar. Wie die stark divergierenden Prävalenzschätzungen zeigen, können die aktuellen Diagnosesysteme DSM-IV und ICD-10 dieses Phänomen nicht adäquat abbilden. Aus diesem Grund ist eine rege Diskussion um ihre Neukonzeptionalisierung im Gange und neue Kriterien, welche mit DSM-V eingeführt werden sollen, wurden bereits vorgeschlagen.

Schlüsselwörter: medizinisch unerklärte Symptome, somatoforme Störungen, funktionelle Störungen, Epidemiologie, Diagnostik

Abstract: Medically Unexplained Symptoms and Somatoform Disorders in Primary Care. Somatoform symptoms (also referred to as “medically unexplained symptoms”), syndromes, and disorders are defined as bodily complaints that lack an adequate organic pathology. In DSM-IV and ICD-10, several subdiagnoses are described within the class of somatoform disorders. Moreover, they are often classified as so-called “functional disorders”. Because of their often diffuse physical nature these complaints frequently occur in the primary care setting. About 75 % of the symptoms reported in primary

care practice can be judged as medically unexplained. On a diagnosis level, the prevalence of somatoform disorders in the primary care setting lies within a wide range between 5 % and 58 %. Patients with somatoform complaints show several characteristics. They seem to be more often female, > 40 years of age, less educated, and single. Moreover, many patients – between 30 % and 70 % – suffer from a comorbid depressive or anxiety disorder. Apart from manifest comorbid disorders, patients with somatoform complaints can be characterized by certain psychological features. These include behavioral features (eg, health care utilization, avoidance), perceptual and cognitive (eg, somatosensory amplification, catastrophizing interpretation of bodily symptoms), emotional features (eg, health anxiety), but also biological correlates (eg, dysregulation of stress axes, increased cortisol levels). However, these associations, and particularly their direction, are often unclear. The diagnosis of somatoform complaints represents an especially difficult field. As the diverging prevalence rates suggest, the current diagnostic systems DSM-IV and ICD-10 cannot adequately describe this phenomenon. A vivid discussion has emerged around their reconceptualization, and new diagnosis criteria that are planned to be introduced with DSM-V have been proposed. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (1): 21–8.**

Key words: medically unexplained symptoms, somatoform disorders, functional disorders, epidemiology, diagnostics

■ Definition

Körperliche und psychische Phänomene können auf 3 verschiedenen Ebenen beschrieben werden: auf der Symptom-, der Syndrom- sowie der Diagnoseebene. Symptome können als isolierte Phänomene von schwankender Intensität, Lokalisation und Dauer betrachtet werden. Wenn verschiedene Symptome schließlich festgelegte Kriterien erfüllen, wie beispielsweise einen bestimmten Onset, eine Mindestanzahl oder -dauer von Symptomen oder einen bestimmten Grad an Beeinträchtigung, können sie zu einer Diagnose zusammengefasst werden. Die Syndromebene schließlich ist weniger klar definiert und kann zwischen der Symptom- und der Diagnoseebene angesiedelt werden. Syndrome repräsentieren mehrere Symptome, die häufig miteinander auftreten

(„cluster“), jedoch ohne klare Vorgaben bezüglich Onset, Dauer oder anderer Kriterien. Im Folgenden werden die für die vorliegende Arbeit relevanten Begriffe anhand dieser Unterscheidung definiert.

Kroenke et al. [1] definieren ein körperliches Symptom als „any physical symptom reported by a patient, including both symptoms that have an adequate physical explanation as well as those that are unexplained (i. e., somatoform)“. Ein somatoformes Symptom definieren sie als „a physical symptom that lacks an adequate physical explanation“. Die Begriffe „medizinisch unerklärtes Symptom“ (MUS) oder „medizinisch unerklärtes physisches Symptom“ (MUPS) werden in diesem Zusammenhang ebenfalls häufig gebraucht und in dieser Arbeit synonym verwendet. Ein weiterer, häufig anzutreffender Begriff ist jener der Somatisierung, welcher mehr mit dem Entstehungsprozess somatoformer Symptome in Verbindung gebracht wird. Somatisierung kann hierbei als Tendenz verstanden werden, MUS als Reaktion auf psychosozialen Stress zu erleben und zu kommunizieren [2].

Auf der Diagnoseebene hat sich der Begriff der somatoformen Störungen (SFS) seit der Einführung der Diagnosesysteme

Eingelangt am 17. Juni 2010; angenommen nach Revision am 16. August 2010; Pre-Publishing Online am 3. November 2010

Aus der Psychosomatischen und Psychotherapeutischen Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dipl.-Psych. Stephanie Körber, Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen, D-91054 Erlangen, Schwabachanlage 6; E-Mail: stephanie.koerber@uk-erlangen.de

Tabelle 1: Somatoforme Störungen in DSM-IV and ICD-10

DSM-IV		ICD-10	
Name	Code	Name	Code
Somatisierungsstörung	300.81	Somatisierungsstörung	F45.0
Undifferenzierte somatoforme Störung	300.82	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	F45.1
Konversionsstörung	300.11	Dissoziative (Konversions-) Störungen	F44.x
Schmerzstörung	307.xx	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	F45.4
Hypochondrie	300.7	Hypochondrische Störung	F45.2
Körperdysmorphie Störung	300.7	Dysmorphophobie (Subkategorie der hypochondrischen Störung)	F45.2
–		Somatoforme autonome Funktionsstörung	F45.3x
–		Neurasthenie	F48.0
Somatoforme Störung NNB	300.82	Somatoforme Störung NNB	F45.9
		Sonstige somatoforme Störungen	F45.8

NNB: nicht näher bezeichnet

me DSM-III im Jahr 1980 [3] und ICD-10 im Jahr 1992 [4, 5] in weiten Teilen der psychologischen, psychiatrischen und psychosomatischen Forschung und Praxis etabliert. Laut Definition des DSM-IV-TR [6, 7] haben die unter dieser Diagnose zusammengefassten Subdiagnosen die Gemeinsamkeit, dass sie als Ursache der berichteten Beschwerden einen medizinischen Krankheitsfaktor nahe legen, dieser jedoch nicht ausreichend nachgewiesen werden kann. Das Kapitel V („Psychische und Verhaltensstörungen“) der ICD-10 [4, 5, 8, 9] verwendet eine ähnliche Formulierung: „*Das Charakteristikum [...] ist die wiederholte Darbietung körperlicher Symptome in Verbindung mit hartnäckigen Forderungen nach medizinischen Untersuchungen trotz wiederholter negativer Ergebnisse und Versicherung der Ärzte, dass die Symptome nicht körperlich begründbar sind.*“ Wenn somatische Störungen vorhanden sind, „*erklären sie nicht die Art und das Ausmaß der Symptome oder das Leiden und die innerliche Beteiligung des Patienten*“ [9]. Die letzte Formulierung, welche ähnlich auch im DSM-IV zu finden ist, ist insofern von Bedeutung, da das Vorhandensein eines medizinischen Krankheitsfaktors an sich kein Ausschlusskriterium für eine SFS ist, dass jedoch das Ausmaß der Beschwerden das Ausmaß des Befunds übersteigen muss. Die verschiedenen Subdiagnosen, welche innerhalb der Kategorie der SFS in der ICD-10 und dem DSM-IV zusammengefasst sind, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Neben der Gruppe der SFS in DSM-IV und ICD-10 werden körperliche Beschwerden ohne klare organische Ursache auch unter dem Begriff der funktionellen Störungen gefunden. Diese werden jedoch nicht den psychischen Störungen zugeordnet, sondern als somatomedizinische Diagnosen in der jeweiligen ICD-10-Sektion klassifiziert. Als Beispiele sind das Reizdarmsyndrom zu nennen, welches innerhalb des Kapitels „Krankheiten des Verdauungssystems“ eingeordnet wird, sowie das chronische Erschöpfungssyndrom, welches unter dem Kapitel „Krankheiten des Nervensystems“ klassifiziert wird. Hier wird eines der zahlreichen diagnostischen Probleme deutlich, da es keine klare Abgrenzung und eine deutliche Überlappung zwischen den verschiedenen diagnostischen Herangehensweisen gibt [10, 11].

Wie eingangs erwähnt ist auch bei somatoformen Beschwerden die Syndromebene am wenigsten scharf definiert. Da

MUS einerseits häufig nicht isoliert, sondern in Form von Symptomgruppen auftreten [12, 13], die einzelnen Diagnosen der SFS jedoch oft als inadäquat bewertet werden (siehe „Ausblick“), wurden verschiedene alternative Operationalisierungen vorgeschlagen. Zwei Beispiele sind der „Somatic Symptom Index“ (SSI 4/6) von Escobar et al. [14] sowie die „Bodily Distress Disorder“, welche von Fink et al. vorgeschlagen wurde [15].

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass der gemeinsame Nenner der hier vorgestellten Operationalisierungen das Fehlen einer (ausreichenden) organischen Erklärung der Beschwerden ist. Dies impliziert, dass ein Symptom die Form eines körperlich verursachten Phänomens annehmen kann („somato-form“), aber dass es hierfür, bzw. für das Ausmaß der Beschwerden, keine adäquate organische Erklärung gibt. Dieses Kriterium als grundlegende Voraussetzung von MUS und SFS wird bis heute kritisiert – eine Diskussion, auf die unter dem Punkt „Ausblick“ kurz eingegangen wird.

■ Prävalenz

Dem vorangegangenen Kapitel entsprechend werden die Prävalenzraten separat für die Symptom-, die Diagnose- und die Syndromebene angegeben.

Kroenke et al. berichten, dass bei 84 % der von > 500 Hausarztpatienten berichteten Symptome keine klare organische Ursache festgestellt werden konnte [16]. In einer späteren Arbeit der gleichen Arbeitsgruppe werden zwischen 16 und 33 % der von Hausarztpatienten berichteten Symptome als somatoform beurteilt, was jedoch als konservative Schätzung angesehen wird, da nur solche Symptome berücksichtigt wurden, die die Patienten sehr stark während des vergangenen Monats beeinträchtigten [17]. Aiarzaguena et al. fanden in einer Hausarztstudie, dass Patienten durchschnittlich 3 medizinisch erklärte und 12 unerklärte Symptome berichten, was somit bezogen auf die Gesamtsymptomzahl einer Rate von 80 % entspricht [18]. Ein ähnliches Ergebnis erzielten wir in einer eigenen Studie, in welcher 76 % der berichteten Symptome von den Hausärzten als nicht vollständig medizinisch erklärt eingeschätzt wurden [19]. Die hierbei am häufigsten berichteten Symptome sind Rücken-, Glieder-, Brust- und Kopf-

schmerzen, Schlafprobleme und Erschöpfung sowie Magen- und Verdauungsbeschwerden [16, 20, 21]. Ein Blick auf die Allgemeinbevölkerung zeigt, dass etwa 80 % der Befragten mindestens ein leicht und etwa 20 % mindestens ein stark beeinträchtigendes somatoformes Symptom berichten [22].

Bei der Interpretation dieser eindrücklichen Symptomprävalenzen muss jedoch eines beachtet werden: Körperliche Symptome – unabhängig davon, ob sie medizinisch erklärt sind oder nicht – sind ein häufiges und normales Phänomen. Vorübergehende Alltagsbeschwerden und körperliche Missempfindungen führen in der Regel nicht zum Aufsuchen eines Arztes [22, 23]. Dies zeigt sich auch in der Vermutung von Kroenke et al., wonach eine höhere Prävalenz somatoformer Symptome zu erwarten wäre, wenn alle Symptome betrachtet werden würden – nicht nur die beeinträchtigenden [17].

Im Gegensatz zu den hohen Prävalenzen bei MUS treten somatoforme Störungen weniger häufig auf. Dies liegt zum einen an der Besonderheit des Diagnosekonzepts, das in der Regel aus mehreren Symptomen und weiteren Kriterien besteht, zum anderen an den z. T. strengen Operationalisierungen. So berichten beispielsweise de Waal et al. eine Prävalenz somatoformer Störungen (nach DSM-IV) unter Hausarztpatienten von 16 % [24]. Fink et al. berichten eine z. T. deutlich höhere Rate von Hausarztpatienten, die an einer somatoformen Störung leiden. Nach ihrer Analyse erfüllen 22 % der Patienten die Kriterien einer SFS nach ICD-10 (ohne Berücksichtigung der Diagnose „Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet“), und 58 % nach DSM-IV [25]. Smith et al. wiederum berichten eine deutlich niedrigere Prävalenz von 4,4 % [26]. Diese Unterschiede von z. T. > 50 % zwischen den Studien, aber auch innerhalb ein und derselben Studie, deuten auf einen weiteren Schwachpunkt der aktuellen Diagnosekriterien hin. Im Rahmen der hier dargestellten Prävalenzraten tritt die undifferenzierte somatoforme Störung (Tab. 1) aufgrund ihrer am wenigsten strengen Kriterien am häufigsten auf. Im Gegenzug wird die Somatisierungsstörung, welche die strengsten Diagnosekriterien enthält, am seltensten berichtet. Die Prävalenzraten bewegen sich hier zwischen 0,06 % [27] und 5,7 % [25] in Abhängigkeit vom angewendeten Diagnosesystem (DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10). Blickt man schließlich auf die geringe Anzahl an Studien, die sich mit der Allgemeinbevölkerung und nicht mit klinischen Stichproben befassen, werden die Raten noch geringer. In einem Review konnten Creed und Barsky die Rate an Personen mit Somatisierungsstörung zwischen 0,03 % und 0,84 % verorten [28].

Prävalenzraten, die sich auf verschiedene Syndrome beziehen, sind schwer zu vergleichen, da sie – wie bereits erwähnt – unterschiedliche Operationalisierungen verwenden bzw. analysieren. Ein häufig untersuchtes somatoformes Syndrom ist der SSI 4/6 von Escobar et al. [14], der 4 Symptome für Männer und 6 für Frauen verlangt. Hier liegt die Prävalenzrate im Hausarztsetting zwischen 7,3 % und 35 % [26–30]. Becker et al. berichten, dass 19 % der von ihnen befragten Hausarztpatienten klinisch bedeutsame Raten an Somatisierung aufwiesen [31], und Feder et al. fanden nach Einschätzung der behandelnden Hausärzte bei 24 % der Patienten eine Krankheitsgeschichte mit MUS [20]. Wird die Operationali-

sierung der multisomatoformen Störung von Kroenke et al. angewendet [32], so ergibt sich eine Prävalenzrate von etwa 8 %. In der Allgemeinbevölkerung berichten Creed und Barsky eine Prävalenz des SSI 4/6 von 4,4–19 % [28].

■ Zusammenhänge mit relevanten Variablen

MUS und besonders SFS sind keine isolierten Phänomene. Wie viele andere körperliche oder psychische Störungen gehen sie mit bestimmten soziodemographischen Faktoren, anderen Störungen sowie mit bestimmten Verhaltens-, kognitiven, emotionalen und biologischen Charakteristika einher. Zahlreiche Studien, die zum Teil in umfangreichen Reviews (z. B. [33]) zusammengetragen wurden, haben sich der Erforschung dieser Zusammenhänge gewidmet.

Soziodemographische Variablen

Laut Escobar et al. wird die Anzahl von MUS signifikant von den Variablen Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft beeinflusst [14]. Frauen, Personen > 40 und solche mit mexikanisch-amerikanischem Hintergrund zeigten in ihrer Studie eine erhöhte Somatisierungstendenz. Diese Zusammenhänge sind jedoch keine simplen Ursache-Wirkungs-Beziehungen, sondern interagieren auf komplexe Art und Weise miteinander. Der überproportionale Anteil von Frauen sowie älteren Personen wurde auch von anderen Forschergruppen bestätigt [20, 34, 35]. Dies gilt ebenso für das vermehrte Vorkommen von MUS bei Menschen mit hispanischer oder afroamerikanischer Herkunft [36], was auf kulturelle oder eventuell auch sozioökonomische Unterschiede hinweist. Darüber hinaus scheinen Menschen mit somatoformen Beschwerden ein tendenziell niedrigeres Bildungsniveau aufzuweisen [28, 34–36]. Dieser Effekt könnte jedoch, ähnlich der Schizophrenie, auch im Rahmen einer „Social-drift“-Hypothese erklärt werden, da Barkmann et al. bei Kindern und Jugendlichen keinen solchen Zusammenhang finden konnten [37]. Personen mit somatoformen Beschwerden scheinen darüber hinaus häufiger allein lebend und hierbei besonders häufig verwitwet zu sein [20, 34].

Wie so oft in der psychologischen und medizinischen Forschung sind die hier berichteten Ergebnisse jedoch nicht konsistent. So fanden Barsky et al. ein Überwiegen vorwiegend junger Patienten [36] und Feder et al. konnten keine ethnischen Unterschiede feststellen [20]. Creed und Barsky wiederum konnten in ihrem Review von 47 Studien zu Somatisierungsstörung und Hypochondrie keine Geschlechtsunterschiede bestätigen [28]. Ähnliche Ergebnisse erzielte eine niederländische Forschergruppe um Olde Hartmann, die nur schwache Belege für viele der vermuteten prognostischen Faktoren finden konnte [38]. Jedoch betonen die Autoren, dass die Zusammenhänge bei eng umgrenzten Störungsbildern (wie beispielsweise Reizdarm- oder chronischem Erschöpfungssyndrom) sehr viel stärker sind.

Komorbidität mit anderen Störungen

Grundsätzlich scheint eine hohe Komorbidität zwischen somatoformen Beschwerden und anderen psychischen Störungen bzw. dem Risiko für weitere psychische Störungen zu bestehen [14, 20, 25, 34]. Die Komorbiditätsrate wird hier bei mindestens 50 % angesiedelt. Studien, die sich mit der

Komorbidität psychischer Störungen befassen, beziehen sich hier meist auf komorbid auftretende depressive und Angststörungen. Zahlreiche Studien [17, 39, 40] sowie systematische Reviews [28] konnten eine hohe Komorbidität zwischen diesen Störungen und somatoformen Beschwerden nachweisen. Meist geschieht dies in einer Art Dosis-Wirkungs-Beziehung, wobei das Risiko für eine Angst- oder depressive Störung mit der Anzahl körperlicher Symptome anzusteigen scheint [17, 28]. Der Anteil an Patienten mit somatoformen Beschwerden, die auch an einer Depression oder Angststörung leiden, liegt grob zwischen 30 und 70 %.

Während der rein deskriptive Zusammenhang zwischen somatoformen, depressiven und Angststörungen unumstritten ist, sind Art und Richtung dieser Beziehung kaum untersucht [41] und Stoff kontroverser Diskussionen. So konnten Leiknes et al. in einer Studie zum Krankheitsverhalten zeigen, dass das Vorhandensein einer komorbiden psychiatrischen Störung bedeutsamer war als das einer reinen SFS, was sie zu der Schlussfolgerung gelangen lässt, dass eine SFS ohne weitere psychiatrische Diagnose nicht als eigenständige psychische Störung betrachtet werden sollte [39]. Ähnlich argumentieren Smith et al., die in einer Untersuchung an Hausarztpatienten zeigen konnten, dass Patienten mit MUS besser durch die Variablen Depressivität und Ängstlichkeit charakterisiert wurden als durch die Diagnose einer SFS [26]. Jedoch ziehen sie, im Gegensatz zu Leiknes et al. [39], nicht den Schluss, dass die Kategorie der SFS abgeschafft werden sollte, sondern fordern eine Revision unter Berücksichtigung auch milderer Formen somatoformer Beschwerden [26]. Auch Hanel et al. berichten, dass Patienten mit komorbidem Vorliegen somatoformer, depressiver und Angststörungen, aber auch solche mit einer reinen Depression, signifikant mehr beeinträchtigt sind als Patienten mit der alleinigen Diagnose einer SFS [35]. Entsprechend propagieren van der Feltz-Cornelis und van Balkom die Verschiebung somatoformer Beschwerden in Subkategorien der affektiven und Angststörungen [42].

Während die bisher genannten Ergebnisse die Bedeutung der SFS als eigenständige Störungskategorie infrage stellen, gibt es eine große Zahl an Belegen, die ihren Wert – unabhängig von depressiven und Angststörungen – stärken. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass somatoforme Beschwerden einen zusätzlichen, d. h. inkrementellen Wert über das reine Vorhandensein einer Angst- oder depressiven Störung hinaus, haben [29, 41, 43]. So konnten Harris et al. in einer Hausarztstudie belegen, dass Somatisierung zu einer erhöhten Beeinträchtigung führt, unabhängig von medizinischer oder psychiatrischer Komorbidität [44]. Dies ließ die Autoren schlussfolgern, dass Somatisierung eine sich von Depression unterscheidende Entität darstellt. Darüber hinaus können hier auch die bereits oben genannten Komorbiditätsraten als Argument herangezogen werden: Wenn Patienten mit somatoformen Beschwerden zu 30–70 % auch an einer Depression oder Angststörung leiden, dann bleibt immer noch ein Patientenanteil von ebenfalls 30–70 % übrig, der somatoforme Beschwerden ohne zusätzliche Komorbidität berichtet.

Abschließend stellt sich die Frage, ob Patienten mit MUS und SFS nicht nur psychiatrische, sondern auch organische, im

Sinne von medizinisch erklärten, Komorbiditäten aufweisen. Auch wenn die Forschungslage hier wesentlich spärlicher ist, so scheint es doch eine Tendenz zu geben, dass somatoforme Beschwerden und organische Erkrankungen häufig miteinander einhergehen. Beispielsweise konnten Leiknes et al. zeigen, dass bei schwer ausgeprägten SFS die Komorbidität mit muskuloskelettalen Störungen bei etwa 43 % liegt [39]. Auch Harris et al. berichten eine substanzielle Überlappung zwischen Somatisierung und organischer Erkrankung [44]. Jedoch unterschied sich die Rate von 39 % von Patienten, die neben einer SFS auch unter einer körperlichen Erkrankung leiden, nicht signifikant von der bei Patienten ohne SFS (30 %).

Krankheitsverhalten

Bei Berichten über die Bedeutung von Patienten mit somatoformen Beschwerden werden häufig Kosten-Nutzen-Aspekte herangezogen. Betroffene werden häufig als Patienten beschrieben, die in einem unverhältnismäßigen Ausmaß die Angebote des Gesundheitssystems nutzen. So scheinen sie ihren Hausarzt häufiger aufzusuchen als Patienten ohne psychische Störung [35, 45] und generell mehr nicht-psychiatrische Gesundheitsdienste in Anspruch zu nehmen als Patienten ohne SFS [25]. Darüber hinaus suchen sie häufiger fachärztliche Versorgung auf [36, 45], was möglicherweise eine Suche nach Rückversicherung sowie Schwierigkeiten in der Interaktion mit dem Hausarzt, der sich verunsichert fühlt und die Patienten weiter verweist, widerspiegelt. Auch Notfall- und stationäre Aufnahmen scheinen bei Patienten mit SFS häufig aufzutreten [36, 45]. Diese Verhaltensweisen scheinen nicht direkt mit der Anzahl an Symptomen assoziiert zu sein, sondern eher vermittelt über Faktoren wie eine individuelle Inanspruchnahmeschwelle [46] oder die subjektive Beeinträchtigung [47]. Neben häufigeren Arztbesuchen erhalten Patienten mit somatoformen Beschwerden meist umfangreiche und aufwendige diagnostische Untersuchungen, auch nachdem die wichtigsten und möglicherweise gravierendsten Ursachen (wie z. B. eine koronare Herzerkrankung oder ein Magengeschwür) ausgeschlossen wurden. All dies führt zu erhöhten Kosten, die auch dann konstant bleiben, wenn für Komorbidität, insbesondere hinsichtlich depressiver, Angst- oder organischer Erkrankungen, kontrolliert wird [45]. Im Gegenzug können adäquate Interventionen die Kosten reduzieren [48].

Diese Ergebnisse zeigen sich konsistent über viele Studien, jedoch gibt es auch hier konkurrierende Daten. So fanden z. B. Peveler et al., dass Patienten mit höheren Symptomzahlen im Vergleich zu krankheitsängstlichen, depressiven, aber auch anderen Patienten Gesundheitsdienste nicht signifikant häufiger in Anspruch nahmen [21].

Die Inanspruchnahme von Diensten des Gesundheitssystems stellt eines der behavioralen Merkmale somatoformer Beschwerden dar. Körperliche und somatoforme Symptome können sich jedoch auch in Form von Rückversicherungssuche oder Vermeidungsverhalten manifestieren. Der Wunsch nach ärztlicher Rückversicherung bei Auftreten neuer unbekannter Körpersymptome ist normal und verständlich, und Rückversicherung zu geben ist eine der wichtigsten Strategien für Ärzte. Wenn MUS chronifizieren, kann diese Strategie jedoch an Wirksamkeit verlieren und langfristig sogar zur

Aufrechterhaltung der Beschwerden beitragen [49]. In ähnlicher Art und Weise kann der durch langfristiges Vermeidungs- und Schonverhalten entstehende Rückgang körperlicher Fitness zur Aufrechterhaltung von MUS und SFS beitragen [50], wobei dieser Zusammenhang noch nicht gut erforscht und deswegen unklar ist [33].

Kognition, Perzeption und Emotion

Eine große Anzahl an Studien hat sich mit der Frage beschäftigt, wie Personen mit somatoformen Beschwerden ihre Symptome wahrnehmen, über sie denken und mit welchen Gefühlen sie assoziiert sind. Einer der ersten Forscher, der sich in diesem Feld mit Wahrnehmung und Kognition befasste, war Arthur J. Barsky. Er entwickelte das Konzept der somatosensorischen Verstärkung („somatosensory amplification“), das – ähnlich der Panikstörung – einen Teufelskreis aus Symptomwahrnehmung, Attribution, Beschwerden, Aufmerksamkeitsfokussierung und erhöhter Symptomintensität beschreibt [51].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Patienten mit somatoformen Beschwerden zu einer katastrophisierenden Interpretation ihrer Symptome neigen [52, 53]. Darüber hinaus scheinen Faktoren, wie Einstellungen gegenüber Krankheit und Gesundheit, kognitive Repräsentationen von Krankheit, Aufmerksamkeitslenkung, Erwartungen und Gesundheitssorgen, bei Patienten mit MUS oder SFD relevant zu sein, wobei sie in einem komplexen Zusammenspiel zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Beschwerden beitragen [54–58]. Wie bereits erwähnt, sind diese Zusammenhänge jedoch äußerst komplex, was in der Konsequenz zu häufig divergierenden Forschungsergebnissen führt. So ist z. B. unklar, ob die berichteten Variablen spezifisch für somatisierende Patienten oder ein allgemeines Phänomen bei Patienten mit psychischen oder organischen Störungen sind [59–61]. Darüber hinaus sind viele Zusammenhänge nicht ausreichend erforscht, wie beispielsweise die Bedeutung von Aufmerksamkeitslenkung, die bisher hauptsächlich bei Patienten mit Hypochondrie untersucht wurde [33]. Ein weiteres Beispiel für die Divergenz von Forschungsergebnissen ist die Rolle von Kausalattributionen. Auf der einen Seite scheint es eine weit verbreitete Annahme zu sein, dass somatisierende Patienten zu einer klassisch-medizinischen Kausalattribution neigen, was auch durch verschiedene Studien belegt wurde [62, 63] und sogar ein diagnostisches Kriterium der Somatisierungsstörung nach ICD-10 [8] ist („Hartnäckige Weigerung, die medizinische Feststellung zu akzeptieren, dass keine ausreichende körperliche Ursache für die körperlichen Symptome vorliegt“). Auf der anderen Seite gibt es jedoch auch viele Belege, die auf ein sehr ausgefeiltes, differenziertes und häufig biopsychosoziales Krankheitsmodell bei Patienten mit somatoformen Störungen hinweisen [64, 65]. Es wird vermutet, dass hier die Komorbidität mit depressiven oder Angststörungen als Mediator wirkt [65], was wiederum die Komplexität der Zusammenhänge demonstriert.

Bezüglich emotionaler Aspekte wird angenommen, dass ein negativer Affekt im Allgemeinen sowie Krankheitsängste im Besonderen eine wichtige Bedeutung bei Patienten mit MUS oder SFS haben [66, 67]. Auch Temperamentszüge scheinen hier eine Rolle zu spielen [68].

Biologische Korrelate

Patienten mit MUS und SFD werden oft mit dem Vorurteil konfrontiert, dass ihre Beschwerden nur ein Problem „im Kopf“ wären. Dies ist sicherlich nicht korrekt. Natürlich ist die Grundannahme somatoformer Beschwerden, dass es keine ausreichende organische Erklärung für die Beschwerden gibt. Jedoch bedeutet dies nicht, dass es – wie auch bei anderen psychischen Störungen – keine physiologischen Korrelate gibt, die mit den Symptomen einhergehen. Verschiedene Parameter werden hierbei als relevant angesehen. Innerhalb des endokrinen Systems wird der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse eine wichtige Rolle zugeschrieben, da sie durch Stress aktiviert wird und gleichzeitig die Schmerz Wahrnehmung beeinflusst. Das Hormon Cortisol wurde hierbei am häufigsten untersucht, wobei manche Studien eine erhöhte Cortisol-Konzentration bei Patienten mit somatoformen Beschwerden fanden, manche wiederum keine Auffälligkeiten beobachteten [69, 70]. Auch Neurotransmitter scheinen bei Personen mit somatoformen Beschwerden, und hier besonders bei Patienten mit Schmerzsymptomen, eine Rolle zu spielen. Ähnlich wie bei depressiven Störungen konnte eine reduzierte Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt nachgewiesen werden [70]. Weitere Hinweise auf biologische Prozesse ergeben sich aus dem Studium verschiedener Hirnareale, das unter anderem eine Korrelation zwischen katastrophisierender Symptomwahrnehmung und verschiedenen kortikalen Regionen (z. B. des dorsolateralen präfrontalen oder des parietalen Kortex) ergab [71]. Jedoch muss erneut betont werden, dass die gefundenen Interaktionen nicht konsistent sind, und dass v. a. die Richtung der genannten Zusammenhänge noch unklar ist und weiterer Forschung bedarf [72, 73].

Zusammenfassung und primärärztliche Interventionsmöglichkeiten

In den vorangegangenen Kapiteln wurde dargelegt, dass soziodemographische Variablen, andere psychische und körperliche Erkrankungen, behaviorale, kognitive, perzeptive und emotionale sowie biologische Faktoren mehr oder weniger klar mit MUS und SFS zusammenhängen. Ein Modell, das diese Zusammenhänge zum Teil wiedergibt, ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Komplexität dieser Zusammenhänge wurde an mehreren Punkten aufgezeigt, und in den meisten Fällen ist es schwer zu sagen, was Henne ist und was Ei. Zusätzlich zu der grundlegenden Frage von Ursache und Wirkung stehen die einzelnen Faktoren in komplexen wechselseitigen Interrelationen, was anhand des Beispiels von Kausalattributionen demonstriert wurde (siehe Abschnitt „Kognition, Perzeption und Emotion“). Grundsätzlich, wie bei allen psychischen Störungen und zunehmend auch bei körperlichen Erkrankungen, sollte eine Integration von körperlichen Symptomen, soziodemographischen Charakteristika sowie psychologischen und biologischen Faktoren im Rahmen eines biopsychosozialen Modells angestrebt werden, wie dies auch von vielen Autoren gefordert wird [23, 75].

Aufbauend auf den hier genannten Erkenntnissen wurden verschiedene Interventionsmöglichkeiten entwickelt. Es gibt ausführliche spezialisierte Behandlungsprogramme [74, 76] ebenso wie Interventionsansätze, welche sich spezifisch auf die hausärztliche Versorgung beziehen. So entwickelten

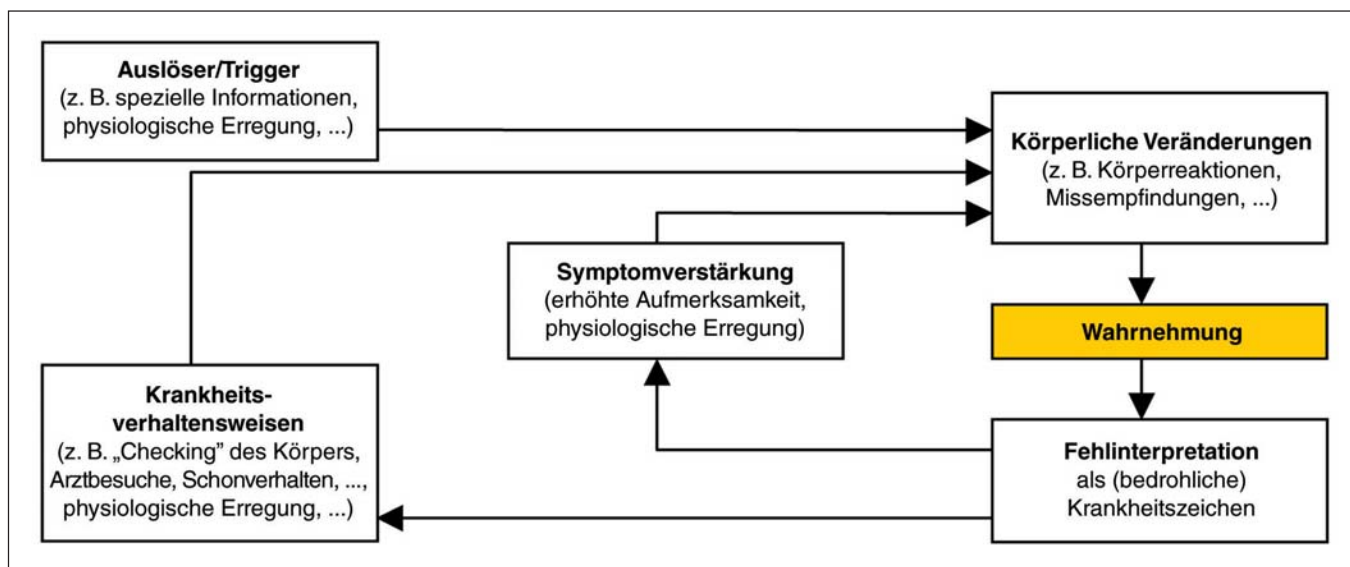


Abbildung 1: Störungsmodell somatoformer Störungen. Mod. nach [74].

beispielsweise Rief et al. ein effektives 1-tägiges Training für Hausärzte, in welchem Informationen zum Beschwerdebild somatoformer, depressiver und Angststörungen, entsprechende Screeninginstrumente sowie Behandlungsleitlinien vorgestellt werden [77]. Auch Larisch et al. konnten zeigen, dass ein speziell für Hausärzte angebotenes, 12-stündiges Training zum Umgang mit somatisierenden Patienten zu deutlichen Kosteneinsparungen führt [48]. Die in diesen Trainings vermittelten Interventionsmethoden beziehen sich v. a. auf allgemeine Techniken der Gesprächsführung, die Durchführung zeitkontingenter (statt symptomkontingenter) Arzttermine, den Abbau von Vermeidungs- und den Aufbau von Copingverhalten, Reattributionstraining sowie die Vermittlung der Erkenntnis, dass nicht eine Heilung der Symptome, sondern eine Bewältigung im Vordergrund stehen sollte [77].

■ Ausblick: Somatoforme Störungen in ICD-11 und DSM-V

Der Prozess der Neukonzeptionalisierung der Diagnosesysteme ist momentan in vollem Gange, die neuen Versionen DSM-V und ICD-11 sollen voraussichtlich 2013 bzw. 2014 veröffentlicht werden [78–80]. Es gab und gibt eine breite Diskussion darüber, inwiefern die Kategorie der SES verbessert werden kann. Neben einer Darstellung des aktuellen Vorschlags der „American Psychiatric Association“ sollen hier die wichtigsten Punkte dieser äußerst facettenreichen Diskussion ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgeführt werden.

Ein erster Kritikpunkt sind die z. T. zu strengen (Somatisierungsstörung) und z. T. zu weiten Diagnosekriterien (undifferenzierte SFS) [81, 82]. Hier wird vorgeschlagen, eine eher dimensionale Sichtweise einzuführen, die verschiedene Schweregrade der Störung berücksichtigt [26, 35, 83, 84]. Ein zweiter Kritikpunkt ist die im Abschnitt „Komorbidität mit anderen Störungen“ beschriebene enge Verbindung zwischen SFS und depressiven und Angststörungen. Manche Autoren favorisieren hier eine Abschaffung der SFS und eine Anordnung in Subkategorien der depressiven und Angststörungen [42], während andere den Eigenwert der SFS betonen [28, 43,

44, 85]. Drittens wird kritisiert, dass SFS-Diagnosen, v. a. die der Somatisierungsstörung, auf der Erfassung von Lifetime-Symptomen basieren, was aufgrund von Erinnerungseffekten als problematisch angesehen wird [28, 86, 87]. Jedoch scheinen Syndrome deutlich stabiler zu sein als einzelne Symptome [28, 87]. Ein vierter und scharfer Kritikpunkt an der momentanen SFS-Klassifikation bezieht sich auf das Kernkonzept, nämlich den Ausschluss organischer Pathologie und somit die Unterscheidung in somatoform vs. somatisch. Hier gibt es eine breite Anzahl an Befunden und Meinungen [34, 44, 60, 75, 88] und der momentane Trend – blickt man auf den aktuellen Vorschlag für DSM-V (siehe unten) – scheint eher die Abschaffung dieser Dichotomie zu favorisieren [89, 90]. In diesem Zusammenhang ist auch der fünfte Kritikpunkt zu sehen, nämlich das Fehlen positiver psychologischer Kriterien (also einer Definition von Merkmalen, durch die SFS charakterisiert sind) im Gegensatz zum bisherigen Vorgehen, welches auf einer bloßen Ausschlussdiagnose (also einer Definition dessen, was SFS nicht sind) basiert [91–95]. Auch hier scheint der momentane Trend diese Kritik zu berücksichtigen [89, 90]. Der letzte, hier genannte Kritikpunkt bezieht sich auf den Begriff „somatoform“, dessen Angemessenheit und Akzeptanz infrage gestellt wird. Andere Vorschläge wurden gemacht [60, 91], nicht zuletzt der aktuelle DSM-V-Vorschlag, in dem die Störung als „Somatic Symptom Disorder“ bezeichnet wird. Abschließend soll dieser Vorschlag, der auf der Homepage der „American Psychiatric Association“ (<http://www.dsm5.org>) nachzulesen ist [89, 90], kurz dargestellt werden.

Die erstmals im Juni 2009 vorgestellte [96] und ständig aktualisierte Neukonzeption der SFS trägt, wie bereits erwähnt, den Namen „Somatic Symptom Disorder“ (eine angemessene deutschen Übersetzung existiert nach dem Wissen der Autoren noch nicht) und verzichtet explizit auf die Dichotomisierung in somatische und somatoforme Symptome [89]. Die wichtigste Subdiagnose in dieser Störungsgruppe ist die „Complex Somatic Symptom Disorder“, die die früheren Diagnosen Somatisierungsstörung, undifferenzierte SFS, Hypochondrie und Schmerzstörung umfasst. Sie wird durch folgende Kriterien charakterisiert [90]:

- A Somatische Symptome: Multiple somatische Symptome oder ein schweres Symptom, welche Leid verursachen
- B Fehlattritionen, übermäßige Sorgen oder Beschäftigtsein mit Symptomen und Krankheit: Mindestens 2 der nachstehend angeführten Symptome:
- Hohes Maß an Krankheitsängstlichkeit
 - Normale Körpersymptome werden als bedrohlich oder schädlich bewertet
 - Tendenz, für die eigene Gesundheit das Schlimmste zu erwarten (Katastrophisierung)
 - Glaube an die medizinische Ernsthaftigkeit und Schwere der Symptome trotz gegenteiliger Befunde
 - Sorgen über Gesundheit und Krankheit nehmen eine zentrale Rolle im Leben ein
- C Dauer: Der Symptombestand („state of being symptomatic“) – im Gegensatz zum einzelnen Symptom, das nicht kontinuierlich präsent sein muss – dauert mindestens 6 Monate an

Die Beschwerden können hinsichtlich des im Vordergrund stehenden klinischen Bildes optional weiter spezifiziert werden:

- Multiple körperliche Beschwerden (früher: Somatisierungsstörung)
- Hohes Maß an Krankheitsängstlichkeit (früher: Hypochondrie; bei Krankheitsängsten ohne Körpersymptome wird eine Einordnung im Rahmen der Angststörungen diskutiert)
- Schmerzstörung (bei Überwiegen von Schmerzen)

Nachdem dieser Vorschlag, der viele der o. g. Kritikpunkte zu berücksichtigen versucht, gemacht ist, steht nun als nächster Schritt an, in Studien seine Validität, Reliabilität und Praktikabilität zu überprüfen. Es bleibt zu hoffen, dass diese neue Operationalisierung den von MUS und SFS betroffenen Menschen besser gerecht wird, und dass sie die z. T. noch bestehenden diagnostischen Differenzen zwischen Primärmedizin und fachärztlicher bzw. psychotherapeutischer Behandlung minimieren helfen kann.

■ Relevanz für die Praxis

Die vorliegende Übersicht stellt die Relevanz somatoformer Symptome und Störungen dar, wobei ein spezieller Fokus auf das hausärztliche Setting gelegt wird, da Patienten mit dieser Art von Beschwerden in der Regel dort ihren ersten Anlaufpunkt haben. Somatoforme Symptome und Störungen werden definiert über den Ausschluss einer (zur Erklärung der Symptome ausreichenden) organischen Pathologie und sind ein häufiges Phänomen in der Hausarztpraxis. Bei ihrer Diagnostik und Behandlung sollte jedoch nicht nur auf die körperlichen Beschwerden an sich geachtet werden, sondern auch auf assoziierte depressive oder Angststörungen sowie auf bestimmte perzeptive, kognitive, emotionale und behaviorale Besonderheiten, die mit den Körperbeschwerden einhergehen können und häufig zu deren Aufrechterhaltung beitragen. Eine große Schwierigkeit im Bereich der somatoformen Störungen stellen die aktuellen Diagnosekriterien (sowohl DSM-IV als auch ICD-10) dar, die das Phänomen nicht ausreichend abbilden können. Hier besteht eine rege Diskussion und neue Diagnosekriterien wurden bereits vorgeschlagen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Kroenke K, Spitzer RL, deGruy FV III, et al. A symptom checklist to screen for somatoform disorders in primary care. *Psychosomatics* 1998; 39: 263–72.
- Lipowski ZJ. Somatization: The concept and its clinical application. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1358–68.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-III. 3rd ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1980.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical description and diagnostic guidelines. WHO, Geneva, 1992.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. WHO, Geneva, 1993.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. 4th ed, text revision. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-IV-TR): Textrevision. Hogrefe, Göttingen, 2003.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, et al. (Hrsg). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. 4. Aufl. Huber, Bern, 2006.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Klinisch-diagnostische Leitlinien. 5. Aufl. Huber, Bern, 2005.
- Escobar JL, Interian A, Díaz-Martínez A, et al. Idiopathic physical symptoms: A common manifestation of psychiatric disorders in primary care. *CNS Spectrums* 2006; 11: 201–10.
- Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med* 2001; 134: 868–81.
- Deary IJ. A taxonomy of medically unexplained symptoms. *J Psychosom Res* 1999; 47: 51–9.
- Gara MA, Silver RC, Escobar JL, et al. A hierarchical classes analysis (hicas) of primary care patients with medically unexplained somatic symptoms. *Psychiatry Res* 1998; 81: 77–86.
- Escobar JL, Burnam A, Karno M, et al. Somatization in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 713–8.
- Fink P, Toft T, Hansen MS, et al. Symptoms and syndromes of bodily distress. *Psychosom Med* 2007; 69: 30–9.
- Kroenke K, Mangelsdorff AD. Common symptoms in ambulatory care: Incidence, evaluation, therapy, and outcome. *Am J Med* 1989; 86: 262–6.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, et al. Physical symptoms in primary care: Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med* 1994; 3: 774–9.
- Aiazaguena JM, Grandes G, Salazar A, et al. The diagnostic challenges presented by patients with medically unexplained symptoms in general practice. *Psychol Med* 2008; 37: 283–94.
- Körber S, Frieser D, Steinbrecher N, et al. Validity and classification characteristics of the PHQ-15 for screening somatoform disorders in a primary care setting. *J Psychosom Res* 2011; 71: 142–7.
- Feder A, Olfson M, Gameroff M, et al. Medically unexplained symptoms in an urban general medicine practice. *Psychosomatics* 2001; 42: 261–8.
- Peveler R, Kilkenny L, Kinmonth AL. Medically unexplained physical symptoms in primary care: A comparison of self-report screening questionnaires and clinical opinion. *J Psychosom Res* 1997; 42: 245–52.
- Hiller W, Rief W, Brähler E. Somatization in the population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006; 41: 704–12.
- Williams N, Wilkinson C, Stott N, et al. Functional illness in primary care: Dysfunction versus disease. *BMC Fam Pract* 2008; 9: 30.
- De Waal MWM, Arnold IA, Eekhof JAH, et al. Somatoform disorders in general practice: Prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 470–6.
- Fink P, Sørensen L, Engberg M, et al. Somatization in primary care. *Psychosomatics* 1999; 40: 330–8.
- Smith RC, Gardiner JC, Lyles JS, et al. Exploration of DSM-IV criteria in primary care patients with medically unexplained symptoms. *Psychosom Med* 2005; 67: 123–9.
- Escobar JL, Gara M, Silver RC, et al. Somatization disorder in primary care. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 262–6.
- Creed F, Barsky A. A systematic review of the epidemiology of somatisation disorder and hypochondriasis. *J Psychosom Res* 2004; 56: 391–408.
- Allen LA, Gara MA, Escobar JL, et al. Somatization: a debilitating syndrome in primary care. *Psychosomatics* 2001; 42: 63–7.
- Kirmayer LJ, Robbins JM. Three forms of somatization in primary care: Prevalence, co-occurrence, and sociodemographic characteristics. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 647–55.
- Becker S, Al Zaid K, Al Faris E. Screening for somatization and depression in Saudi Arabia: A validation study of the PHQ in primary care. *Int J Psychiatry Med* 2002; 32: 271–83.
- Kroenke K, Spitzer RL, deGruy FV 3rd, et al. Multisomatoform disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 352–8.
- Rief W, Broadbent E. Explaining medically unexplained symptoms – models and mechanisms. *Clin Psychol Rev* 2007; 27: 821–41.
- Dirkzwager AJE, Verhaak PFM. Patients with persistent medically unexplained symptoms in general practice: Characteristics and quality of care. *BMC Fam Pract* 2007; 8: 33.
- Hanel G, Henningsen P, Herzog W, et al. Depression, anxiety, and somatoform disorders: Vague or distinct categories in primary care? Results from a large cross-sectional study. *J Psychosom Res* 2009; 67: 189–97.
- Barsky AJ, Orav EJ, Bates DW. Distinctive patterns of medical care utilization in patients who somatize. *Med Care* 2006; 44: 803–11.
- Barkmann C, Schulte-Markwort M, Brähler E. Körperliche Beschwerden bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Z Psychiatr Psychol Psychother* 2007; 55: 49–58.

38. Olde Hartman TC, Borghuis MS, Lucassen PLBJ, et al. Medically unexplained symptoms, somatization disorder and hypochondriasis: Course and prognosis. A systematic review. *J Psychosom Res* 2009; 66: 363–77.
39. Leiknes KA, Finset A, Moum T, et al. Current somatoform disorders in Norway: Prevalence, risk factors and comorbidity with anxiety, depression and musculoskeletal disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42: 698–710.
40. Mergl R, Seidscheck I, Allgaier AK, et al. Depressive, anxiety, and somatoform disorders in primary care: prevalence and recognition. *Depress Anxiety* 2007; 24: 185–95.
41. Lieb R, Meinlschmidt G, Araya R. Epidemiology of the association between somatoform disorders and anxiety and depressive disorders: An update. *Psychosom Med* 2007; 69: 860–3.
42. Van der Feltz-Cornelis CM, van Balkom AJLM. The concept of comorbidity in somatoform disorder – a DSM-V alternative for the DSM-IV classification of somatoform disorder. *J Psychosom Res* 2010; 68: 79–99.
43. De Waal MWM, Arnold IA, Eekhof JAH, et al. Follow-up study on health care use of patients with somatoform, anxiety and depressive disorders in primary care. *BMC Fam Pract* 2008; 9: 5.
44. Harris AM, Orav EJ, Bates DW, et al. Somatization increases disability independent of comorbidity. *J Gen Intern Med* 2008; 24: 155–61.
45. Barsky AJ, Orav EJ, Bates DW. Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 903–10.
46. Mewes R, Rief W, Brähler E, et al. Lower decision threshold for doctor visits as a predictor of health care use in somatoform disorders and in the general population. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 349–55.
47. Hiller W, Fichter MM. High utilizers of medical care – a crucial subgroup among somatizing patients. *J Psychosom Res* 2004; 56: 437–43.
48. Larisch A, Fisch V, Fritzsche K. Kosten-Nutzen-Aspekte psychosozialer Interventionen bei somatisierenden Patienten in der Hausarztpraxis. *Z Klin Psychol Psychiatr Psychother* 2005; 34: 282–90.
49. Rief W, Heitmüller AM, Reisberg K, et al. Why reassurance fails in patients with unexplained symptoms – an experimental investigation of remembered probabilities. *PLoS Med* 2006; 3: 1266–72.
50. Rief W, Nanke A. Somatization disorder from a cognitive-psychobiological perspective. *Curr Opin Psychiatry* 1999; 12: 733–8.
51. Barsky AJ, Wyshak GL. Hypochondriasis and somatosensory amplification. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 404–9.
52. Rief W, Hiller W, Margraf J. Cognitive aspects of hypochondriasis and the somatization syndrome. *J Abnorm Psychol* 1998; 107: 587–95.
53. Severeijns R, Vlaeyen JWS, van den Hout MA. Pain catastrophizing is associated with health indices in musculoskeletal pain: A cross-sectional study in the Dutch community. *Health Psychol* 2004; 23: 49–57.
54. Lorenz J, Hauck M, Paur RC, et al. Cortical correlates of false expectations during pain intensity judgments – a possible manifestation of placebo/nocebo cognitions. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 283–95.
55. Jackson JL, Passamonti M. The outcomes among patients presenting in primary care with a physical symptom at 5 years. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 1032–7.
56. Rutter CL, Rutter DR. Illness representation, coping and outcome in irritable bowel syndrome (IBS). *Br J Health Psychol* 2002; 7: 377–91.
57. Barsky AJ, Coeytaux RR, Sarnie MK, et al. Hypochondriacal patient's beliefs about good health. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1085–9.
58. Pennebaker JW. The psychology of physical symptoms. Springer, New York, 1982.
59. Noyes R, Stuart SP, Watson DB. A reconceptualization of the somatoform disorders. *Psychosomatics* 2008; 49: 14–22.
60. Mayou R, Kirmayer LJ, Simon G, et al. Somatoform disorders: Time for a new approach in DSM-V. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 847–55.
61. Burton C. Beyond somatisation: A review of the understanding and treatment of medically unexplained physical symptoms (MUPS). *Br J Gen Pract* 2003; 53: 233–41.
62. Duddu V, Chaturvedi SK, Isaac MK. Amplification and attribution styles in somatoform and depressive disorders – a study from Bangalore, India. *Psychopathology* 2003; 36: 98–103.
63. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms: An epidemiological study in seven specialities. *J Psychosom Res* 2001; 51: 361–7.
64. Hiller W, Cebulla M, Korn HJ, et al. Causal symptom attributions in somatoform disorder and chronic pain. *J Psychosom Res* 2010; 68: 9–19.
65. Martin A, Korn HJ, Cebulla M, et al. Kausalattributionen von körperlichen Beschwerden bei somatoformen Störungen. *Z Psychiatrie Psychol Psychother* 2007; 55: 31–41.
66. Montoya P, Sitges C, García-Herrera M, et al. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2005; 67: 957–63.
67. Hadjistavropoulos HD, Craig KD, Hadjistavropoulos T. Cognitive and behavioral responses to illness information: The role of health anxiety. *Behav Res Ther* 1998; 36: 149–64.
68. Amann B, Padberg F, Mergl R, et al. An investigation of temperamental traits in patients with somatoform disorder: Do they belong in the affective spectrum? *Psychosomatics* 2009; 50: 605–12.
69. Rief W, Shaw R, Fichter MM. Elevated levels of psychophysiological arousal and cortisol in patients with somatization syndrome. *Psychosom Med* 1998; 60: 198–203.
70. Rief W, Barsky AJ. Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 996–1002.
71. García-Campayo J, Fayed N, Serrano-Blanco A, et al. Brain dysfunction behind functional symptoms: Neuroimaging and somatoform, conversive, and dissociative disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22: 224–31.
72. Nater UM, Gaab J, Rief W, et al. Recent trends in behavioral medicine. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 180–3.
73. Rief W, Auer C. Cortisol and somatization. *Biol Psychol* 2000; 53: 13–23.
74. Rief W, Hiller W. Somatisierungsstörung und Hypochondrie. Hogrefe, Göttingen, 1998.
75. Sharpe M, Mayou R, Walker J. Bodily symptoms: New approaches to classification. *J Psychosom Res* 2006; 60: 353–6.
76. Thomas P, Grama C, Hiller W. Kognitive Verhaltenstherapie bei somatoformen Störungen. *PiDg* 2008; 9: 223–30.
77. Rief W, Martin A, Rauh E, et al. Evaluation of general practitioners' training: How to manage patients with unexplained physical symptoms. *Psychosomatics* 2006; 47: 304–11.
78. American Psychiatric Association. DSM-5 Development – Timeline. 2010. <http://www.dsm5.org/about/Pages/Timeline.aspx> [gesehen 09.04.2010].
79. American Psychiatric Association. DSM-5 Publication Date Moved to May 2013. 2010. <http://www.psych.org/MainMenu/Newsroom/NewsReleases/2009NewsReleases/DSM-5-Publication-Date-Moved-.aspx> [gesehen 09.04.2010].
80. World Health Organization. ICD Revision Project Plan. Version 2.0. 2010. http://www.who.int/classifications/icd/ICDRevisionProjectPlan_March2010.pdf [gesehen 09.04.2010].
81. Creed F. Can DSM-V facilitate productive research into the somatoform disorders? *J Psychosom Res* 2006; 60: 331–4.
82. Strassnig M, Stowell KR, First MB, et al. General medical and psychiatric perspectives on somatoform disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 194–200.
83. Smith RC, Dwamena FC. Classification and diagnosis of patients with medically unexplained symptoms. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 685–91.
84. Fink P, Rosendal M, Olesen F. Classification of somatization and functional somatic symptoms in primary care. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 772–81.
85. Kroenke K. Somatization in primary care: It's time for parity. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22: 141–3.
86. Leiknes KA, Finset A, Moum T, et al. Methodological issues concerning lifetime medically unexplained and medically explained symptoms of the Composite International Diagnostic Interview: A prospective 11-year follow-up study. *J Psychosom Res* 2006; 61: 169–79.
87. Rief W, Rojas G. Stability of somatoform symptoms – implications for classification. *Psychosom Med* 2007; 69: 864–9.
88. Sharpe M, Mayou R. Somatoform disorders: A help or hindrance to good patient care? *Br J Psychiatry* 2004; 184: 465–7.
89. American Psychiatric Association. DSM-5 Development – Somatoform Disorders. 2010. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/SomatoformDisorders.aspx> [gesehen 28.05.2010].
90. American Psychiatric Association. DSM-5 Development – Complex Somatic Symptom Disorder. 2010. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=368> [gesehen 28.05.2010].
91. Creed F, Guthrie E, Fink P, et al. Is there a better term than "Medically unexplained symptoms"? *J Psychosom Res* 2010; 68: 5–8.
92. Löwe B, Mundt C, Herzog W, et al. Validity of current somatoform disorder diagnoses: Perspectives for classification in DSM-V and ICD-11. *Psychopathology* 2008; 41: 4–9.
93. Rief W, Isaac M. Are somatoform disorders 'mental disorders'? A contribution to the current debate. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 143–6.
94. Levenson JL. A rose by any other name is still a rose. *J Psychosom Res* 2006; 60: 325–6.
95. Sykes R. Somatoform disorders in DSM-IV: Mental or physical disorders? *J Psychosom Res* 2006; 60: 341–4.
96. Dimsdale JE, Creed F. The proposed diagnosis of somatic symptom disorders in DSM-IV to replace somatoform disorders in DSM-IV – A preliminary report. *J Psychosom Res* 2009; 66: 473–6.

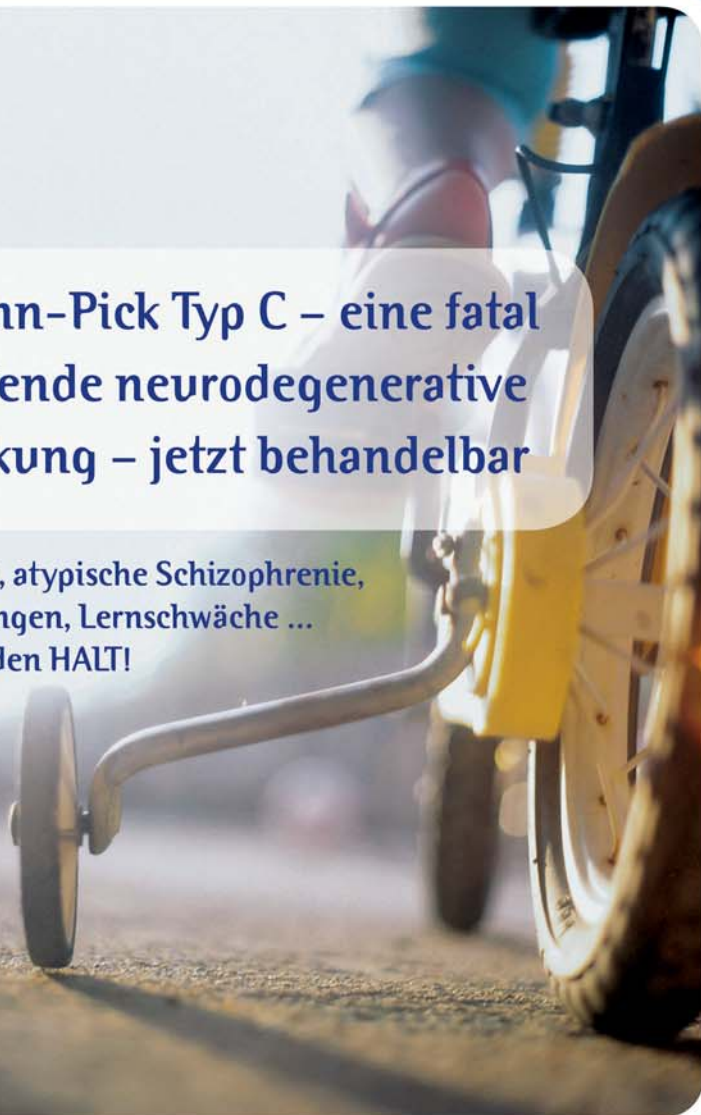
Dipl.-Psych. Stephanie Körber

Geboren 1980. 2000–2006 Psychologie-Studium an der Otto-Friedrich-Universität Bamberg und der Thames Valley University, London. 2007–2010 Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz sowie Dissertationsprojekt zum Thema „Medically Unexplained Symptoms and Somatoform Disorders in Primary Care: Diagnostic Challenges and Suggestions for Improvement“. Seit 2010 wissenschaftliche und klinische Mitarbeiterin an der Psychosomatischen und Psychotherapeutischen Abteilung des Universitätsklinikums der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.



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

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



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

Informieren Sie sich unter
www.npc-info.com
www.actelion-npc-webcast.com

oder fordern Sie Informationsmaterial an:
renate.pachatz-schwarz@actelion.com

Fachkurzinformation Zavesca®

Bezeichnung des Arzneimittels: Zavesca® 100 mg Hartkapseln.

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

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

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

Buchbesprechung

■ Störungsspezifische Behandlung der Zwangsstörungen. Ein Therapiemanual

U. Förstner, A. K. Külz, U. Voderholzer, Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, 2011, kartoniert, 288 S., ISBN 978-3-17-019466-3, EUR [A] 44,10

Dieses neu erschienene Buch bietet auf 288 Seiten ein umfassendes Therapiemanual zur Behandlung von Zwangsstörungen.

Im ersten Teil werden Epidemiologie, Diagnostik und Symptomatik von Zwangsstörungen sowie unterschiedliche Störungsmodelle erörtert. Hervorzuheben ist hier besonders die sinnvolle und wichtige Auseinandersetzung mit unterschiedlichen Differenzialdiagnosen und Komorbiditäten.

Der zweite Teil stellt den Kern dieses Therapiemanuals dar und beschreibt gut strukturiert vom Erstgespräch zur Reizkonfrontation das psychotherapeutische Vorgehen anhand vieler Fallbeispiele. Veranschaulicht werden Methoden der

kognitiven Verhaltenstherapie, für die bei Zwangsstörungen die meiste Evidenz vorliegt. Spezifische Problembereiche und Besonderheiten, wie etwa Kontroll- und Wiederholungszwänge sowie aggressive, blasphemische und sexuelle Zwangsgedanken, und der therapeutische Umgang damit werden eigens und ausführlich behandelt.

Der dritte Teil dieses Buches umfasst die Pharmakotherapie der Zwangsstörungen anhand aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Die optische Gestaltung ist nicht immer leserfreundlich, allerdings stellen die Abbildungen und Farbtafeln im Anhang und im Besonderen die per Zugangscode online verfügbaren Arbeitsmaterialien eine sehr hilfreiche Praxisnähe her.

Insgesamt zeichnet sich das Buch durch eine wertvolle Vermengung von hohem wissenschaftlichem Standard und Erfahrungen aus Fallbeispielen aus.

Nilufar Mossaheh, Wien

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 39:

Trobalt 50 mg Filmtabletten, Trobalt 100 mg Filmtabletten, Trobalt 200 mg Filmtabletten, Trobalt 300 mg Filmtabletten, Trobalt 400 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Trobalt 50 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 50 mg Retigabin. *Trobalt 100 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 100 mg Retigabin. *Trobalt 200 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 200 mg Retigabin. *Trobalt 300 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 300 mg Retigabin. *Trobalt 400 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 400 mg Retigabin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: *Trobalt 50 mg Filmtabletten, Trobalt 100 mg Filmtabletten, Trobalt 200 mg Filmtabletten, Trobalt 300 mg Filmtabletten, Trobalt 400 mg Filmtabletten:* Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Talkum (E553b). *Trobalt 50 mg Filmtabletten:* Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), Carmin (E120), Hydrierte Phospholipide (Soja), Xanthangummi; *Trobalt 100 mg Filmtabletten:* Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132); Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Hydrierte Phospholipide (Soja) Xanthangummi; *Trobalt 200 mg Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Hydrierte Phospholipide (Soja) Xanthangummi; *Trobalt 300 mg Filmtabletten:* Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Hydrierte Phospholipide (Soja) Xanthangummi; *Trobalt 400 mg Filmtabletten:* Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), Carmin (E120) Hydrierte Phospholipide (Soja) Xanthangummi. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX21. **Anwendungsgebiete:** Trobalt ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich. **Zulassungsnummer:** EU/1/11/681/001-013. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** Stand: 28.11.2011

48. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie

Geriatrische Probleme in der Neurochirurgie

Indikationen & Therapiemodalitäten

04.–06. Oktober 2012

Seifenfabrik Graz

A-8010 Graz, Angergasse 41–43

Organisation:

Universitätsklinik für Neurochirurgie,
Medizinische Universität Graz

Tagungspräsident:

Univ.-Prof. Dr. Michael Mokry

Tagungssekretär:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Hans Eder

Homepage:

<http://www.oegnc-jahrestagung.at>

Abstractanmeldung:

Deadline: 30. Juni 2012

Abstractformular:

http://www.oegnc-jahrestagung.at/userfiles/Abstractformular_Neurochirurgie2012.doc

Einreichung ausschließlich per E-Mail an:
elfriede.meier@klinikum-graz.at

Psychiatrische Manifestation einer milden Form der limbischen Enzephalitis

P. Stein, R. Lanzenberger, S. Kasper, M. Aigner

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

■ Limbische Enzephalitis

Die limbische Enzephalitis (LE) ist eine seltene, oft schwerwiegend verlaufende Erkrankung des limbischen Nervensystems, die mit einer vielfältigen psychiatrischen Symptomatik einhergehen und daher insbesondere im Anfangsstadium leicht fehldiagnostiziert werden kann. Eine fulminant verlaufende LE wird häufig mit epileptischen Anfällen, Schwindel, Kopfschmerz sowie deliranten Zustandsbildern mit Desorientierung und Halluzinationen manifest. Aber auch ein schleichender Verlauf mit unspezifischen psychiatrischen Symptomen, wie z. B. einer depressiven Verstimmung, Irritabilität, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, paranoider Symptomatik, Persönlichkeitsveränderungen und Verhaltensauffälligkeiten, kann vorliegen, was insbesondere bei mildem Verlauf eine Fehldiagnose als Depression, Demenz oder Psychose begünstigt [1]. Als wichtigstes Leitsymptom ist die Gedächtnisstörung zu nennen, welche durch die hohe Vulnerabilität des Hippokampus und parahippokampaler Areale für Noxen bedingt ist. Die Amnesie betrifft dabei meist das Kurzzeitgedächtnis, ist häufiger anterograd als retrograd gerichtet und kann auch singulär bestimmte Domänen, wie räumliches Vorstellungsvermögen oder Wortgedächtnis, betreffen [1, 2]. Die generelle intellektuelle Leistung ist in der Regel nicht beeinträchtigt.

Die Erkrankung ist ätiologisch uneinheitlich, wobei die Ursachen einerseits in einer zugrunde liegenden malignen Erkrankung liegen [3–6], andererseits auch infektiös [7, 8] oder autoimmunologisch bedingt sein können [9–17]. Entsprechend sind eine eingehende Untersuchung mit laborchemischen Methoden (inklusive onkoneuronalen Antikörper wie anti-Hu, anti-CV2 oder anti-Ma2 sowie immunologischer Parameter) sowie Bildgebung, wie MRI und PET oder EEG, obligatorisch. Eine virologische Untersuchung und Liquorpunktion sind zum Ausschluss einer Herpes-simplex-Infektion notwendig [7]. Noch nicht weit verbreitet, aber zunehmend an Bedeutung gewinnend ist die Bestimmung von Antikörpern gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (VGKC) und ionotrope Glutamatrezeptoren (NMDA), die mit Subformen der LE assoziiert worden sind [9–13]. Weitere autoimmune Faktoren werden diskutiert [14–17].

Entsprechend den vielfältigen Ursachen ist die Prognose der LE von der zugrunde liegenden Erkrankung abhängig. Die paraneoplastische LE, in 70 % der Fälle mit dem kleinzelligen Bronchialkarzinom oder Hodenkarzinom assoziiert, kann durch Chemotherapie oder Bestrahlung günstig beeinflusst und behandelt werden [6]. Autoimmunologisch bedingte LE-Formen zeigen eine Besserung der Symptomatik durch Anwendung von Glukokortikoiden, eine hochdosierte intravenöse

Tabelle 1: Erhobene Laborbefunde

	Untersuchungen Hepatology	Erste Aufnahme (Neurologie)	Zweite Aufnahme (Psychiatrie)
Zeitraum Labor	11–12/2009 Hyponatriämie (128 mmol/l) α-Amylase ↑ (128 U/l) Cholinesterase ↓ Hypercholesterinämie GOT ↑ (147 U/l) GPT ↑ (339 U/l) LDH ↑ (258 U/l)	04/2010 Hyponatriämie (130 mmol/l) α-Amylase ↑ (130 U/l) Cholinesterase ↓ Hypercholesterinämie Transaminasen in der Norm	10–11/2010 Hyponatriämie (133 mmol/l) α-Amylase ↑ (150 U/l) Cholinesterase ↓ Hypercholesterinämie Transaminasen in der Norm
Immunologie/Tumormarker	ANA/ANF HEP-2 1:80 Ak g. Beta2-Glykoprotein (IgG/IgM) ↑ Andere immunologische Marker o.B. PSA, CEA, AFP neg. CA 19-9 ↑ (11/09: neg.)	Anti-Hu, Anti-Ri, Anti-Yo, Anti-Amphyphysin, Anti-Ma und Anti-CV2-Ak negativ IgA ↑ (417 mg/dl) PSA, CEA, AFP neg. CA 19-9 ↑ Liquor o. B.	ANA/ANF HEP-2 1:80 Andere immunologische Marker o. B. PSA neg.
Virologie	–	Liquor: PCR HSV1/2 u. VZV negativ Serum: HSV IgG pos. VZV IgG pos. VCA/EBNA IgG pos. Hepatitis-A IgG pos. sonst o. B.	Hepatitis-A IgG pos. Weitere virologische Marker unauffällig

se Immunoglobulingabe oder Plasmapherese [18, 19]. Die Herpes-simplex-assoziierte LE tritt sporadisch auf und hat bei Nicht-Behandlung eine Mortalität von bis zu 70 %. Wird eine sofortige antivirale Therapie begonnen, sinkt die Mortalität auf ca. 20 % [20, 21].

Im Folgenden berichten wir den vergleichsweise milden Krankheitsverlauf bei einem älteren Patienten. Die Diagnose erfolgte hier primär über eine kraniale Magnetresonanztomographie und hätte angesichts der stark depressiv und ängstlich gefärbten Symptomatik leicht als rein psychiatrische Erkrankung fehldiagnostiziert werden können. In diesem Fall konnte die Ursache der LE noch nicht gefunden werden, insbesondere, da der Patient mehrere Risikofaktoren aufweist, die unterschiedliche Ätiologien möglich machen. Weitere Kontrolluntersuchungen werden daher laufend sowohl auf psychiatrischer als auch somatischer Seite durchgeführt.

■ Falldarstellung

Der 71 Jahre alte Patient wurde erstmals im April 2010 aufgrund zunehmender Kopfschmerzen („diffuser Kopfdruck“), depressiver Verstimmung, Konzentrations- und Merkfähigkeits- sowie Schlafstörungen, rascher Ermüdbarkeit, „Augenflimmern“ und Schwindel in Stresssituationen an der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, vorstellig. Er berichtete von einem schleichenden Beginn der Symptomatik im Laufe eines Jahres, wobei insbesondere Kopfschmerzen und Gedächtnisstörungen in den 2 Monaten vor der Aufnahme signifikant zugenommen hatten. Bei zusätzlichem Vorliegen einer Schädel-MRT (3 Tesla), die hyperintense Signalalterationen im rechten Uncus, rechts parahippokampal sowie beidseits in der Inselrinde zeigte, wurde der Patient mit der Verdachtsdiagnose limbische Enzephalitis für eine Woche zur Abklärung an der Klinik aufgenommen.

■ Zustandsbild zum Zeitpunkt der Aufnahme

Es handelte sich um einen 182 cm großen, 76 kg schweren Patienten mit weitgehend unauffälligem, klinischem, somatischem und neurologischem Status und körperlich guter Verfassung. Die erhobenen Laborbefunde sind in den Tabellen 1 und 2 wiedergegeben. Im psychopathologischen Status zeigte sich der Patient wach, allseits orientiert und bewusstseinsklar. Konzentration und Merkfähigkeit waren subjektiv reduziert, das Altgedächtnis erschien unauffällig. Der Duktus war eher weitschweifig, jedoch bei Nachfragen immer zielführend, im Tempo unauffällig. Eine produktiv-psychotische Symptomatik war nicht fassbar. Die Stimmungslage war depressiv bei negativ getönter Befindlichkeit, die Affizierbarkeit war im negativen wie positiven Skalenbereich etwas eingeschränkt. Der Patient war psychomotorisch agitiert und beschrieb eine innere Unruhe, Insuffizienzgefühle und ausgeprägte hypochondrische Ängste. Auffällig waren eine subjektiv schnelle Ermüdbarkeit, ungerichtete Schwindelattacken, Kopfschmerzen sowie Ein- und Durchschlafstörungen, welche nur teilweise durch den vermehrten Harndrang sowie abendlich verstärkten Tinnitus zu erklären waren. Der Patient gab an, seit

den 1970er-Jahren nicht mehr zu rauchen und seit 2 Jahren keinen Alkohol mehr zu konsumieren.

Laborchemisch auffällig waren insbesondere eine chronische milde Hyponatriämie, wie sie oft in Zusammenhang mit einer limbischen Enzephalitis beschrieben wird, sowie eine weitgehend unklare chronische α -Amylase-Erhöhung. Die noch 2 Monate zuvor erhöhten Transaminasen (Diagnose einer Autoimmunhepatitis im Dezember 2009) waren wieder im Normbereich. Tumormarker und onkoneurologische Antikörper waren negativ. Eine Liquoruntersuchung (u. a. auf Herpes-simplex-Virus-DNS) ergab keinen pathologischen Befund. In der neuropsychologischen Untersuchung (Tab. 2) zeigte sich bei durchschnittlicher intellektueller Leistung eine selektiv beeinträchtigte Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisleistung. Der Patient hatte Schwierigkeiten, neu Erlerntes zu konsolidieren und wiederzuerkennen.

■ Anamnese

Anamnestisch waren eine Meningitis und häufige Pneumonien sowie mehrere Frakturen im Kindes- und Jugendalter bekannt. Tinnitus seit 1983. Im Jahr 1998 war ein Prostatakarzinom diagnostiziert und mit einer radikalen Prostatektomie behandelt worden. Es folgte eine Operation bei Blasenhalssreizung 1999, wobei weiterhin ein häufiger nächtlicher Harndrang bestehen blieb. Seit den 1980er-Jahren war ein rezidivierender Herpes simplex glutealis bekannt mit häufiger antiviraler Behandlung in den Folgejahren (zuletzt bis Oktober 2009). Seit 2008 bestand Vorhofflimmern, das zu einer Katheterablation im Februar 2010 geführt hatte. Seit 2000 beschrieb der Patient „kalte Hände und Füße“ mit der später erfolgten Diagnose eines Raynaud-Syndroms. Gegen Ende des Jahres 2009 wurde aufgrund einer unklaren Transaminasenerhöhung eine Leberbiopsie durchgeführt, die die Diagnose einer Autoimmunhepatitis ergab. Die psychiatrische Anamnese war bis zum ersten Kontakt an der ho. Klinik blank. Familienanamnestisch ist zu erwähnen, dass eine Schwester des Patienten im Alter von 44 Jahren an einer Autoimmunvaskulitis verstorben war. Eine Schwester starb an einem gynäkologischen Malignom. Eine weitere Schwester hatte im Alter von 74 Jahren aus dem Patienten unbekannten Gründen epileptische Anfälle entwickelt.

■ Verlauf

Da in der neurologischen Abklärung keine Ursache für das Vorliegen einer limbischen Enzephalitis gefunden werden konnte, wurde der Patient aufgrund des depressiv-ängstlichen Zustandsbildes symptomatisch auf Tianeptin ($3 \times 12,5$ mg/d) eingestellt und anschließend an die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie überwiesen. Im Oktober 2010 erfolgte eine Aufnahme zum psychotherapeutischen Turnus an der Station für Psychosomatik der Universitätsklinik. Die psychiatrische Medikation war bereits im Monat zuvor während einer ambulanten Konsultation aufgrund mangelnder Wirksamkeit von Tianeptin bei weiterhin deutlichen Schlafstörungen auf Trazodon (150 mg/d) umgestellt worden. Der Patient zeigte sich mit der Einstellung zufrieden und berichtete von einer Besserung des Schlafrhythmus, häufigerem Durchschlafen sowie einer Reduktion der inneren Unruhe.

Tabelle 2: Befunde Bildgebung / Neuropsychologie

	Erste Aufnahme (Neurologie)	Zweite Aufnahme (Psychiatrie)
Zeitraum Kraniales MRT (3 T)	04–05/2010 T2/FLAIR/T1: signalalterierter Hippokampus ohne eindeutigen Nachweis einer KM-Aufnahme (Abb. 1) Spektroskopie: NAA- sowie Laktatpeak in gleicher Region; geringe Mikroangiopathie; vereinbar mit LE	10–11/2010 Deutliche Hippokampussklerose rechts mit beginnender Atrophie Kleiner unspezifischer Glioseherd hoch frontal rechts
Weitere Untersuchungen	EEG: abnorm II mit exzessiver Beta-Tätigkeit ohne Herdbefunde oder Zeichen erhöhter zerebraler Erregungsbereitschaft	FDG-PET: Tracer-Asymmetrie (re < li) in temporomesialen Hirnabschnitten, insbesondere ventral
Neuropsychologie	Intelligenz durchschnittlich Konzentration (D2, TMT-A, TMT-B) durchschnittlich Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis unterdurchschnittlich VLMT: Gelerntes nach kurzer Zeit sehr schnell vergessen, unterdurchschnittliche Wiedererkennung Exekutivfunktionen (Stroop, WCST) durchschnittlich bis überdurchschnittlich Gute Impulskontrolle Wortflüssigkeit unauffällig	IQ (Wortschatz) = 118 IQ (sprachfrei) = 81 Konzentration (D2, TMT-A, TMT-B) durchschnittlich Gesamtgedächtnis (IGD) durchschnittlich, aber Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis unterdurchschnittlich VLMT: unterhalb der Norm Exekutivfunktionen (Go/Nogo) unterdurchschnittlich Hinweise auf mangelnde Impulskontrolle Wortflüssigkeit unauffällig

KM: Kontrastmittel; LE: limbische Enzephalitis; VLMT: verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; WCST: Wisconsin Card Sorting Test

Bei weiterhin vorliegender allgemeiner Ängstlichkeit mit stark hypochondrischer Komponente wurde ein medikamentöser Versuch mit Pregabalin (beginnend mit 75 mg/d) unternommen, was der Patient jedoch aufgrund Zunahme des Schwindels nicht tolerierte. Aus diesem Grund wurde Trazodon in der Dosierung von 150 mg/d bis zum Ende des Aufenthalts beibehalten. Verhaltenstherapeutische Maßnahmen halfen dem Patienten, mit fallweise auftretenden phobischen Reaktionen umzugehen. Ein kognitives Training richtete sich insbesondere auf die verbale Gedächtnisleistung. Im Verlauf der Monate berichtete der Patient von einer langsamen Verbesserung der Gedächtnisleistungen und Reduktion der psychischen Belastung, jedoch ohne völlige Remission der Symptome.

■ Diskussion

Der Patient zeigte im April 2010 eine unspezifische, depressiv und ängstlich gefärbte Symptomatik. Aufgrund der deutlichen Verstärkung der Symptome mit Kopfschmerzen und Schwindel innerhalb von 2 Monaten vor der Erstvorstellung bei gleichzeitig unklarer, neu aufgetretener selektiver Gedächtnisstörung eines bisher psychiatrisch weitgehend unauffälligen Patienten erfolgte eine organische Abklärung. Der Nachweis von Signalalterationen im limbischen System mithilfe der zerebralen Bildgebung war für die Diagnose einer limbischen Enzephalitis ausschlaggebend. Die Behandlung beschränkte sich jedoch aufgrund der unklaren Pathogenese und der vorherrschenden depressiven und ängstlichen Symptomatik auf eine antidepressive Therapie, kognitives Training und verhaltenstherapeutische Maßnahmen.

Obwohl wir bisher keine eindeutige Ursache für die Hippokampus- und Insulaschädigung finden konnten, sind bei diesem Patienten interessanterweise gleich mehrere Risikofaktoren für die Erkrankung gegeben: Zum einen finden wir in der Anamnese ein Malignom, wobei bei Ausbruch der LE keine erhöhten PSA-Werte festgestellt wurden. Ein-

malig war der Tumormarker CA19-9 erhöht, wobei dies auch in Zusammenhang mit der Lebererkrankung stehen kann. Eine Abdominalsonographie und eine Abdomen-CT waren bis auf Nierenzysten unauffällig. Zum anderen berichtete der Patient von rezidivierendem Herpes glutealis. Der Virus war jedoch zum Zeitpunkt der LE-Diagnose nicht aktiv und auch nicht im Liquor nachweisbar. Zum dritten finden wir eine erst wenige Monate vor dem Auftreten der Symptomatik neu diagnostizierte Autoimmunhepatitis, immunologische Marker sind grenzwertig und es besteht eine positive Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen. Daher wurden Antikörper gegen VGKC und NMDA bestimmt, das Ergebnis ist zum jetzigen Zeitpunkt (Oktober 2011) jedoch noch nicht vorliegend.

■ Zusammenfassung

Die limbische Enzephalitis ist eine oft fulminant verlaufende Erkrankung mit stark variierender psychiatrischer Symptomatik, die ohne organische Abklärung leicht missdeutet werden kann. Wir zeigten den Fall eines Patienten mit einer mil-

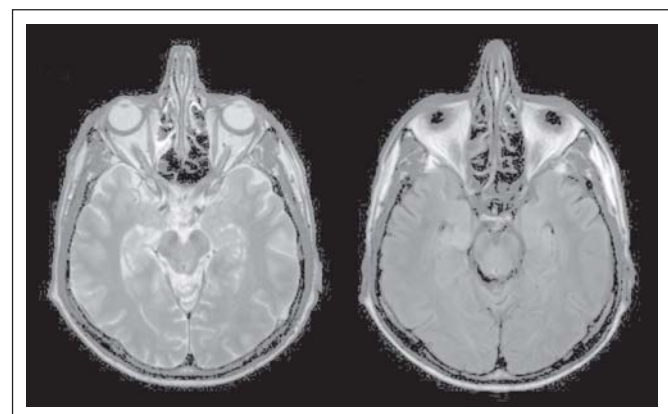


Abbildung 1: MRI-Befund vom Mai 2010. Rechts signalalterierter Hippokampus, vereinbar mit einer limbischen Enzephalitis. (A) T2-gewichtet, (B) FLAIR-Sequenz.

den Form der LE, die als depressive oder hypochondrische Störung fehldiagnostiziert werden könnte. Untypisch waren dafür jedoch insbesondere die selektive Gedächtnisstörung sowie das späte Neuauftreten der Symptomatik bei einem bis dahin psychiatrisch weitgehend unauffälligen Patienten. In diesem Fall verlief die Erkrankung komplikationslos und konnte mit antidepressiver (Trazodon 150 mg/d) und Verhaltenstherapie gebessert werden. Entscheidend für eine gute Behandelbarkeit der typischerweise subakut verlaufenden LE ist und bleibt jedoch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung, welche nach derzeitigem Wissensstand paraneoplastischer, immunologischer oder virologischer Genese sein kann.

Factbox

- Subakut verlaufende Erkrankung mit häufig fulminantem Verlauf.
- Primär betroffene Strukturen sind Hippokampus und andere limbische Regionen.
- Erkrankungsgipfel häufig im späteren Lebensalter (ab 60. Lebensjahr), Frauen > Männer.
- Kardinalsymptome: Amnesie, psychiatrische Auffälligkeiten, Kopfschmerz, epileptische Anfälle.
- Sehr variable psychiatrische Symptomatik mit hoher Verknüpfungsgefahr.
- Entweder paraneoplastischen, autoimmunologischen oder viralen Ursprungs.
- Untersuchungsmethoden: Antikörper- (Ak-) Bestimmung (onkoneuronale Ak, Ak gegen VGKC und NMDA), Bildgebung (insbesondere MRT), Virologie, Liquoruntersuchung.
- Behandlung der Grunderkrankung sowie symptomatische psychiatrische Therapie je nach klinischem Bild.

Literatur:

1. Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1039–50.
2. Cohen-Bittan J, Boddaert J, Guettrot-Imbert G, et al. Atypical dementia. *Lancet* 2010; 376: 656.
3. Graus F, Delatour JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75: 1135–40.
4. Dalmau J. Recognizing paraneoplastic limbic encephalitis. *J Clin Oncol* 2009; 27: e230–e231.
5. Troester F, Weske G, Schlaudraff E, et al. FDG-PET in paraneoplastic limbic encephalitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 36: 539.
6. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–94.
7. Hirai R, Ayabe M, Shoji H, et al. Herpes simplex encephalitis presenting with bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging, simultaneously complicated by small cell lung carcinoma. *Intern Med* 2005; 44: 1006–8.
8. Kararizou E, Markou I, Zalonis I, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as acute viral encephalitis. *J Neurooncol* 2005; 75: 229–32.
9. Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 1823–8.
10. Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50: 73–8.
11. Schott JM, Harkness K, Barnes J, et al. Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. *Lancet* 2003; 361: 1266.
12. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25–36.
13. Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 298–304.
14. Graus F, Saiz A, Lai M, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: Clinical-immunologic associations. *Neurology* 2008; 71: 930–6.
15. Blanc F, Ruppert E, Kleit C, et al. Acute limbic encephalitis and glutamic acid decarboxylase antibodies: A reality? *J Neurol Sci* 2009; 287: 69–71.
16. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424–34.
17. Matà S, Muscas GC, Naldi I, et al. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neuroimmunol* 2008; 199: 155–9.
18. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003; 54: 530–3.
19. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701–12.
20. Küker W, Nägele T, Schmidt F, et al. Diffusion-weighted MRI in herpes simplex encephalitis: a report of three cases. *Neuroradiology* 2004; 46: 122–5.
21. Tyler KL. Emerging viral infections of the central nervous system: Part 1. *Arch Neurol* 2009; 66: 939–48.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Patrycja Stein

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: patrycja.stein@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite:

Olanzapin Sandoz 2,5 mg – Filmtabletten; Olanzapin Sandoz 5 mg – Filmtabletten; Olanzapin Sandoz 7,5 mg – Filmtabletten; Olanzapin Sandoz 10 mg – Filmtabletten; Olanzapin Sandoz 15 mg – Filmtabletten; Olanzapin Sandoz 20 mg – Filmtabletten. Olanzapin Sandoz 5 mg – Schmelztabletten; Olanzapin Sandoz 10 mg – Schmelztabletten; Olanzapin Sandoz 15 mg – Schmelztabletten; Olanzapin Sandoz 20 mg – Schmelztabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 2,5 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Olanzapin, Sonstiger Bestandteil: 74,11 mg/148,22 mg/222,33 mg/296,44 mg/169,31 mg/225,75 mg Lactose pro Filmtablette. Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: 60,60 mg/121,20 mg/181,80 mg/242,40 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 57,57 mg/115,14 mg/172,71 mg/230,28 mg Lactose wasserfrei. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika: Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine. ATC-Code: N05AH03. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam. Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt. Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Filmtabletten: Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat; Tablettenfilm: Polyvinylalkohol, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, zusätzlich für Olanzapin 15 mg: Indigocarmin (E132), zusätzlich für Olanzapin 20 mg: rotes Eisenoxid (E172). Schmelztabletten: Crospovidon (Typ A), Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hydroxypropylcellulose, Pfefferminzgeschmack aus Pfefferminzöl, terpenloses Pfefferminzöl, Eucalyptol, Menthon, Isomenton, Methylenacetat, Menthol, Talkum, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl. **Packungsgrößen:** 7, 28 Stück. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** August 2011. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Was immer Ihr Patient vorhat, SIE GEBEN STARTHILFE.



ab
1.11.2011
Grüne Box,
IND*

● WIRKSAME BEHANDLUNG
VON SCHIZOPHRENIE¹

● REDUZIERT RÜCKFÄLLE
SIGNIFIKANT²

● OHNE ORALE
SUPPLEMENTIERUNG¹

● EINFACH 1x MONATLICH¹



* Verwendung laut Fachinformation wenn eine perorale Therapie nicht angezeigt oder zweckmäßig ist.

Referenzen: 1 Fachinformation Xeplion® 2 Hough D et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. Schizophr Res 2010; 116 (2-3): 107-117

Fachkurzinformation siehe Seite 54



www.shaping-a-**FUTURE**.at

Janssen-Cilag Pharma GmbH

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **johnson-johnson**

Einfluss des HTR1A-Polymorphismus rs878567 auf das Serotonin-1A-Bindungspotenzial in vivo

P. Baldinger¹, A. Hahn¹, M. Friedl², G. S. Kranz¹, J. Ungersböck³, A. Höflich¹, M. Mitterhauser³,
D. Rujescu², W. Wadsak³, R. Lanzenberger¹, S. Kasper¹

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien; der ²Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland; dem ³PET-Zentrum, Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

In den vergangenen Jahren wurde in der biologisch-psychiatrischen Grundlagenforschung ein Schwerpunkt auf die Differenzierung von psychischen Phänotypen im Sinne von verschiedenen Diagnosen nach ICD-10 gelegt. Einerseits zeigt sich klinisch eine gewisse Überlappung von Symptomen bei deutlich unterschiedlichen Störungen, wie beispielsweise eine erhöhte Impulsivität und Stimmungsschwankungen z. B. bei der bipolaren und der Borderline-Störung, andererseits kann sich aber auch ein und dieselbe Diagnose bei jedem Patienten auf unterschiedliche Art und Weise äußern. Bei einer depressiven Störung kann bei einem Betroffenen die Freud- und Interessenlosigkeit im Vordergrund stehen, während bei einem anderen Patienten die deutliche Antriebslosigkeit oder Schlafstörungen Ursache für den Leidensdruck sein können. Ein moderner Ansatz der klinischen Neurowissenschaften ist die Beschreibung so genannter Endophänotypen als eine Ebene zwischen den potenziellen Ursachen einer Erkrankung (Umwelt- und genetische Faktoren) und dem klinischen Bild, das ein betroffener Mensch bietet [1]. Diese Endophänotypen sollen dazu dienen, die Komplexität der neuropsychiatrischen Pathogenese zu verringern, wobei die entsprechenden Daten für diesen Ansatz großteils aus den Neurowissenschaften und der genetischen Forschung kommen [2].

Es gibt immer mehr Belege dafür, dass – ungleich der bekannten hereditären Störungen, wie z. B. der frühen Alzheimer-Form („Early-onset“ Alzheimer-Demenz), die unter anderem durch eine Mutation des Amyloid-Vorläuferproteins auf Chromosom 21 verursacht ist, – eine Vielzahl an minimalen genetischen Veränderungen, so genannten Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs), zu einer erhöhten Vulnerabilität für die Entwicklung einer psychiatrischen Erkrankung, aber nicht zwingend zu deren Ausbruch führt. Eine große Anzahl an Assoziationsstudien konnte verschiedene „Risikopolymorphismen“ in Genen der diversen Transmittersysteme identifizieren, die bei Menschen mit einer psychiatrischen Erkrankung in höherer Ausprägung zu finden sind als bei gesunden Probanden. In Bezug auf affektive Erkrankungen – und hier insbesondere die depressive Störung – wurde ein Schwerpunkt auf die Erforschung von Variationen in Genen, die für Proteine des serotonergen Systems kodieren, wie den Serotonin-Transporter (5-Hydroxytryptamin-Transporter oder 5-HTT), und die diversen Serotonin-Rezeptoren (5-HT-Rezeptoren) gelegt [3, 4]. Ein zentraler Modulator der serotonergen Signalweiterleitung ist der inhibierende 5-HT_{1A}-Rezeptor, der einerseits als Autorezeptor auf serotonergen Neuronen in den Raphe-Nuclei des Mittelhirns exprimiert wird und

somit die Ausschüttung von 5-HT aus diesen Zellen hemmt, und andererseits in erhöhter Konzentration auf GABAergen und glutamatergen Neuronen in subkortikalen (z. B. Insula, Amygdala, Hippokampus) und kortikalen (z. B. anteriorer zingulärer Kortex, medialer Orbitofrontalkortex) Projektionsgebieten lokalisiert ist [5].

Mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) konnte in einer Vielzahl an Studien in den vergangenen Jahren gezeigt werden, dass das 5-HT_{1A}-Bindungspotenzial (5-HT_{1A}-BP) bei Patienten mit einer schweren depressiven Störung in bestimmten Hirnarealen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verändert ist. Die Ergebnisse sind teils widersprüchlich, doch zumeist wird ein vermindertes 5-HT_{1A}-BP bei Depression gefunden [6].

Der bislang am häufigsten untersuchte SNP des 5-HT_{1A}-Rezeptors ist rs6295, ein funktioneller Polymorphismus des 5-HT_{1A}-Gens (HTR1A), bei welchem an Stelle 1019bp ein C-Allel durch ein G-Allel ersetzt wird, was mit einer verminderten Transkription des HTR1A-Gens einhergeht [7, 8]. Bei Patienten, die an einer Depression leiden, konnte das G-Allel dieses SNPs doppelt so häufig nachgewiesen werden wie bei gesunden Probanden, was zu der Annahme führt, dass diese Variation eine Schlüsselrolle in der Entstehung dieser Erkrankung spielt [8]. Auch in Bezug auf verschiedene Persönlichkeitsfaktoren konnte ein Einfluss des SNPs rs6295 gezeigt werden, da das G-Allel mit erhöhten Ausprägungen auf Depressions- und Angstskalen assoziiert ist [9]. Einige Studien konnten unter Verwendung einer Kombination aus PET-Bildaten von psychisch Kranken mit dem jeweiligen Genotyp nachweisen, dass das regionale 5-HT_{1A}-BP vom Allelstatus im Sinne eines gesteigerten 5-HT_{1A}-BP bei Vorhandensein eines G-Allels abhängt [10, 11].

Ziel der hier präsentierten Studie war es, diese Art von Assoziation zwischen 5-HT_{1A}-BP, quantifiziert mittels PET und dem hochspezifischen und selektiven Radioliganden [Carbonyl-¹¹C]WAY-100635, und einem noch hinsichtlich der hier erörterten Fragestellung untersuchten SNP des HTR1A-Gens, rs878567, zu zeigen.

■ Methoden und Probanden

48 Probanden nahmen an der Querschnittsstudie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien teil. Das durchschnittliche Alter lag bei 39,27 Jahren (Standardabweichung 14,98 Jahre). Das Vorhandensein psychiatrischer Erkrankungen wurde mithilfe

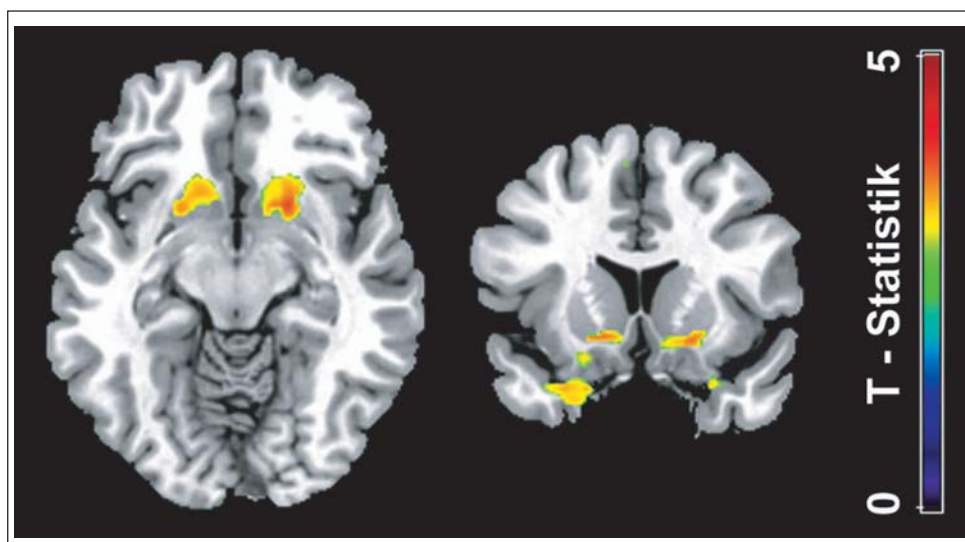


Abbildung 1: Biplanare Ansicht der voxelbasierten Ergebnisse überlagert auf ein Template des MNI-Atlas nach Vergleich des Serotonin-1A-Rezeptor-Bindungspotenzials von AA-homozygoten Probanden gegen AG- und GG-Träger. Abgebildet ist die T-Statistik mittels ANOVA in SPM8 mit Alter, Geschlecht und injizierter Dosis des Radioliganden [Carbonyl- ^{11}C]WAY-100635 als Kovariaten, wobei rot markierte Regionen die stärksten Veränderungen – hier im ventralen Striatum sowie dem orbitofrontalen Kortex beidseits – darstellen.

des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID) ausgeschlossen. Eine körperliche Untersuchung, ein Elektrokardiogramm sowie eine Laboruntersuchung dienten dem Ausschluss einer somatischen Erkrankung. Schwere internistische und neurologische Erkrankungen, klinisch relevante Normabweichungen in den angeführten Untersuchungen, jeglicher Substanzabusus sowie die Einnahme von Psychopharmaka waren Ausschlussgründe für die Studienteilnahme.

Die PET-Messungen wurden an der Universitätsklinik für Nuklearmedizin der Medizinischen Universität Wien mithilfe eines GE-Advance-PET-Geräts (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) durchgeführt. Die Probanden unterzogen sich einmalig einer PET unter Verwendung des für den 5-HT_{1A}-Rezeptor hochspezifischen und selektiven Radioliganden [Carbonyl- ^{11}C]WAY-100635. Dieser radioaktiv markierte Tracer wurde in einem vollautomatischen PET-Synthesizer (GE Healthcare, Uppsala, Schweden) in der Zyklotron-Einheit des PET-Zentrums hergestellt [12]. Die Messungen wurden über einen Zeitraum von 90 Min. durchgeführt, der Beginn war zeitgleich mit der intravenösen (V. cubitalis) Bolusinjektion des Radioliganden [Carbonyl- ^{11}C]WAY-100635 (Injektionsdosis = 3 MBq/kg Körpergewicht).

Von jedem Probanden wurden aus einer Kubitalvene 9 ml Blut in einer EDTA-Monovette entnommen. Die DNA-Isolierung wurde mithilfe des Qiagen® „QIAamp DNA Mini Kit“ aus mononuklearen Zellen aus der Blutprobe (200 µl) durchgeführt (siehe QIAamp, „DNA Mini and Blood Mini Handbook“: <http://www.qiagen.com/literature/default.aspx?Term=&Language=EN&LiteratureType=1&ProductCategory=232&r=1281>). Unter Verwendung einer matrixgestützten Massenspektrometrie (MALDI) erfolgte an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München die Genotypisierung der DNA-Proben für den SNP rs878567 [13]. Die Auswertung wurde mithilfe der Software „AssayDesign“ 3.1 (Sequenom®, San Diego) durchgeführt.

Die PET-Daten wurden mittels SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) auf ein radioligandenspezifisches Template im stereotaktischen Raum, definiert durch das „Montreal Neurological Institute“ (MNI space), normalisiert [14, 15]. Die Quantifizierung des 5-HT_{1A}-BP erfolgte voxelweise mithilfe des „Multilinear Reference Tissue Model 2“ (MRTM2) in PMOD 3.3 [16]. Für die statistische Auswertung wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) in SPM8 angewendet. Hierbei wurden für den rs878567 AA-homozygote Probanden gegen G-Allel-Träger (AG + GG) verglichen und zusätzlich Alter, Geschlecht sowie die injizierte Dosis des Radioliganden als Kovariaten eingefügt.

■ Ergebnisse

Der Gruppenvergleich von AA-homozygoten Probanden gegen AG- und GG-Träger mittels ANOVA zeigte signifikante Unterschiede des 5-HT_{1A}-BP im Bereich des ventralen Striatums beidseits (Abb. 1). Tatsächlich ergab sich bei Trägern eines G-Allels in dieser Hirnregion ein erhöhtes 5-HT_{1A}-BP im Gegensatz zu AA-homozygoten Probanden (Voxel-Level: $t > 2,7$; $p < 0,005$ unkorrigiert; Cluster-Level: $p < 0,05$ „family-wise error“ korrigiert). Abbildung 1 zeigt einen Koronarschnitt des signifikanten zusammenhängenden Clusters bestehend aus 864 Voxel mit einem Volumen von 6,9 cm³, der sich vom Zwischenhirn bis in den Orbitofrontalkortex erstreckt (OFC).

■ Diskussion

Die hier präsentierte Studie zeigt, dass Träger eines G-Allels des 5-HT_{1A}-SNP rs878567 ein erhöhtes 5-HT_{1A}-Bindungspotenzial im ventralen Striatum aufweisen, verglichen mit homozygoten Trägern des A-Allels. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass der SNP rs878567 Einfluss auf das 5-HT_{1A}-BP hat und dass dieser Effekt regional spezifisch ist. Das ventrale Striatum (in Tierstudien als Nucleus accumbens bezeichnet) umfasst einen zentralen Teil des Belohnungssystems und ist dafür verantwortlich, dass wir Freude empfinden können, namentlich Hedonie [17]. Diese Fähigkeit, ebenso wie Moti-

vation, ist bei depressiven Menschen häufig gestört. Auch der OFC, dessen Aufgabe es ist, emotionale Erlebnisse zu bewerten und mit sensorischen Informationen und Gedächtnisinhalten zu integrieren, ist in Vorgänge des Belohnungssystems involviert [17]. Interessanterweise ist der OFC – im Gegensatz zum Striatum, wo die Dichte des 5-HT_{1A}-Rezeptors eher gering ist, – ein wichtiges Projektionsareal des 5-HT_{1A}-Rezeptors, da zahlreiche Neurone aus dem Mittelhirn in diese Hirnregion ziehen [5]. In einer Vielzahl an Studien konnte nachgewiesen werden, dass das 5-HT_{1A}-BP bei Patienten mit Panikstörung [18] und Sozialphobie [19, 20] in Regionen des limbischen Systems inklusive OFC im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verändert ist. Man könnte somit argumentieren, dass sowohl in Regionen mit einem hohen als auch mit einem niedrigen Gehalt an 5-HT_{1A}-Rezeptoren die Assoziation mit dem SNP rs878567 gegeben ist und diese dementsprechend nicht von der Dichte des 5-HT_{1A}-Rezeptors abhängt.

Die bislang veröffentlichten Studienergebnisse in Bezug auf den SNP rs878567 und seine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Erkrankungen sind widersprüchlich. In 2 Arbeiten untersuchten Serretti et al. den Effekt des SNPs rs878567 auf suizidales Verhalten und verschiedene Persönlichkeitsskalen und kamen jeweils zu keinen signifikanten Ergebnissen [21, 22]. Auch in Bezug auf Depressions-, Angst- und Neurotizismusdimensionen konnten Hettrema et al. keinen Zusammenhang mit diesem SNP herstellen [23]. Während 2 Arbeiten bei Patienten mit bipolarer Störung, schwerer Depression und Schizophrenie keine signifikanten Ergebnisse lieferten [24, 25], konnten Kishi et al. eine erhöhte Prävalenz der methamphetamininduzierten Psychose unter den A-Allel-Trägern in der japanischen Bevölkerung feststellen [26]. Das A-Allel wurde auch in einer Publikation von Mekli et al. als Risikoallel identifiziert: In einer Bevölkerungsstichprobe wurden erhöhte Angst- und Depressions-Testergebnisse unter Berücksichtigung von frühen belastenden Life-Events festgestellt [9]. Im Gegensatz dazu steht eine Studie von einer Bevölkerungsstichprobe mit 1255 Teilnehmern, die zeigte, dass G-Allel-Träger, die eine positive Anamnese bezüglich physischem Missbrauch im Kindesalter hatten, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer depressiven Störung aufwiesen [27].

In Anlehnung an diese Daten könnte man aus unseren Ergebnissen schließen, dass der SNP rs878567 Einfluss auf das 5-HT_{1A}-BP ausübt, das wiederum bei psychiatrischen Störungen im Vergleich zu gesunden Probanden verändert ist [6]. Durch die Modulierung eines essenziellen Rezeptors in der Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen stellt der SNP rs878567 ein weiteres potenzielles Risikoallel neben dem SNP rs6295 dar, das in Zukunft Forschungsziel weiterer Studienkonzepte sein sollte, insbesondere da Regionen des Belohnungssystems involviert sind, die nachweislich bei beispielsweise Schizophrenie und Depression betroffen sind. Bislang bietet diese Studie die ersten Daten bezüglich des SNP rs878567 und PET, weitere Forschung, die sowohl genetische Faktoren als auch Bildgebungsdaten berücksichtigt, ist jedoch notwendig, um klare Schlüsse über den Einfluss des SNPs rs878567 zu ziehen und neue Endophänotypen in der Psychiatrie zu definieren.

Korrespondenzadresse:

O. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Siegfried Kasper
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: sci-biolpsy@meduniwien.ac.at

Literatur:

1. Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Ann Rev Clin Psychol* 2006; 2: 267–90.
2. Hasler G, Northoff G. Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 604–19.
3. Savitz JB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 2009; 164: 300–30.
4. Kasper S, Tauscher J, Willeit M, et al. Receptor and transporter imaging studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder – implications for psychopharmacology. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 133–46.
5. Hall H, Lundkvist C, Halldin C, et al. Autoradiographic localization of 5-HT_{1A} receptors in the post-mortem human brain using [3H]WAY-100635 and [11C]WAY-100635. *Brain Res* 1997; 745: 96–108.
6. Drevets WC, Thase ME, Moses-Kolko EL, et al. Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl Med Biol* 2007; 34: 865–77.
7. Wu S, Comings DE. A common C-1018G polymorphism in the human 5-HT_{1A} receptor gene. *Psychiatr Genet* 1999; 9: 105–6.
8. Lemonde S, Turecki G, Bakish D, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci* 2003; 23: 8788–99.
9. Mekli K, Payton A, Miyajima F, et al. The HTR1A and HTR1B receptor genes influence stress-related information processing. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 129–39.
10. Willeit M, Praschak-Rieder N. Imaging the effects of genetic polymorphisms on radioligand binding in the living human brain: A review on genetic neuroreceptor imaging of monoaminergic systems in psychiatry. *Neuroimage* 2010; 53: 878–92.
11. Parsey RV, Oquendo MA, Ogden RT, et al. Altered serotonin 1A binding in major depression: a [carbonyl-11C]WAY-100635 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 106–13.
12. Wadsak W, Mien LK, Ettlinger DE, et al. Simple and fully automated preparation of [carbonyl-11C]WAY-100635. *Radiochimica Acta* 2007; 95: 417–22.
13. Hillenkamp F, Karas M, Beavis RC, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry of biopolymers. *Anal Chem* 1991; 63: 1193A–1203A.
14. Fink M, Wadsak W, Savli M, et al. Later-alization of the serotonin-1A receptor distribution in language areas revealed by PET. *Neuroimage* 2009; 45: 598–605.
15. Stein P, Savli M, Wadsak W, et al. The serotonin-1A receptor distribution in healthy men and women measured by PET and [carbonyl-11C]WAY-100635. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2159–68.
16. Hahn A, Lanzenberger R, Wadsak W, et al. Escitalopram enhances the association of serotonin-1A autoreceptors to heteroreceptors in anxiety disorders. *J Neurosci* 2010; 30: 14482–9.
17. Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system. *Neuroscience* 2010; 166: 1023–35.
18. Nash JR, Sargent PA, Rabiner EA, et al. Serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in people with panic disorder: positron emission tomography study. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 229–34.
19. 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.
20. 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* 2008; 14: 1040–50.
21. Serretti A, Calati R, Giegling I, et al. Serotonin receptor HTR1A and HTR2C variants and personality traits in suicide attempters and controls. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 519–25.
22. Serretti A, Mandelli L, Giegling I, et al. HTR2C and HTR1A gene variants in German and Italian suicide attempters and controls. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 291–9.
23. Hettrema JM, An SS, van den Oord EJ, et al. Association study between the serotonin 1A receptor (HTR1A) gene and neuroticism, major depression, and anxiety disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 661–6.
24. Kishi T, Okochi T, Tsunoka T, et al. Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: An association study and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2011; 185: 20–6.
25. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, et al. Serotonin 1A receptor gene and major depressive disorder: an association study and meta-analysis. *J Hum Genet* 2009; 54: 629–33.
26. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, et al. Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. *Neuropharmacology* 2010; 58: 452–6.
27. Brezo J, Bureau A, Merette C, et al. Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 831–43.

JETZT NEU

Trobalt®

Ein Element der Hoffnung

Der erste Kaliumkanalöffner als
Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie¹

K
KALIUM



Trobalt®
Retigabin Tabletten

Trobalt® als Zusatztherapie für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei EpilepsiepatientInnen ab 18 Jahren.²

¹French JA et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. Neurology 2011.

²Fachinformation Trobalt®, GlaxoSmithKline März 2011.

Fachkurzinformation siehe Seite 30

■ DWI-FLAIR Mismatch for the Identification of Patients with Acute Ischaemic Stroke Within 4.5 h of Symptom Onset (PRE-FLAIR): A Multicentre Observational Study

Thomalla G, et al. *Lancet Neurol* 2011; 10: 978–86.

Abstract

Background: Many patients with stroke are precluded from thrombolysis treatment because the time from onset of their symptoms is unknown. We aimed to test whether a mismatch in visibility of an acute ischaemic lesion between diffusion-weighted MRI (DWI) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI (DWI-FLAIR mismatch) can be used to detect patients within the recommended time window for thrombolysis.

Methods: In this multicentre observational study, we analysed clinical and MRI data from patients presenting between Jan 1, 2001, and May 31, 2009, with acute stroke for whom DWI and FLAIR were done within 12 h of observed symptom onset. Two neurologists masked to clinical data judged the visibility of acute ischaemic lesions on DWI and FLAIR imaging, and DWI-FLAIR mismatch was diagnosed by consensus. We calculated predictive values of DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with symptom onset within 4.5 h and within 6 h and did multivariate regression analysis to identify potential confounding covariates. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01021319.

Findings: The final analysis included 543 patients. Mean age was 66.0 years (95 % CI 64.7–67.3) and median National Institutes of Health Stroke Scale score was 8 (IQR 4–15). Acute ischaemic lesions were identified on DWI in 516 patients (95 %) and on FLAIR in 271 patients (50 %). Interobserver agreement for acute ischaemic lesion visibility on FLAIR imaging was moderate ($\kappa = 0.569$; 95 % CI 0.504–0.634). DWI-FLAIR mismatch identified patients within 4.5 h of symptom onset with 62 % (95 % CI 57–67) sensitivity, 78 % (72–84) specificity, 83 % (79–88) positive predictive value, and 54 % (48–60) negative predictive value. Multivariate regression analysis identified a longer time to MRI ($p < 0.0001$), a lower age ($p = 0.0009$), and a larger DWI lesion volume ($p = 0.0226$) as independent predictors of lesion visibility on FLAIR imaging.

Interpretation: Patients with an acute ischaemic lesion detected with DWI but not with FLAIR imaging are likely to be within a time window for which thrombolysis is safe and effective. These findings lend support to the use of DWI-FLAIR mismatch for selection of patients in a future randomised trial of thrombolysis in patients with unknown time of symptom onset.

Die einzige zugelassene Akuttherapie beim ischämischen Schlaganfall ist die systemische Thrombolyse. Nach internationalen Guidelines ist die Therapie aber nur bis zu 4,5 Stunden nach Ereignisbeginn zugelassen. In bis zu ¼ der Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall ist der Zeitpunkt des Auftretens allerdings unklar, ein Großteil tritt während des Schlafs auf. Diese Patienten werden nach den Guidelines von der Therapie exkludiert, könnten aber noch im Zeitfenster sein. Es ist also notwendig, einen Surrogatmarker für die Zeit des Auftretens zu etablieren.

Ein Hoffnungsschimmer in der Ära des MRT war die Definition der Penumbra, also des rettbaren bzw. reperfundierbaren Gewebes, als Mismatch zwischen DWI und PWI. Dieses Konzept ist aber nach der derzeitigen Studienlage nicht ganz aufgegangen.

In der hier vorliegenden Arbeit von Thomalla et al. wurde als Surrogatmarker für die Zeit des Auftretens das so genannte DWI/FLAIR-Mismatch herangezogen. Es wurden 543 Patienten mit ischämischem Schlaganfall mit bekanntem Ereigniszeitpunkt retrospektiv analysiert. Alle erhielten ein MRT mit Diffusions- und FLAIR-Sequenz innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn. Das mittlere Alter der Patienten betrug 66 Jahre, der mittlere NIH-Score bei Aufnahme betrug 8. Eine FLAIR-negative, aber diffusionspositive Läsion wird als „DWI/FLAIR mismatch“ bezeichnet, eine diffusions- und korrespondierende FLAIR-positive Läsion als „no DWI/FLAIR mismatch“. Bei 95 % der Patienten zeigte sich eine DWI-positive Läsion, bei 50 % eine korrespondierende FLAIR-positive Läsion. Ein DWI/FLAIR-Mismatch zeigte sich mit 62%iger Sensitivität und 78%iger Spezifität bei den Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn analysiert wurden.

Die Autoren schließen, dass Patienten mit einer akuten Läsion in der DWI-, aber nicht in der FLAIR-Sequenz sich meist im Zeitfenster für die Verabreichung der Thrombolyse befinden.

Relevanz für die Praxis

Ein DWI/FLAIR-Mismatch könnte bei Patienten mit unbekanntem Ereigniszeitpunkt als Surrogatmarker für die Zeit des Auftretens des Ereignisses eventuell in Zukunft herangezogen werden. Vorerst muss aber eine randomisierte kontrollierte Studie bei Patienten mit unklarem Ereigniszeitpunkt durchgeführt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind zumindest vielversprechend, sodass auch einige der Patienten mit einem unklaren Ereigniszeitpunkt einer Therapie mit systemischer Thrombolyse zugeführt werden könnten.

■ Effect of Caudal Epidural Steroid or Saline Injection in Chronic Lumbar Radiculopathy: Multicentre, Blinded, Randomised Controlled Trial

Iversen T, et al. *BMJ* 2011; 343: d5278.

Abstract

Objective: To assess the efficacy of caudal epidural steroid or saline injection in chronic lumbar radiculopathy in the short (6 weeks), intermediate (12 weeks), and long term (52 weeks).

Design: Multicentre, blinded, randomised controlled trial.

Setting: Outpatient multidisciplinary back clinics of five Norwegian hospitals.

Participants: Between October 2005 and February 2009, 461 patients assessed for inclusion (presenting with lumbar radiculopathy > 12 weeks). 328 patients excluded for cauda equina syndrome, severe paresis, severe pain, previous spinal injection or surgery, deformity, pregnancy, ongoing breast feeding, warfarin therapy, ongoing treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, body mass index > 30, poorly controlled psychiatric conditions with possible secondary gain, and severe comorbidity.

Interventions: Subcutaneous sham injections of 2 ml 0.9 % saline, caudal epidural injections of 30 ml 0.9 % saline, and caudal epidural injections of 40 mg triamcinolone acetate in 29 ml 0.9 % saline. Participants received two injections with a two week interval.

Main Outcome Measures: Primary: Oswestry disability index scores. Secondary: European quality of life measure, visual analogue scale scores for low back pain and for leg pain.

Results: Power calculations required the inclusion of 41 patients per group. We did not allocate 17 of 133 eligible patients because their symptoms improved before randomisation. All groups improved after the interventions, but we found no statistical or clinical differences between the groups over time. For the sham group (n = 40), estimated change in the Oswestry disability index from the adjusted baseline value was -4.7 (95 % confidence intervals -0.6 to -8.8) at 6 weeks, -11.4 (-6.3 to -14.5) at 12 weeks, and -14.3 (-10.0 to -18.7) at 52 weeks. For the epidural saline intervention group (n = 39) compared with the sham group, differences in primary outcome were -0.5 (-6.3 to 5.4) at 6 weeks, 1.4 (-4.5 to 7.2) at 12 weeks, and -1.9 (-8.0 to 4.3) at 52 weeks; for the epidural steroid group

(n = 37), corresponding differences were -2.9 (-8.7 to 3.0), 4.0 (-1.9 to 9.9), and 1.9 (-4.2 to 8.0). Analysis adjusted for duration of leg pain, back pain, and sick leave did not change this trend.

Conclusions: Caudal epidural steroid or saline injections are not recommended for chronic lumbar radiculopathy. Trial registration Current Controlled Trials ISRCTN No 12574253.

Chronische Rückenschmerzen und radikuläre Schmerzen sind sehr häufige Symptome bei neurologischen Patienten. Sie führen auch vermehrt zu frühzeitiger Pensionierung. Bei ca. der Hälfte der Patienten kommt es zu einer spontanen Besserung, aber bei bis zu 30 % bleibt die Symptomatik bestehen. Fraglich wirksam, aber seit Langem weit verbreitet ist epidural verabreichtes Kortison.

Die hier vorliegende, erste, multizentrische, randomisierte doppelblinde Studie zu diesem Thema analysierte 133 Patienten, welche in 3 Gruppen geteilt wurden: Die erste erhielt eine subkutane Scheininjektion von 2 ml Kochsalzlösung (n = 40), die zweite eine kaudale epidurale Injektion von Kochsalzlösung (n = 39) und die dritte Gruppe eine kaudale epidurale Kortison-Injektion (n = 37). Primärer Endpunkt war der Oswestry Disability Index Score, der sekundäre Endpunkt die European Quality of Life Measure und die VAS (visuelle Analog-Skala). Im Durchschnitt litten die Patienten bereits ca. 55 Wochen an Rückenschmerzen, am häufigsten an einer radikulären Schmerzausstrahlung L5/S1. Nach 6, 12 bzw. 52 Wochen zeigte sich kein Unterschied in den Endpunkten bei allen 3 Gruppen.

Relevanz für Praxis

Endlich gibt es zu dieser sehr umstrittenen, aber lange schon verbreiteten Therapie mit epiduralem Kortison bei chronisch lumboradikulären Schmerzen eine randomisierte kontrollierte Studie. Diese zeigt, dass diese Therapie in dieser Indikation nicht empfohlen werden kann. Der Spontanverlauf dieser Schmerzen dürfte also besser als erwartet sein.

Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Ferrari

Abt. f. Neurologie, KH der Barmherzigen Brüder

A-1020 Wien, Große Mohrengasse 9

E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Comparative Efficacy and Acceptability of Antimanic Drugs in Acute Mania: A Multiple-Treatments Meta-Analysis

Cipriani A, et al. *Lancet* 2011; 378: 1306–15

Abstract

Background: Conventional meta-analyses have shown inconsistent results for efficacy of pharmacological treatments for acute mania. We did a multiple-treatments meta-analysis, which accounted for both direct and indirect comparisons, to assess the effects of all antimanic drugs.

Methods: We systematically reviewed 68 randomised controlled trials (16,073 participants) from Jan 1, 1980, to Nov 25, 2010, which compared any of the following pharmacological drugs at therapeutic dose range for the treatment of acute mania in adults: aripiprazole, asenapine, carbamazepine, valproate, gabapentin, haloperidol, lamotrigine, lithium, olanzapine, quetiapine, risperidone, topiramate, and ziprasidone. The main outcomes were the mean change on mania rating scales and the number of patients who dropped out of the allocated treatment at 3 weeks. Analysis was done by intention to treat.

Findings: Haloperidol (standardised mean difference [SMD] -0.56 [95%-CI -0.69 to -0.43]), risperidone (-0.50 [-0.63 to -0.38]), olanzapine (-0.43 [-0.54 to -0.32]), lithium (-0.37 [-0.63 to -0.11]), quetiapine (-0.37 [-0.51 to -0.23]), aripiprazole (-0.37 [-0.51 to -0.23]), carbamazepine (-0.36 [-0.60 to -0.11]), asenapine (-0.30 [-0.53 to -0.07]), valproate (-0.20 [-0.37 to -0.04]), and ziprasidone (-0.20 [-0.37 to -0.03]) were significantly more effective than placebo, whereas gabapentin, lamotrigine, and topiramate were not. Haloperidol had the highest number of significant differences and was significantly more effective than lithium (SMD -0.19 [95%-CI -0.36 to -0.01]), quetiapine (-0.19 [-0.37 to 0.01]), aripiprazole (-0.19 [-0.36 to -0.02]), carbamazepine (-0.20 [-0.36 to -0.01]), asenapine (-0.26 [-0.52 to 0.01]), valproate (-0.36 [-0.56 to -0.15]), ziprasidone (-0.36 [-0.56 to -0.15]), lamotrigine (-0.48 [-0.77 to -0.19]), topiramate (-0.63 [-0.84 to -0.43]), and gabapentin (-0.88 [-1.40 to -0.36]). Risperidone and olanzapine had a very similar profile of comparative efficacy, being more effective than valproate, ziprasidone, lamotrigine, topiramate, and gabapentin. Olanzapine, risperidone, and quetiapine led to significantly fewer discontinuations than did lithium, lamotrigine, placebo, topiramate, and gabapentin.

Interpretation: Overall, antipsychotic drugs were significantly more effective than mood stabilisers. Risperidone, olanzapine, and haloperidol should be considered as among the best of the available options for the treatment of manic episodes. These results should be considered in the development of clinical practice guidelines.

Konventionelle Metaanalysen haben widersprüchliche Ergebnisse für die Wirksamkeit von pharmakologischen Behandlungen der akuten Manie erbracht. Die Autoren erstellten eine multiple Behandlungs-Metaanalyse, sowohl für direkte als auch indirekte Vergleiche, um die Auswirkungen aller antimanischen Substanzen zu bewerten.

Sie überprüften systematisch 68 randomisierte kontrollierte Studien (16.073 Teilnehmer) zwischen 1. Januar 1980 und 25. November 2010, die eine der folgenden pharmakologischen Substanzen im therapeutischen Dosisbereich für die Behandlung der akuten Manie bei Erwachsenen verglichen: Aripiprazol, Asenapin, Carbamazepin, Valproat, Gabapentin, Haloperidol, Lamotrigin, Lithium, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Topiramat und Ziprasidon. Die wichtigsten Ergebnisse waren die mittlere Veränderung an Manie-Rating-Skalen und die Anzahl der Patienten, die innerhalb von 3 Wochen aus der zugewiesenen Behandlung herausfielen (Drop-outs). Es wurde eine Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt.

Haloperidol (standardisierte mittlere Differenz [SMD] $-0,56$ [95 %-CI $-0,69$ bis $-0,43$]), Risperidon ($-0,50$ [$-0,63$ bis $-0,38$]), Olanzapin ($-0,43$ [$-0,54$ bis $-0,32$]), Lithium ($-0,37$ [$-0,63$ bis $-0,11$]), Quetiapin ($-0,37$ [$-0,51$ bis $-0,23$]), Aripiprazol ($-0,37$ [$-0,51$ bis $-0,23$]), Carbamazepin ($-0,36$ [$-0,60$ bis $-0,11$]), Asenapin ($-0,30$ [$-0,53$ bis $-0,07$]), Valproat ($-0,20$ [$-0,37$ bis $-0,04$]) und Ziprasidon ($-0,20$ [$-0,37$ bis $-0,03$]) waren signifikant wirksamer als Placebo, Gabapentin, Lamotrigin und Topiramat hingegen nicht. Haloperidol hatte die höchste Zahl an signifikanten Unterschieden und waren damit signifikant wirksamer als Lithium (SMD $-0,19$ [95 %-CI $-0,36$ bis $-0,01$]), Quetiapin ($-0,19$ [$-0,37$ bis $0,01$]), Aripiprazol ($-0,19$ [$-0,36$ bis $-0,02$]), Carbamazepin ($-0,20$ [$-0,36$ bis $-0,01$]), Asenapin ($-0,26$ [$-0,52$ bis $0,01$]), Valproat ($-0,36$ [$-0,56$ bis $-0,15$]), Ziprasidon ($-0,36$ [$-0,56$ bis $-0,15$]), Lamotrigin ($-0,48$ [$-0,77$ bis $-0,19$]), Topiramat ($-0,63$ [$-0,84$ bis $-0,43$]) und Gabapentin ($-0,88$ [$-1,40$ bis $-0,36$]). Risperidon und Olanzapin hatten ein sehr ähnliches Wirksamkeitsprofil, waren damit wirksamer als Valproat, Ziprasidon, Lamotrigin, Topiramat und Gabapentin. Olanzapin, Risperidon und Quetiapin führten zu signifikant weniger Therapieabbrüchen als Lithium, Lamotrigin, Placebo, Topiramat und Gabapentin.

Insgesamt waren die Antipsychotika signifikant wirksamer als die Stimmungsstabilisierer. Risperidon, Olanzapin und Haloperidol sollten als eine der besten der verfügbaren Optionen für die Behandlung von manischen Episoden in Betracht gezogen werden. Diese Ergebnisse sollten in der Entwicklung von klinischen Leitlinien berücksichtigt werden.

Relevanz für die Praxis

Cipriani et al. haben die Wirksamkeit verschiedener Substanzen bei akuter Manie mithilfe einer Metaanalyse aufgearbeitet und dabei die Literatur über 30 Jahre (1980–2010) einbezogen. In diese sind 68 randomisierte kontrollierte Studien ($n = 16.073$) eingeflossen. In der Metaanalyse, die in der renommierten Zeitschrift *Lancet* erschienen ist, zeigte sich die Überlegenheit der Antipsychotika bei akuter Manie gegenüber den Stimmungsstabilisierern. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diese Ergebnisse in Guidelines zur Therapie der akuten Manie einfließen sollten. Allerdings muss hier erwähnt werden, dass die Metaanalyse deutliche Schwächen aufweist [1], sodass aufgrund des Nebenwirkungsprofils eine

allgemeine Empfehlung für Haloperidol problematisch ist, der Einsatz von Antipsychotika der zweiten Generation jedoch bei der akuten Manie befürwortet werden kann.

Literatur:

1. Friedrich M, Kasper S. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Correspondence to *Lancet* (zur Veröffentlichung eingereicht).

Korrespondenzadresse:

Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner
Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie
Landeskrankenhaus Donauregion Tulln
A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10
E-Mail: martin.aigner@tulln.lknoe.at

Die Tür zum wahren Leben.

AEDON®

- ▶ Verbesserung der Lebensqualität¹
- ▶ Verlässliche Behandlung auch bei therapieresistenter Schizophrenie²
- ▶ Film- und Schmelztabletten für eine vereinfachte Anwendung

Schizophrenie
Manische Episoden
Phasenprophylaxe
bei bipolaren
Störungen*



AEDON®
Olanzapin
Den Alltag selbst bestimmen.

EMG-Seminar im Rahmen des Ausbildungscurriculums der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie

Hauptthema: EMG, Polyneuropathien

20.–21. April 2012

Neurologisches Rehabilitationszentrum Rosenhügel
A-1130 Wien, Rosenhügelstraße 192A

Organisation:

OA. Dr. Karl Hergovich
Univ.-Prof. Dr. Christoph Baumgartner
II. Neurologische Abteilung
KH Hietzing mit Neurologischem
Zentrum Rosenhügel

Information:

KH Hietzing mit NZ Rosenhügel
II. Neurologische Abteilung
Sekretariat (Frau Schneider)
Tel.: +43/1/88000-266
E-Mail: gabriele.schneider@wienkav.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 43:

Aedon 2,5 m-Filmtabletten, Aedon 5 mg-Filmtabletten, Aedon 10 mg-Filmtabletten, Aedon 15 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 2,5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: 40 mg Lactose-Monohydrat. 1 Filmtablette enthält 5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: 80 mg Lactose-Monohydrat. 1 Filmtablette enthält 10 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: 160 mg Lactose-Monohydrat. 1 Filmtablette enthält 15 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: 240 mg Lactose-Monohydrat. 1 Filmtablette enthält 20 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: 320 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** 2,5 mg, 5 mg, 10 mg: **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hydroxypropylcellulose, Talkum, Magnesiumstearat. **Tablettenfilm:** Opadry AMB White OY-B-28920 bestehend aus Lecithin (E 322), Polyvinylalkohol, Talkum, Xanthangummi (E 415), Titandioxid (E 171). 15 mg, 20 mg: **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hydroxypropylcellulose, Talkum, Magnesiumstearat. **Tablettenfilm:** Opadry AMB Grey 80W26503 bestehend aus Polyvinylalkohol, Lecithin (E 322), Talkum, Xanthangummi (E 415), Titandioxid (E 171). Opadry AMB Grey 80W26503 bestehend aus Polyvinylalkohol, Lecithin (E 322), Talkum, Xanthangummi (E 415), Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** **Erwachsene:** Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam. Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt. Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; ATC-Code: N05AH03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 10 und 30 Stück. **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!** Update: 12.2011

Aedon 5 mg-Schmelztabletten, Aedon 10 mg-Schmelztabletten, Aedon 15 mg-Schmelztabletten. Zusammensetzung: Jede Schmelztablette enthält 5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: 57,60 mg Lactose/Schmelztablette. Jede Schmelztablette enthält 10 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: 115,10 mg Lactose/Schmelztablette. Jede Schmelztablette enthält 15 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: 172,70 mg Lactose/Schmelztablette. **Sonstige Bestandteile:** Crospovidon (Typ A), Lactose-Monohydrat, Wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Hydroxypropylcellulose, Minzaroma bestehend aus: Minzöl, Terpenfreies Minzöl, Cineol, Menthol, Isomenthon, Methylacetat, Menthol, Talkum, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** **Erwachsene:** Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam. Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt. Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; ATC Code: N05A H03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 10 und 30 Stück. **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!** Update: 12.2011

Sammeln Sie Ihr elektronisches Archiv – Ausgabe für Ausgabe!

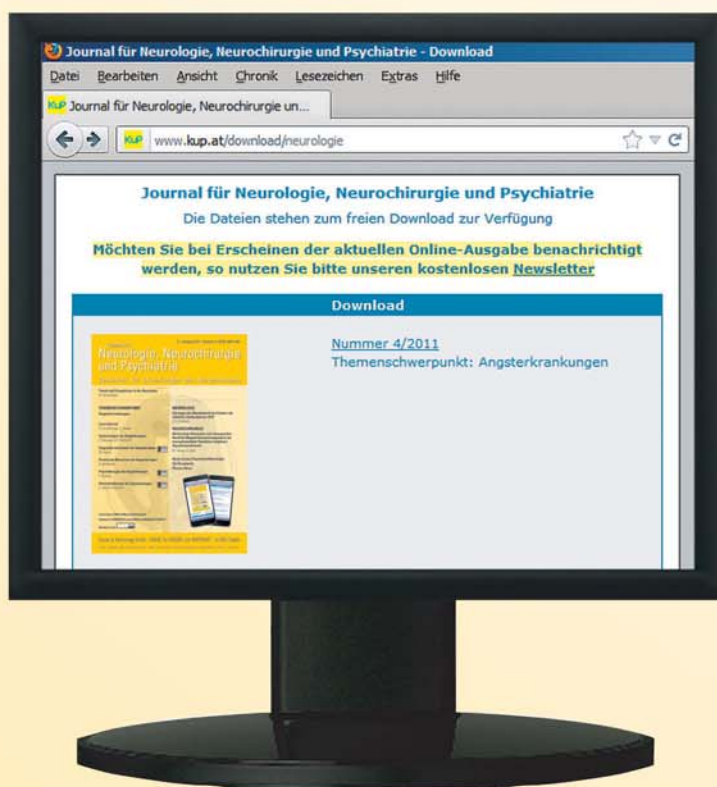
**Die komplette aktuelle Ausgabe in einer Datei
zum Download und Abspeichern.**

NEU

**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



**Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal**



**Erhältlich:
Krause & Pachernegg
Mozartgasse 10
A-3003 Gablitz
per Post**

**Erhältlich:
[www.kup.at/
download/neurologie](http://www.kup.at/download/neurologie)
(Passwort, Benutzername: neurologie)
per Download**

Wichtige Punkte für den Umgang mit dem neuen oralen Antikoagulans Rivaroxaban aus Sicht des Labormediziners: Nachweis und Interferenz mit gebräuchlichen Gerinnungstests*

W.-M. Halbmayer

für die Arbeitsgruppe „Neue orale Antikoagulanzen“ der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) und der Österreichischen Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen (ÖQUASTA)

■ Einleitung

Nach fast 70-jähriger Erfahrung mit oralen Antikoagulanzen vom Kumatintyp (Vitamin-K-Antagonisten) haben sich nach kurzem Intermezzo (2004–2006) des oralen Thrombin-Hemmers Ximelagatran nun neue orale Antikoagulanzen (NOAC) wie Dabigatran (direkter Thrombin-Hemmer) und einige direkte anti-Xa-Hemmer (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban etc.) in das medizinische Bewusstsein und zuletzt (November 2011) durch – v. a. Dabigatran betreffende – Artikel in der Boulevardpresse auch in den Fokus der Allgemeinheit gedrängt. Entwickelt, um ohne Routine-Labormonitoring und in oraler Darreichungsform für Therapie und Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), Insultprophylaxe bei Vorhofflimmern (VHF) und auch als Therapeutikum beim akuten Koronarsyndrom (ACS) Verwendung zu finden, wurden die NOAC zuerst in der Orthopädie nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen als Thromboseprophylaxe zugelassen, um nach ihrer Bewährung nun die neuen Indikationen mit größerer Verbreitung und längerer Verabreichungsdauer zu erobern [1].

Nach kurzer Diskussion zu Pro und Kontra des Labormonitorings [2–3] herrschte in Laborfachkreisen bald Konsens darüber, dass die fehlende Notwendigkeit eines permanenten Labormonitorings jedoch nicht die erforderliche Messbarkeit dieser neuen Substanzen in täglich vorkommenden, klinischen Situationen (Blutungsneigung, geplante diagnostische und therapeutische Eingriffe etc.) oder Notfallsituationen, wie Blutung, Notoperation oder Fibrinolysetherapie, bei Insult erspart. Auch Niereninsuffizienz oder interferierende Komedikationen können nun die Messbarkeit dieser neuen Substanzen, in deren Evaluierungsstudien praxistaugliche Testsysteme nicht – oder nicht systematisch – miteingebunden waren, erfordern. All das könnte auch in Analogie zu der Einführung der niedermolekularen Heparine in den 1990er-Jahren gesehen werden.

Auf der Suche nach geeigneten Nachweissystemen fielen bald die dosisabhängige Beeinflussung der üblichen Global-Gerinnungstests (v. a. PTZ/INR, aPTT) durch die neuen oralen NOAC auf, ohne dass sie jedoch als ausreichend standardisierbare Labortests für diesen Zweck herangezogen werden

konnten [4–7]. Gleichzeitig beschäftigten Patienten mit pathologischen Gerinnungswerten, hervorgerufen durch Einnahme von NOAC, bereits vor deren Zulassung für die verbreiteten Indikationen, wie VTE und VHF, die Speziallabors vieler Kliniken.

■ Interferenz mit Gerinnungstests („falsche Gerinnungswerte“)

Die Arbeitsgruppe „Neue orale Antikoagulanzen“ der ÖGLMKC und ÖQUASTA untersuchte die artifizielle Beeinflussung von gebräuchlichen Gerinnungstests im klinischen Bereich mit den ersten CE-gekennzeichneten Kalibratorplasmen für Rivaroxaban (standardisierte lyophilisierte Plasmen mit definierten Konzentrationen an Rivaroxaban; Hyphen Biomed, Neuville sur Oise, Frankreich), die uns dankenswerterweise noch vor deren Verfügbarkeit am Markt durch CoaChrom Diagnostica, Wien, zu Verfügung gestellt worden waren. Je 5 Plasmen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Rivaroxaban von 0,0–0,48 µg/ml wurden an 6 spezialisierte Gerinnungslaboratorien großer österreichischer Krankenhäuser (von Ost nach West: Medizinische Universität Wien; Krankenhaus Hietzing, Wien; Landeskrankenhaus St. Pölten; AKH Linz; Klinikum Wels-Grieskirchen und Medizinische Universität Innsbruck) versendet und mit den jeweils routinemäßig verwendeten Gerinnungstests auf Interferenz geprüft.

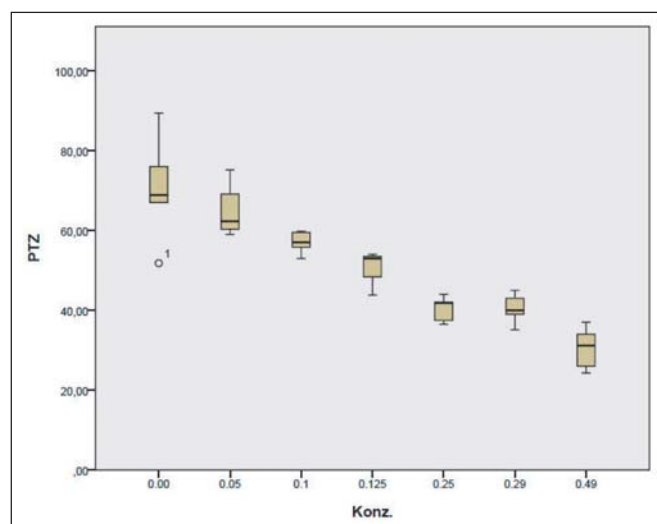


Abbildung 1: Verhalten der Prothrombinzeit (PTZ, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

* Nachdruck aus J Kardiologie 2012; 19 (1–2): 27–32.

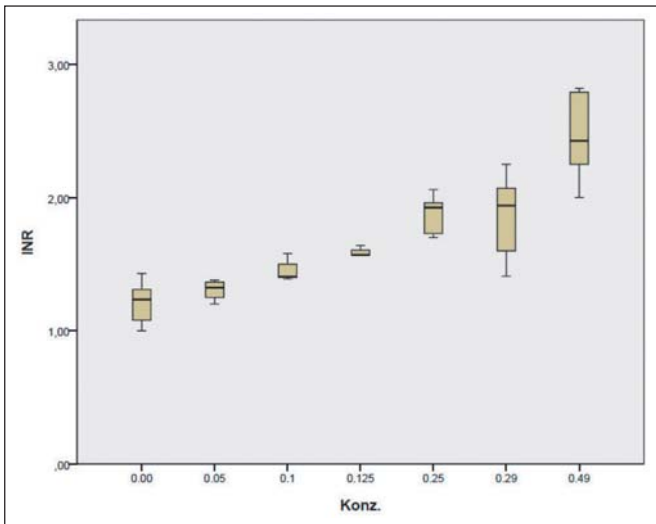


Abbildung 2: Verhalten der INR bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

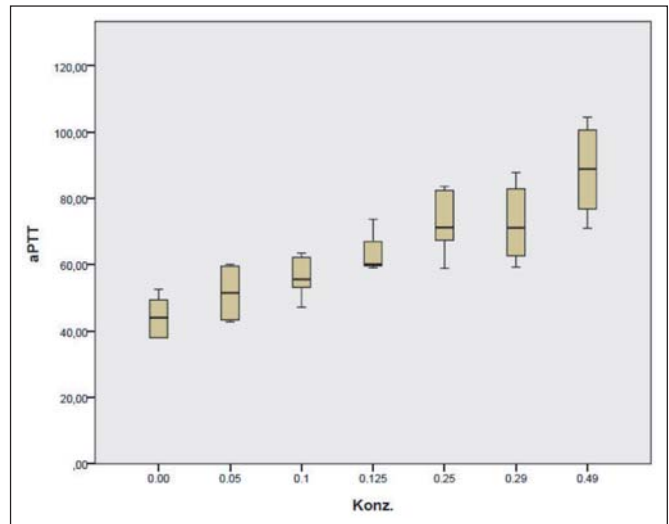


Abbildung 3: Verhalten der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT, sek.) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

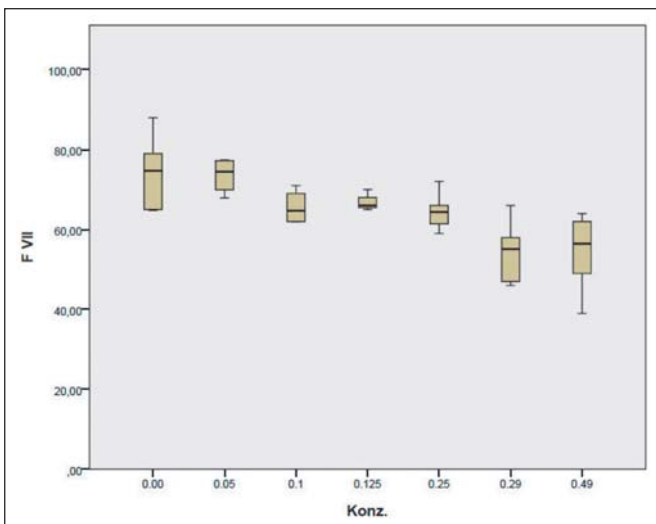


Abbildung 4: Verhalten der Faktor-VII-Gerinnungsaktivität (FVII, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

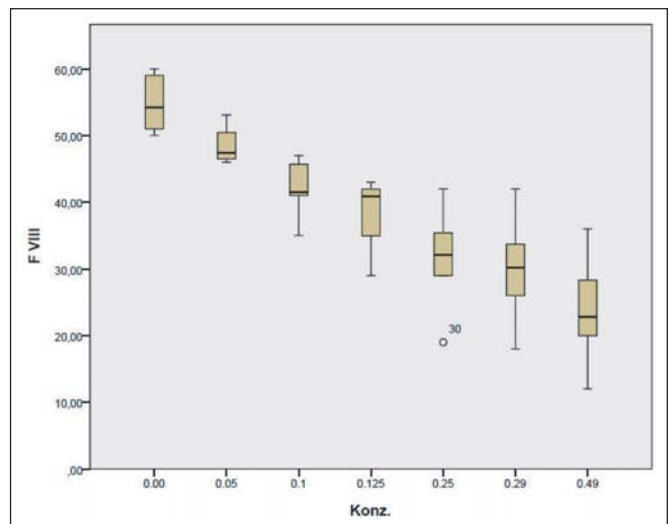


Abbildung 5: Verhalten der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität (FVIII, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

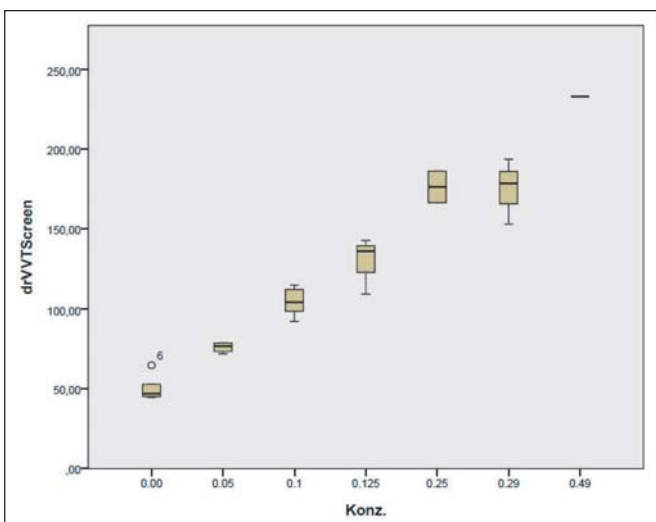


Abbildung 6: Verhalten des Lupus-Antikoagulans-Suchtests (dRVVT-Screen, sek.) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

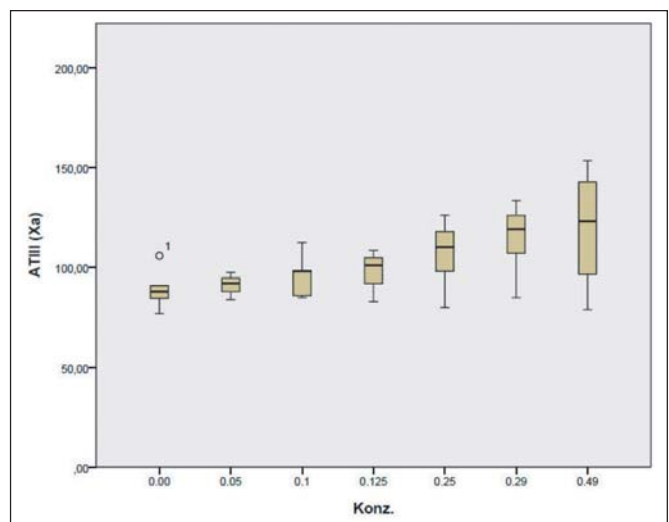


Abbildung 7: Verhalten der Antithrombin-Aktivität (im amidolytischen Test über anti-Xa gemessen, AT-III, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

Das im Plasma enthaltene Rivaroxaban führte zu einer Verlängerung aller Gerinnungszeiten von PTZ- und aPTT-abhängigen Testsystemen: PTZ/INR (Abb. 1, 2), aPTT (Abb. 3), exogene Gerinnungsfaktoren II, V, VII (Abb. 4), X, endogene Gerinnungsfaktoren VIII (Abb. 5), IX, XI, XII, Lupus-Antikoagulantientest mittels dRVVT (Abb. 6), Protein-S-Aktivität, sowie dem anti-Xa-Heparinnachweis und dem Antithrombinnachweis auf anti-Xa-Basis (Abb. 7). Keine wesentliche Beeinflussung zeigten die kolorimetrische Faktor-XIII-Bestimmung, die chromogene Bestimmungen von Protein C, Plasminogen oder immunologische Bestimmungen, wie Von-Willebrand-Faktor u. ä.

Das bedeutet, dass bei höheren Rivaroxaban-Spiegeln wie z. B. bei einer Blutabnahme 2–4 Stunden nach oraler Einnahme (Spitzenspiegel) mit starken Veränderungen von v. a. koagulometrischen Gerinnungstests zu rechnen ist, die als pathologische Prozesse, z. B. Verbrauchskoagulopathie oder Hepatopathie, fehlinterpretiert werden könnten, da sie eine In-vitro-Beeinflussung der Gerinnungstests durch das im Plasma enthaltene Rivaroxaban darstellen, ohne jedoch den wahren Gerinnungszustand des Patienten widerzuspiegeln. Ähnlich verhält sich auch Dabigatran durch Hemmung von Thrombin-abhängigen Gerinnungstests. Dabigatran beeinflusst zusätzlich noch Analysen, wie z. B. die gerinnungstechnische Bestimmung der APC-Resistenz, eine gebräuchliche Bestimmungsmethode des Gerinnungsfaktors XIII, der für die Wundheilung von Bedeutung ist, oder auch die für Blutungsgeschehen wichtige Fibrinogenbestimmung nach Clauss. Eine Auflistung dieser Beeinflussungen ist seit Oktober 2010 auf den Homepages der ÖGLMKC und ÖQUASTA unter

http://oequasta.at/download/publikationen/neueAkStatement_juni2011.pdf

bzw.

<http://www.oeglmkc.at/oak/index.html>

zu finden.

■ Praxistaugliche, für die Befunderstellung zugelassene Nachweismethoden von Dabigatran oder Rivaroxaban im Plasma

Nachdem anfänglich verschiedene Gerinnungstests auf ihre Eignung für den quantitativen Nachweis der NOAC erprobt wurden [4, 6], kristallisierten sich vorerst (Stand November 2011) 2 Testsysteme für die neuen Substanzen heraus, die schließlich in Österreich CE-gekennzeichnet zugelassen wurden. Für den direkten Thrombinhemmer Dabigatran, ein von der Thrombinzeit abgeleiteter Test (Hemoclot Thrombin Inhibitor Test, CoaChrom Diagnostica, Wien) und eine amidolytische (nicht-koagulometrische) Variante (Biophen DTI, CoaChrom Diagnostica, Wien), die mit CE-zertifizierten Eich- und Kontrollplasmen (Dabigatran Calibrator/Control Plasma, Hyphen BioMed, Neuville sur Oise, Frankreich) zur qualitätsgesicherten quantitativen Dabigatran-Messung (in µg/ml oder µg/l) herangezogen werden können. Der gerinnungstechnische Test wird zudem auch vom Hersteller des

Medikamentes in seinen Anwendungsinformationsschriften „Pradaxa Ratgeber für Ärzte“ angeführt.

Für den direkten Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban gibt es bis dato (Stand November 2011) 2 chromogene anti-Xa-Tests (Biophen DiXa-I, Hyphen BioMed, Neuville sur Oise, Frankreich, über CoaChrom, Wien und Technochrom anti-Xa, Technoclone, Wien), wie sie auch für den Nachweis von unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin Verwendung finden, nun aber mit der Substanz Rivaroxaban als CE-gekennzeichnetem Kalibrator (Rivaroxaban Calibrator Plasma, Hyphen Biomed, Neuville sur Oise, Frankreich über Coachrom Diagnostica, Wien, bzw. Technoview Rivaroxaban Calibrators and Controls, Technoclone, Wien) geeicht werden können, womit auch der Rivaroxaban-Spiegel im Plasma quantitativ (Angabe in µg/ml oder µg/l) gemessen werden kann. Der Biophen-Direkte-Xa-Inhibitoren- (DiXa-I-) Test ist zudem noch Heparin-unempfindlich, würde also in einer etwaigen Bridging-Situation Heparin nicht fälschlicherweise miterfassen.

Für 2012 wird jedoch eine Vielzahl von CE-zertifizierten Testsystemen verschiedener Hersteller für die Messung von NOAC erwartet.

■ Zu erwartende Spitzen- oder Talspiegelwerte der neuen oralen Antikoagulantien und Deutung bezüglich einer Blutungsneigung

In dem „Pradaxa Ratgeber für Ärzte“ zur Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern und dem „Ratgeber für Ärzte zur Verordnung von Pradaxa (Dabigatranetexilat) zur Primärprävention von VTE nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz“ gibt der Hersteller von Dabigatran auch Hinweise zu den zu erwartenden Spitzenspiegeln im Plasma und verweist auf eine Publikation [8], in der 2 Stunden nach Ersteinnahme von 100 mg oder 200 mg Dabigatranetexilat Spitzenspiegel von 128 bzw. 199 µg/l (= ng/ml) und im „steady-state“ 191 bzw. 359 µg/l im Plasma von gesunden Männern gemessen wurden.

Laut Hersteller von Dabigatran (Boehringer-Ingelheim) weisen Hemoclot-Werte > 67 µg/l (oder ng/ml) bei Blutabnahme in Talspiegel, d. h. vor der Einnahme der nächsten Tagesdosis von 220 mg Dabigatranetexilat (Orthopädie) auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hin. Bei der Einnahme von 2× 150 mg Pradaxa (Vorhofflimmern) sind Talspiegel (Blutabnahme vor nächster Einnahme) > 200 µg/l (bzw. ng/ml) lt. Hersteller ein Hinweis für erhöhtes Blutungsrisiko.

Für Rivaroxaban zeigten chromatographische und massenspektrometrische Untersuchungen bei orthopädischen Patienten nach Hüftendoprothese [9, 10] nach 1× täglicher Einnahme von 10 mg bzw. 20 mg Rivaroxaban Spitzenspiegel von 91,4–195,5 µg/l bzw. 159,6–359,8 µg/l und Talspiegel von 1,3–37,6 µg/l bzw. 4,3–95,7 µg/l. Wurde die Gesamttagesdosis von 10 und 20 mg auf 2 Gaben pro Tag verteilt, erzielte man 45,8–105,4 µg/l bzw. 102,7–218,2 µg/l als Spitzenspiegel und 4,2–39,2 µg/l bzw. 7,9–99,7 µg/l als Talspiegel [11]. Erfahrungen zu Spitzen- oder Talspiegel in Relation zu einer

etwaigen Blutungsneigung oder Empfehlungen zu Referenzbereichen von Spitzen- oder Talspiegelmessungen mit den chromogenen, praxistauglichen direkten anti-Xa-Tests sind bis dato nicht bekannt.

Bei Apixaban wurden in einer Nebenuntersuchung der APPRAISE-1-Studie [12] Apixaban-Konzentrationen im Plasma von 1691 Patienten mit Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie sowie mit einem anti-Xa-Heparin-Test (Rotachrom, Diagnostica Stago) gemessen und die Werte unter Studienbedingungen anhand einer Apixaban-Eichkurve sowie an einem Heparin-Kalibrator gemessen und ein nicht näher zeitlich definierter Apixaban-Spiegel von 2,0–2,5 anti-Xa IU (niedermolekulares Heparin)/ml Plasma als mögliches Ziel für die VTE-Prophylaxe vermutet [13]. Dieser Test ist für Apixaban jedoch noch nicht CE-zertifiziert, die Messung in Einheiten einer anderen Wirksubstanz (Heparin) als Surrogat ist nur für Studienzwecke, jedoch nicht für eine Befunderstellung geeignet.

■ Empfehlungen für den Umgang mit Gerinnungsanalytik/Labor bei NOAC

- Ein generelles therapiebegleitendes Gerinnungsmonitoring ist bei NOAC nicht erforderlich.
- In Analogie zu den niedermolekularen Heparinen können aber spezielle klinische Situationen (Notfall, Blutung, dringender Eingriff, unklare Compliance etc.) eine orientierende Gerinnungsuntersuchung oder eine Wirkspiegelbestimmung erforderlich machen.
- NOAC interferieren dosis- und zeitabhängig mit vielen Gerinnungstests und können pathologische Gerinnungswerte vortäuschen.
- Bei der Anforderung von Gerinnungsanalytik ist die Weitergabe der Information über eine etwaige Antikoagulationstherapie (Substanz, Dosis) verpflichtend.
- Bei bekannter Antikoagulationstherapie sind dem Labor der Zeitpunkt der letzten Einnahme/Verabreichung und der Zeitpunkt der Blutabnahme mitzuteilen.
- Wenn das Ausmaß der Antikoagulation oder die mögliche Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion untersucht werden soll, ist der Spitzenspiegel (Blutabnahme [BA] ca. 2 Std. nach Einnahme) dem Talspiegel (BA vor nächster Einnahme) vorzuziehen.
- Für Information zu einer etwaigen Blutungsneigung z. B. präoperativ bei elektivem Eingriff ist die Talspiegel-Bestimmung (BA vor nächster Gabe bzw. nach entsprechendem Pausieren der Medikation) dem Spitzenspiegel vorzuziehen (auch für die Bestimmung von Globalgerinnungsparametern oder Gerinnungsfaktoren gültig).
- Für den direkten Thrombinhemmer Dabigatran wird derzeit (Stand November 2011, Österreich) der CE-zertifizierte Hemoclot-Test empfohlen.
- Normale Ergebnisse für Thrombinzeit und APTT bei einer Blutabnahme nach Absetzen von Dabigatran können eine durch erhöhten Dabigatran-Spiegel verursachte Blutungsneigung weitgehend ausschließen. Umgekehrt lassen verlängerte Thrombinzeit und verlängerte APTT keinen verlässlichen Rückschluss auf Qualität oder Quantität eines NOAC zu.

- Für Faktor-Xa-Hemmer wie Xarelto werden dzt. (Stand November 2011, Österreich) CE-zertifizierte, amidolytische, anti-Xa-Tests empfohlen. Normale Globalgerinnungstests im Talspiegel lassen keinen verlässlichen Ausschluss des Vorliegens eines Faktor-Xa-Hemmers zu. Im Notfall oder bei Nicht-Verfügbarkeit eines spezifischen Tests für direkte orale Faktor-Xa-Hemmer kann ein für Heparin CE-zugelassener, amidolytischer anti-Xa-Test (bei Ausschluss einer Heparin-Medikation) einen Hinweis auf das Vorliegen eines direkten oralen Faktor-Xa-Hemmers geben.
- Die Abklärung der Nierenfunktion, der Leberfunktion und der Thrombozytenzahl vor Beginn der Antikoagulation mit NOAC scheint sinnvoll und wird bei betagten Patienten sogar empfohlen.

■ Interessenkonflikt

W.-M. Halbmayer erhält ein Autorenhonorar von der Firma Bayer Austria GmbH und war auf Honorarbasis in einer Expertengruppe beratend für die Firma Boehringer-Ingelheim tätig.

Arbeitsgruppe „Neue orale Antikoagulantien“ der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) und der Österreichischen Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen (ÖQUASTA):

- Walter-Michael Halbmayer, Institut für Labormedizin, KH Hietzing-Rosenhügel, Wien
- Peter Quehenberger, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
- Alexander Christian Haushofer, Zentrallabor, Landeskrankenhaus St. Pölten
- Josef Tomasits, Zentrallabor, Allgemeines Krankenhaus Linz
- Gerold Aspöck, Institut für Labormedizin I, Klinikum Wels-Grieskirchen
- Andrea Griesmacher, Günter Weigel, Lorin Loacker und Mirjam Schnapka-Köpf, Zentralinstitut für Med. u. Chem. Labordiagnostik, Landeskrankenhaus und Medizinische Universität Innsbruck

Literatur:

1. Harbrecht U. Old and new anticoagulants. *Hämostaseologie* 2011; 31: 21–7.
2. Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 621–6.
3. Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 627–30.
4. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 761–72.
5. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 133–9.
6. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: Their suitability and limitations. *Thromb Res* 2010; 32: 673–9.
7. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherer A, et al. Rivaroxaban: quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests. *Thromb Res* 2011 [Epub ahead of print].
8. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292–303.
9. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembo-

lism after total hip replacement. Circulation 2006; 4: 121–8.

10. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, Rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation 2006; 114: 2374–81.

11. Mueck W, Borris LC, Dahl OE, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. Thromb Haemost 2008; 100: 453–61.

12. APPRAISE Steering Committee and Investigators; Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. Circulation 2009; 119: 2877–85.

13. Becker RC, Yang H, Barret Y, et al. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban – an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. J Thromb Thrombolysis 2011; 32: 183–7.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Walter-Michael Halbmayer

Institut für Labormedizin mit Serologie und Infektionsdiagnostik, mit Ambulanz

Krankenhaus Hietzing

A-1130 Wien

Wolkersbergenstraße 1

E-Mail: walter-michael.halbmayer@wienkav.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 11:

Xarelto 10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 10 mg Rivaroxaban. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Macrogol (3350), Titanoxid (E171), Eisen(III)oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AX06 **Anwendungsgebiete:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Rivaroxaban oder einen der sonstigen Bestandteile, klinisch relevante akute Blutungen, Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind, Schwangerschaft und Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Die Anwendung von Rivaroxaban wird *nicht empfohlen* bei Patienten: – die zeitgleich eine systemische Behandlung mit starken gleichzeitig CYP3A4 als auch P-gp Inhibitoren, z.B. Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol u. Posaconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren erhalten, – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), und, da keine Daten vorliegen, bei Patienten: – unter 18 Jahren, – die sich einer Operation nach einer Hüftfraktur unterziehen. *Die folgenden Patientengruppen weisen ein erhöhtes Blutungsrisiko auf u. müssen daher von Beginn der Behandlung an sorgfältig beobachtet werden:* Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min), Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min), die gleichzeitig andere Arzneimittel erhalten, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen können, zirrhotische Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh B), falls diese nicht in Verbindung mit einer Koagulopathie auftritt; Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel (wie nicht steroidale Entzündungshemmer (NSAR), Acetylsalicylsäure, Thrombozytenaggregationshemmer, andere Antikoagulantien) erhalten; bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung erwogen werden. Patienten mit angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörungen, nicht eingestellter, schwerer arterieller Hypertonie, aktiven ulzerativen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, kürzlich aufgetretenen Ulcera im Gastrointestinaltrakt, vaskulärer Retinopathie, kürzlich erlittenen intrakraniellen oder intrazerebralen Blutungen, intraspinalen oder intrazerebralen Gefäßanomalien, kürzlich durchgeführten Operationen am Gehirn, Rückenmark oder Auge. *Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei:* Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) oder den moderaten CYP3A4-Hemmer Fluconazol erhalten. Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie (Spinal/Epiduralanästhesie) oder Spinal/Epiduralpunktion. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Postoperative Blutungen (einschl. postoperativer Anämie u. Wundblutungen), Übelkeit, Fieber, periphere Ödeme, Anstieg der GGT, Transaminasenanstieg (einschl. erhöhte ALT u. AST). Gelegentlich: Anämie (einschl. entspr. Laborparameter), Thrombozythämie (einschl. erhöhter Thrombozytenzahl), Schwindel, Kopfschmerzen, Tachykardie, Hämatome (einschl. seltener Fälle von Muskelblutungen), gastrointestinale Blutungen (einschl. Zahnfleisch- u. Rektalblutungen, Blutbrechen), Blutungen im Urogenitaltrakt, Hypotonie (einschl. Blutdruckabfall, behandlungsbedingter Hypotonie), Nasenbluten, Verstopfung, Durchfall, abdominale u. gastrointestinale Schmerzen (einschl. Oberbauchschmerzen, Magenbeschwerden), Dyspepsie (einschl. epigastrische Beschwerden), trockener Mund, Erbrechen, Pruritus (einschl. seltener Fälle von generalisiertem Pruritus), Hautrötung, Bluteruss, Schmerzen in den Extremitäten, Einschränkung der Nierenfunktion (einschl. Kreatinin- u. Harnstoff-Anstieg im Blut), lokale Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (einschl. Müdigkeit, Asthenie), Anstieg von: Lipase, Amylase, Bilirubin im Blut, LDH u. alkalischer Phosphatase; Wundsekretion. Seltener: Allergische Dermatitis, Synkope (einschl. Bewusstlosigkeit), Leberfunktionsstörung, Urtikaria (einschl. seltener Fälle von generalisierter Urtikaria), Unwohlsein (inkl. Unpäßlichkeit), Anstieg von konjugiertem Bilirubin (mit oder ohne gleichzeitigem ALT Anstieg). *Häufigkeit nicht bekannt:* Überempfindlichkeitsreaktionen, Blutungen in ein kritisches Organ (z.B. Gehirn), Blutungen der Nebenniere, Blutungen der Bindehaut, Hämoptys, Bildung eines Aneurysma spurium nach perkutaner Intervention, Gelbsucht, Kompartmentsyndrom als Folge von Blutungen, Nierenversagen/akutes Nierenversagen als Folge einer Hypoperfusion ausgelöst durch eine Blutung. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Juli 2011.

IMPRESSUM

Editor für

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

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

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

Medieninhaber, Herausgeber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

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

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

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

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

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Bezug: Jahresabonnement EUR 36,- bei mind. 4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und 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 benutzt werden dürfen.

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

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

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

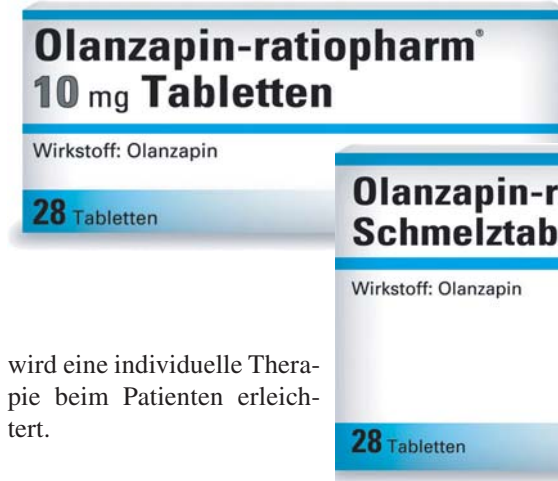
Olanzapin ratiopharm®: Vielfältige Dosierungs- und Anwendungsmöglichkeiten

ratiopharm verfügt über ein umfassendes Portfolio im Fachbereich Neurologie und Psychiatrie. Mit 1. Februar 2012 wurde dieses durch das Antipsychotikum Olanzapin ratiopharm® erweitert.

Olanzapin ratiopharm® ist therapeutisch gleichwertig zum Erstpräparat Zyprexa und indiziert bei Schizophrenie, manischen Episoden sowie zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen. Für die Therapie stehen sowohl Tabletten als auch Schmelztabletten in folgenden Stärken zur Verfügung:

- Tabletten: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg
- Schmelztabletten: 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg

Durch die vielfältigen Dosierungs- und Anwendungsmöglichkeiten, die sich (fast) an zwei Händen abzählen lassen,



wird eine individuelle Therapie beim Patienten erleichtert.

Die komplette Palette von Olanzapin ratiopharm® ist in der Grünen Box frei verschreibbar und bietet gegenüber dem Erstpräparat eine enorme Kostenersparnis* von bis zu € 118,35/Packung.

* Basis für Preisvergleich: Krankenkassenpreise laut Warenverzeichnis I vom Februar 2012; Zyprexa-Filmtabletten 15 mg OP 28 (€ 195,15) vs. Olanzapin ratiopharm Tabletten 15 mg OP 28 (€ 76,80).



Weitere Informationen:

ratiopharm Arzneimittel
Vertriebs GmbH

Michaela Leithner, MA

A-1140 Wien

Albert-Schweitzer-Gasse 3

E-Mail: mleithner@ratiopharm.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Olanzapin-ratiopharm 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg Tabletten. Zusammensetzung: Olanzapin-ratiopharm 2,5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 2,5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Lactose 40,44 mg. Olanzapin-ratiopharm 5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Lactose 80,87 mg. Olanzapin-ratiopharm 7,5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 7,5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Lactose 121,31 mg. Olanzapin-ratiopharm 10 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Lactose 161,74 mg. Olanzapin-ratiopharm 15 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 15 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Lactose 242,62 mg. Olanzapin-ratiopharm 20 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 20 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Lactose 323,49 mg. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam. Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt. Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine und Thiazepine. ATC-Code: N05AH03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Cellulose (bestehend aus Lactose-Monohydrat und Cellulosepulver), Vorverkleisterte Stärke (Mais), Maisstärke, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Blisterpackungen aus Aluminium und beschichteter OPA/Al/PVC-Folie. 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 56, 60, 70 und 98 Tabletten. Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: 7 und 28 Stück. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer Gasse 3, A-1140 Wien, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 05/2011. **Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Olanzapin-ratiopharm 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg Schmelztabletten. Zusammensetzung: Olanzapin-ratiopharm 5 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Aspartam 0,5 mg. Olanzapin-ratiopharm 7,5 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 7,5 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Aspartam 0,75 mg. Olanzapin-ratiopharm 10 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 10 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Aspartam 1 mg. Olanzapin-ratiopharm 15 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 15 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Aspartam 1,5 mg. Olanzapin-ratiopharm 20 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 20 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: Aspartam 2 mg. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam. Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt. Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine und Thiazepine. ATC-Code: N05AH03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert, LH-21), Aspartam, Calciumsilicat, Magnesiumstearat. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Blisterpackungen bestehend aus kalt geformter OPA/Al/PVC-Folie und mit Hitze versiegelter Aluminiumfolie. 7, 10, 14, 28, 30, 35, 56, 60, 70 und 98 Schmelztabletten. Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: 7 und 28 Stück. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer Gasse 3, A-1140 Wien, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 05/2011. **Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Preceptorship in der Villa Metabolica zum Thema Diagnose und Differenzialdiagnose von Morbus Niemann-Pick Typ C

Mainz, 11.–12. Oktober 2011

„Ein Bild sagt mehr als tausend Worte“ – so oder so ähnlich kann das Motto des Preceptorships im Oktober 2011 gelaute haben. **Dr. Eugen Mengel** hatte mit Unterstützung von Actelion zu dieser Art der Fortbildung in die Villa Metabolica zum Thema Diagnose und Differenzialdiagnose von Morbus Niemann-Pick Typ C eingeladen.

Morbus Niemann-Pick Typ C (NP-C) ist eine sehr seltene, vererbte Erkrankung, die auf einer pathologischen Überladung von Nervenzellen mit bestimmten Lipiden (Glykosphingolipiden) infolge eines gestörten Lipidtransportes in der Zelle beruht. Cholesterin, das aus dem Kreislauf in die Zelle aufgenommen wird, kann in den vielen Organen sowie im Zentralnervensystem nicht auf normalem Wege zeitgerecht verarbeitet werden. Lipide reichern sich in toxischen Mengen an, wodurch es zu strukturellen und funktionellen Schäden an Zellen und Geweben kommt.

Die Häufigkeit des NP-C wird auf etwa eine Erkrankung pro 150.000 Neugeborene geschätzt.

Die Villa Metabolica (die Arbeitsgemeinschaft für Lysosomale Speicherkrankheiten an der Universitäts-Kinderklinik Mainz) stellt ein international anerkanntes Zentrum zur Diagnostik, Behandlung und Erforschung lysosomaler Speicherkrankheiten dar. In den vergangenen Jahren konnte hier ein großes Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Krankheitsbildern rekrutiert werden. Schwerpunkte sind Mukopolysaccharidosen, M. Fabry, M. Gaucher und M. Niemann-Pick. Die enzymatische Diagnose erfolgt am Biochemischen Labor der Kinderklinik. Da es



V. l. n. r.: Dr. Nagy-Roland Badawi (LKH Amstetten-Mauer), Dr. Christoph Bert (Actelion Freiburg), Dr. Jochen Reuss (LKH Amstetten-Mauer), Dr. Yasmina Amraoui (Villa Metabolica), Prof. Dr. M. Beck (Villa Metabolica), Dr. Jörg Reinke (Villa Metabolica), Dr. Thomas Post (Universitätsklinik Innsbruck), Dr. Eugen Mengel (Villa Metabolica), DI Heimo Pernt (Actelion Wien).

sich bei den lysosomalen Speicherkrankheiten um komplexe Erkrankungen handelt, erfolgt eine enge Zusammenarbeit nicht nur mit anderen Abteilungen der Kinderklinik sondern auch mit anderen Kliniken der Universität Mainz und internationalen Einrichtungen in Europa, USA, Australien und Brasilien. Hauptaufgabe des Zentrums ist neben der ambulanten Betreuung der Patienten die Durchführung klinischer Studien zur Entwicklung neuer Medikamente. Das Studienzentrum der Villa Metabolica arbeitet nach den höchsten internationalen Standards. Dies wurde bei einer Inspektion durch die US-Zulassungsbehörde FDA bestätigt.

Den Erfolg der Villa Metabolica schreibt ihr Leiter **Prof. Dr. Beck** auch den aktiven Fortbildungsbemühungen in Kliniken im gesamten Bundesgebiet zu, die so zu einer besseren Diagnose dieser seltenen Erkrankungen wie Niemann-Pick Typ C (NP-C) führen.

Die Teilnehmer aus Österreich konnten sich vom hohen wissenschaftlichen Stand der Vorträge persönlich überzeugen und von den Erfahrungen der Villa Metabolica profitieren. Besonders ein-

drücklich waren die nachweislich erzielten Therapieerfolge durch die Behandlung von NP-C mit Miglustat (Zavesca®). Diese Therapieerfolge sind in frühen Stadien der Erkrankung sehr eindrucksvoll, gerade deshalb ist die rechtzeitige Erkennung so wichtig. Damit schließt sich der Kreis, warum Fortbildung einen so hohen Stellenwert in der Therapie hat.

Bei der Kontrolluntersuchung von NP-C-Patienten konnte sich das österreichische Team auch vom Gesamterscheinungsbild von NP-C-Patienten anhand ihrer neurologisch-klinischen Symptome ein eindruckliches Bild machen.

Dieses Preceptorship ist von allen Teilnehmern als sehr erfolgreich wahrgenommen worden, Folgeveranstaltungen sind bereits in Planung.

Weitere Informationen:

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Mag. Renate Pachatz-Schwarz
A-1220 Wien
Leonard-Bernstein-Straße 10
E-Mail:
renate.pachatz-schwarz@actelion.com

006/02 2012

Ropinirol Sandoz®: Das neue 1x1 bei Morbus Parkinson – 1 Tablette 1x täglich

Ropinirol ist ein erfolgreicher und seit Jahren bewährter Wirkstoff zur Therapie des Morbus Parkinson. Nun gibt es Ropinirol auch in der bekannten Qualität von Sandoz. Diese neue generische Retardformulierung ist deutlich preiswerter als das Präparat des Erstanbieters und seit 1. Februar 2012 aus der Grünen Box verschreibbar.

Moderne Dopaminagonisten gelten heute als Therapeutika der ersten Wahl zur symptomatischen Behandlung des M. Parkinson. Diese chronisch-progrediente degenerative Erkrankung des extrapyramidal-motorischen Systems ist in erster Linie mit einem Mangel an Dopamin assoziiert, der letztlich zu den typischen Leitsymptomen Rigor, Tremor und Akinese führt. Dopaminerge Substanzen wie Dopaminagonisten oder Levodopa nehmen daher in der Behandlung des M. Parkinson eine zentrale Stellung ein.

Bewährte Substanz

Die Wirksamkeit des nicht-ergolinen Dopaminagonisten Ropinirol in der Frühphase des M. Parkinson konnte in zahlreichen Studien dokumentiert werden [1]. Auch das Sicherheitsprofil ist aufgrund der zulassungsrelevanten Studien und jahrelangen Erfahrungen im klinischen Alltag bekannt. Im Gegensatz zu Levodopa sind moderne Dopaminagonisten wie Ropinirol mit einem wesentlich geringeren Risiko für Fluktuationen und motorische Komplikationen wie Dyskinesien assoziiert. Durch eine initiale Monotherapie mit Ropinirol in der Frühphase des M. Parkinson kann der Einsatz von Levodopa hinausgezögert werden.

Ropinirol wird seit vielen Jahren erfolgreich in der Therapie des M. Parkinson eingesetzt. In den vergangenen Jahren hat sich vor allem die Verabreichung von Ropinirol in Form von Retardtabletten zunehmend durchgesetzt. Die



Vorteile liegen auf der Hand: Zum einen ist die 1x tägliche Therapie patientenfreundlich und fördert die Compliance, zum anderen geben Retardtabletten den Wirkstoff kontinuierlich ab, sodass größere Schwankungen des Wirkspiegels vermieden werden können.

Ropinirol Sandoz®

Mit Ropinirol Sandoz® steht nun ein Ropinirol-Generikum in retardierter Form zur Verfügung, das von den Krankenkassen problemlos erstattet wird, da es in der Grünen Box des Erstattungskodex gelistet ist. Im Vergleich zum Erstanbieter ist Ropinirol Sandoz® bis zu 54 % günstiger [2]. Zudem enthält jede Packung Ropinirol Sandoz® 30 Tabletten, jene des Erstanbieters nur 28 [3]. Ropinirol Sandoz® ist in den Wirkstärken 2 mg, 4 mg und 8 mg erhältlich: Die 2-mg-Dosierung wird in der ersten Woche zur Aufтитrierung verwendet, die 4-mg-Dosierung sollte ab der zweiten Behandlungswoche eingesetzt werden. Danach kann die Dosis bei Bedarf in mindestens wöchentlichen Zeitintervallen um 2 mg auf 8 mg erhöht werden. In besonders schweren Fällen kann die Dosis auf maximal 24 mg täglich angehoben werden.

Ropinirol Sandoz® wird zur Initialbehandlung des M. Parkinson eingesetzt, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern. Zudem ist Ropinirol Sandoz® auch in Kombination mit Levodopa geeignet, wenn dessen Wirksamkeit nachlässt oder unregelmäßig wird – diese Phänomene werden als „End-of-dose“- oder „On/off“-Fluktuationen bezeichnet.

Die Umstellung vom retardierten Ropinirol-Erstanbieterpräparat auf das generische und preisgünstige Ropinirol Sandoz® ist einfach und patientenfreundlich, da Ropinirol Sandoz® in Form und Farbe sowie in den Wirkstärken mit dem Erstanbieter vergleichbar ist, sodass es zu keiner Verunsicherung der Patienten oder der betreuenden Angehörigen kommt.

Sandoz zählt zu den führenden Unternehmen in der Generikabranche. Mit dem neuen hochwertigen Ropinirol Sandoz® ergänzt das Unternehmen seine breite ZNS-Palette, die mittlerweile mehr als 20 Wirkstoffe in den Therapiegebieten Schizophrenie, Depression, Epilepsie, Parkinson und demnächst auch Alzheimer umfasst.

Quellen:

1. Bonuccelli U, Del Dotto P, Rascol O. Role of dopamine receptor agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 (Suppl 4): S44–S53.
2. Warenverzeichnis des Apotheker-Verlags, Stand Februar 2012.
3. Ropinirol Sandoz® 2 mg zu 10 und 30 Stück, sowie 4 mg und 8 mg zu je 30 Stück. Erstanbieter: 2 mg zu 21 und 28 Stück, sowie 4 mg und 8 mg zu je 28 Stück.

Weitere Informationen:

Sandoz GmbH
Christopher Niesner
A-1020 Wien
Stella-Klein-Löw-Weg 17
E-Mail:
christopher.niesner@sandoz.com

Xeplion®: Einfach 1x monatlich

Xeplion® (Paliperidonpalmitat) ist ein neues, 1x monatlich zu verabreichendes Depot-Antipsychotikum der zweiten Generation mit einem raschen Wirkeintritt. Es ist indiziert zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden [1]. Bereits ab der ersten Injektion bewirkt Xeplion® eine Symptomverbesserung ohne orale Supplementierung [2]. Insbesondere in der Langzeitbehandlung der Schizophrenie hat sich Paliperidonpalmitat als wirksam in der Rückfallsprophylaxe erwiesen. So war das Risiko unter Xeplion® einen Rückfall zu erleiden um knapp ein 4-Faches geringer als unter Placebo [3]. Auch das persönliche, soziale und berufliche Funktionsniveau der Patienten verbessert sich unter Xeplion® über den Behandlungszeitraum von einem Jahr klinisch signifikant ($p < 0,0001$) im Vergleich zu Placebo. In der offenen Weiterführung blieben die psychosozialen Verbesserungen über ein weiteres Jahr stabil [4].

Das Medikament ist in bereits vorgefüllten Fertigspritzen erhältlich. Eine Kühlung ist nicht erforderlich. Die Verabreichung in der Erhaltungstherapie kann deltoidal oder gluteal erfolgen.

Paliperidonpalmitat hat ein reduziertes Risiko für Wechselwirkungen mit Medikamenten, die durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme verstoffwechselt wer-



den, da Paliperidonpalmitat nicht extensiv über die Leber metabolisiert wird. Der Einfluss des Rauchens auf die Wirksamkeit ist gering [1].

Xeplion® ist in den Stärken 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg und 150 mg in der grünen Box IND* erhältlich.

Literatur:

1. Fachinformation Xeplion (Stand: Oktober 2011).
2. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response efficacy and safety study of paliperidone

palmitate in adults with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2010; 30: 235–44.

3. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Schizophr Res 2010; 116: 107–17.

4. Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, et al. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. J Psychopharmacol 2011; 25: 685–97.

* IND: Verwendung laut Fachinformation, wenn eine perorale Therapie nicht angezeigt oder zweckmäßig ist.

Weitere Informationen:

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Mag. Brigitte Weisz
A-1020 Wien
Vorgartenstraße 206B
E-Mail: bweisz@its.jnj.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35:

XEPLION 25 mg Depot-Injektionssuspension, XEPLION 50 mg Depot-Injektionssuspension, XEPLION 75 mg Depot-Injektionssuspension, XEPLION 100 mg Depot-Injektionssuspension, XEPLION 150 mg Depot-Injektionssuspension. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 39 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 25 mg Paliperidon, 78 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 50 mg Paliperidon, 117 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 75 mg Paliperidon, 156 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 100 mg Paliperidon und 234 mg Paliperidonpalmitat entsprechend 150 mg Paliperidon, sowie Polysorbat 20, Macrogol 4000, Citronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** XEPLION ist indiziert zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt wurden. Bei bestimmten erwachsenen Patienten mit Schizophrenie und früherem Ansprechen auf orales Paliperidon oder Risperidon kann XEPLION ohne vorherige Einstellung auf eine orale Behandlung angewendet werden, wenn die psychotischen Symptome leicht bis mittelschwer sind und eine Behandlung mit einem Depot-Antipsychotikum erforderlich ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** N05AX13. **Stand der Information:** März 2011. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Innovatives pharmakologisches Konzept eröffnet neue Perspektiven für Patienten mit Epilepsie

„Ein deutlicher Fortschritt in der Epilepsitherapie ist eher zu erwarten, wenn neue Substanzen entwickelt werden, die sich in puncto molekularer Zielstruktur grundlegend von den etablierten Antikonvulsiva der ersten und zweiten Generation unterscheiden“, stellte **Professor Holger Lerche**, Tübingen, bereits auf dem 84. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie im September des vergangenen Jahres fest. Eine solche Alternative mit einem für die Epilepsitherapie bisher einzigartigen Wirkprinzip wird seit 1. Februar 2012 nun auch in Österreich rückerstattet: Retigabin (Trobalt®) ist das erste Antikonvulsivum, das selektiv mit neuronalen Kaliumkanälen interagiert. Zugelassen ist Retigabin als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie ab dem 18. Lebensjahr [1].

Kaliumkanäle spielen eine zentrale Rolle bei der neuronalen Erregbarkeit [1]

Retigabin wirkt anders und lässt sich vereinfacht als Kaliumkanal-Öffner beschreiben. Kaliumkanäle spielen für die Steuerung der neuronalen Erregbarkeit eine vergleichbar wichtige Rolle wie die – von der Mehrzahl anderer Antikonvulsiva beeinflussten – Natriumkanäle. Von der Vielzahl an Kaliumkanälen mit ihren unterschiedlichen Aktivierungsmechanismen und gewebespezifischen Expression haben sich die Kv7-Kaliumkanäle als ein interessantes therapeutisches Ziel in der Epileptologie herauskristallisiert.

Eine Spezifität der Kv7-Kanäle ist nämlich, dass sie bei Aktivierung permanent offen bleiben. Eine solche vermehrte Öffnung führt zur Reduktion eines erhöhten neuronalen Aktionspotenzials, das bei epileptischen Anfällen gebildet wird.

Neue Therapieoption für Patienten mit unzureichend kontrollierten fokalen Krampfanfällen

Die klinischen Daten zum Einsatz von Retigabin in den beiden weltweit durchgeführten Zulassungsstudien wecken

die Hoffnung auf eine neue Chance auf Therapieerfolg für zahlreiche Patienten mit fokaler Epilepsie. Zu betrachten sind die Ergebnisse vor dem Hintergrund, dass es sich bei der rekrutierten Population (n = 843) gewissermaßen um eine Negativauslese von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (im Median 10 Anfälle im Monat) trotz bestmöglicher Behandlung (in etwa 80 % der Fälle Zwei- oder Dreifachkombinationen) gehandelt hat [2, 3].

In RESTORE I und RESTORE II („Retigabine Efficacy and Safety Trial for Partial Onset Epilepsy“) wurden randomisiert und doppelblind zur bestehenden antikonvulsiven Medikation entweder 600 mg, 900 mg oder 1200 mg Retigabin oder Placebo nach einem vorgegebenen Schema zusätzlich verabreicht. Das führte während der 12-wöchigen Erhaltungsphase je nach Dosis in 39 %, 47 % und 56 % der Fälle zu einer mindestens 50%igen Anfallsreduktion (Response) mit jeweils signifikantem Abstand zur Placebogabe ($p < 0,001$). Um mindestens 75 % nahm die Anfallsfrequenz bei 17 %, 20 % und 31 % der Patienten (jeweils statistisch signifikant) ab und 3 %, 5 % und 8 % wurden völlig anfallsfrei (letztere unter 1200 mg statistisch signifikant) [2, 3]. Erste Datenanalysen der offenen Extensionstudien lassen eine anhaltende Wirksamkeit unter kontinuierlicher Retigabin-Therapie über mindestens 20 Monate mit Responderraten von 57 % (Folgestudie zu RESTORE I) bzw. 54 % (Folgestudie zu RESTORE II) erkennen [4, 5].

Nebenwirkungen traten vorzugsweise in den ersten 8 Behandlungswochen auf und betrafen, wie bei einem Antikonvulsivum zu erwarten, vorrangig zentralnervöse Funktionen. Am häufigsten berichtet wurden Schwindel, Müdigkeit und Erschöpfung [1]. Weil retigabinsensitive Kv7-Kanäle auch in der Blasenmuskulatur exprimiert werden, sollten die Patienten auf mögliche Störungen der Blasenfunktion wie Dysurie und Harnverhalt hingewiesen werden. Wie eine fokussierte Datenanalyse ergab, lag in den placebokontrollierten Studien die Inzidenz aller das urologisch-nephrologische System betreffenden Nebenwirkungen, die bei mindestens 5 Patienten während der Therapie aufgetreten waren, in den Verumarmen bei 17 % vs. 13 % in den Kontrollgruppen [6].

Vorteile dieser neuen Therapieoption mittels Kaliumkanal-Öffnung als andersartigem Wirkmechanismus werden vor allem für die Patienten mit Epilepsie erwartet, deren Anfallsituation sich mit dem derzeitigen pharmakologischen Rüstzeug nicht zufriedenstellend bessern lässt. Mit Pharmakoresistenz muss nach wie vor bei > 30 % der neudiagnostizierten Patienten gerechnet werden, wie eine aktuelle Untersuchung erneut bestätigt [7]. Für die Lebenssituation der Betroffenen und ihrer Familien hat das erhebliche Konsequenzen. Ganz oben auf der Liste der Sorgen stehen der Verlust der Fahrtüchtigkeit und damit der Mobilität sowie die potenzielle Beeinträchtigung der Ausbildung und Berufsausübung [8]. Nicht zu vernachlässigen sind aber auch soziale Ängste und Stigmatisierung sowie das erhöhte Risiko für Verletzungen und psychiatrische Komorbidität.

Trobalt® (Retigabin) wird in Österreich seit 1. Februar 2012 von der Krankenkasse rückerstattet (bewilligungspflichtig RE1).

Literatur:

1. Fachinformation Trobalt® (Stand: März 2011).
2. French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, et al.; RESTORE I/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011; 76: 1555–63.
3. Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al.; RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 1817–24.
4. Leroy R, Rosenfeld W, Hall S, et al. Long-term maintenance of efficacy with retigabine 600–1200 mg/day in adult patients with refractory epilepsy: extension study of RESTORE 1. AAN Meeting, Toronto, 2010; PO5.193.
5. Lerche H, Leroy R, Hall S, et al. Long-term maintenance of efficacy with retigabine 600–1200 mg/day in adult patients with refractory epilepsy: extension study of RESTORE 2. AAN Meeting, Toronto, 2010; PO5.194.
6. DeRossett SE, Brickel N, Hall ST. Pharmacological effects of retigabine (ezogabine) on bladder function. 29th International Epilepsy Congress, Rom, 2011; P360.
7. Brodie M, Mansbach H, Shin P. Retigabine 600 or 900 mg/day as adjunctive therapy in adults with refractory partial-onset seizures. 13th Congress of the EFNS, Florenz, 2009; PO1281.
8. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 5): S9–S20.

Weitere Informationen:

GlaxoSmith Kline Pharma GmbH
Dipl.-Kffr. Martha Bousek
Corporate Communications & Public Affairs
A-1140 Wien, Albert-Schweitzer-Gasse 6
Tel.: +43/1/97075-501
E-Mail: martha.bousek@gsk.com



Olanzapin Sandoz® Der Weg zur Klarheit

Das starke Olanzapin bei
Schizophrenie, manischen Episoden
und bipolaren Störungen.^{1,2}



¹ Olanzapin Sandoz® ist in den Stärken 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg und auch 20 mg erhältlich.
² Detaillierte Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation siehe Seite 34

www.sandoz.at

 **SANDOZ**
Eine gesunde Entscheidung