

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie

P. A. Winkler

NEUROLOGIE

**Aktuelles zur Diagnostik und Therapie
der Epilepsie**

C. Baumgartner, S. Pirker



NEUROCHIRURGIE

Hypophysenapoplexie

S. Wolfsberger et al.

PSYCHIATRIE

Warum 7-Tesla-¹H-MRT im Gehirn?

O. Speck

Auf einen Blick

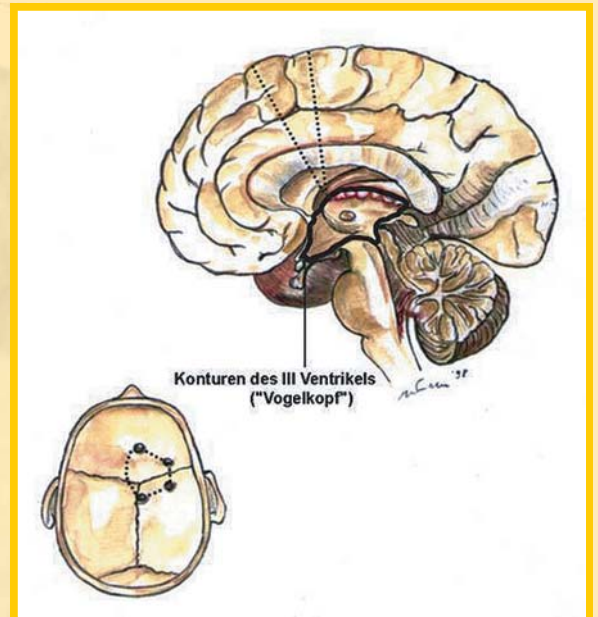
Steckbrief seltener Krankheitsbilder

News-Screen Psychiatrie

News-Screen Neurologie

Klinische Studien/Klinische Praxis

Pharma-News



www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Member of the DOAJ

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,-

Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie

Mikroneurochirurgie und Endoskopie pathologischer Prozesse im Bereich des III. Ventrikels

59

P. A. Winkler

NEUROLOGIE

Aktuelles zur Diagnostik und Therapie der Epilepsie

C. Baumgartner, S. Pirker



64

NEUROCHIRURGIE

Hypophysenapoplexie

S. Wolfsberger, A. Micko, T. Czech, E. Knosp

82

PSYCHIATRIE

Warum 7-Tesla-¹H-MRT im Gehirn?

O. Speck

90

RUBRIKEN

Auf einen Blick

Zerebrale durale arteriovenöse Fisteln

A. Gruber

98

Steckbrief seltener Krankheitsbilder

Moya-Moya-Erkrankung

A. Gruber

103

News-Screen Psychiatrie

106

News-Screen Neurologie

108

Klinische Studien/Klinische Praxis

Neue Antikoagulantien zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

T. Höchtel, M. Frick, H. Alber, K. Huber

110

Pharma-News

116

Impressum

100

Titelbild: Seitenansicht: Man sieht die Silhouette des III. Ventrikels, die an einen Vogelkopf mit halb geöffnetem Schnabel erinnert. Die angeschnittene Massa intermedia entspricht dem Auge des Vogels. In der Aufsicht ist die Kraniotomie angezeichnet. Aus: Winkler P. A., S. 59, Abb. 1.

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

Mikroneurochirurgie und Endoskopie pathologischer Prozesse im Bereich des III. Ventrikels



Univ.-Prof. Dr. Peter A. Winkler

Raumfordernde Prozesse im Bereich des III. Ventrikels stellen nach wie vor eine große neurochirurgische Herausforderung dar. Seit der Verbesserung und Neueinführung von modernen diagnostischen Verfahren, wie der Computertomographie (CT) und vor

allem der Magnetresonanztomographie (MRT) auf der einen und der Einführung der Mikroneurochirurgie auf der anderen Seite, sind diese Läsionen für den Neurochirurgen zugänglich geworden. Ziel der Operation ist die möglichst radikale Exstirpation des Prozesses unter Erhaltung der Funktion und der Vermeidung neuer neurologischer und neuropsychologischer Ausfälle (Abb. 1).

Während vor 20 Jahren noch die *prognosis quoad vitam* im Vordergrund der neurochirurgischen Bestrebungen stand, steht heute die *prognosis quoad sanationem* im Mittelpunkt unserer Bemühungen. Darunter verstehen wir, dass der Patient einen derartigen Eingriff nicht nur neurologisch unauffällig oder im Vergleich zum präoperativen Befund gebessert übersteht, sondern dass er auch neuropsychologisch unauffällig oder gebessert aus der Operation hervorgeht. Das Ziel jeder Operation in diesem Bereich sollte sein, den Patienten wiederum der völligen sozialen Reintegration zuführen zu können. Die Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit sollte am Ende unserer therapeutischen Bemühungen stehen, sowie auch

die völlige Reintegration in das tägliche Leben. Das morphologische Substrat der neuropsychologischen Funktionen ist sehr komplex (Abb. 2).

Abbildung 2 zeigt den durchtrennten Balken und den Aufblick auf die für die Gedächtnisfunktionen relevanten Strukturen. Diese Strukturen stellen zusammen mit ihren Faserverbindungen das morphologische Substrat für die humane Gedächtnisleistung dar [1].

■ Historisches

Walter Dandy war der Erste, der die Region des III. Ventrikels vom wissenschaftlichen und klinischen Blickpunkt her systematisch studierte. Sein Hauptinteresse während seiner Zeit im Hunterian Laboratory of Experimental Medicine an der Johns Hopkins University in Baltimore waren die Blutversorgung und die Innervation der Hypophyse [2].

Etwa in jener Zeit publizierte Otfried Foerster seine ersten Erfahrungen mit der Freilegung von Vierhügelplatte und Pinealisregion bei 3 Patienten [3].

Am 6. Mai 1932 operierte Harvey W. Cushing, Dandys Lehrer und Chairman am Johns Hopkins Hospital, eine Patientin an einem Tumor des III. Ventrikels über eine transkortikale Inzision, wobei der Großteil der Läsion entfernt werden konnte [4]. Die Operation fand vor der ihm zu Ehren im Jahre 1931 neu gegründeten Harvey Cushing Society (heute American Association of Neurological Surgeons [AANS]) statt. Die Patientin heiratete kurze Zeit später und wurde Mutter von 2 Kindern. Im November 1945 war sie noch am Leben. Cushing publizierte diesen Fall im Jahre 1938.

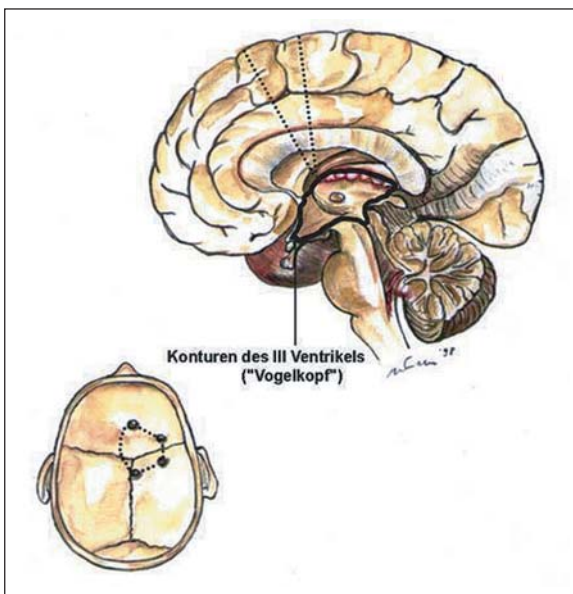


Abbildung 1: Seitenansicht: Man sieht die Silhouette des III. Ventrikels, die an einen Vogelkopf mit halb geöffnetem Schnabel erinnert. Die angeschnittene Massa intermedia entspricht dem Auge des Vogels. In der Aufsicht ist die Kraniotomie angezeichnet.

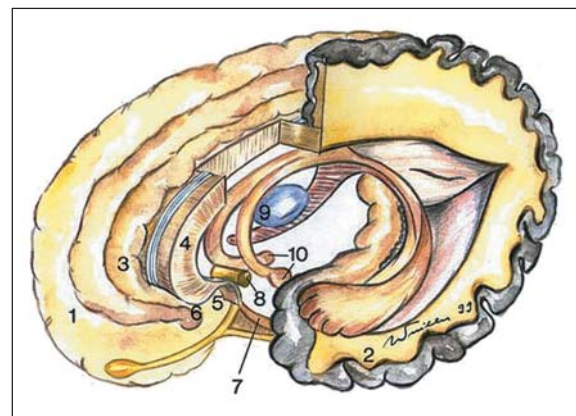


Abbildung 2: Plastische Darstellung der Septalregion mit den wichtigsten Kerngebieten als morphologisches Substrat für die Gedächtnisfunktionen. 1: rechter Frontallappen; 2: linker Temporallappen; 3: anteriorer Gyrus cinguli; 4: Corpus callosum; 5: Gyrus paraterminalis; 6: Area subcallosa; 7: diagonales Band von Broca; 8: Commissura anterior; 9: Nucleus anterior thalami; 10: Corpora mammillaria.

Im Jahre 1944 veröffentlichte Eduard Busch, Neurochirurg am Rigshospitalet in Kopenhagen, die Beschreibung eines neuen Zugangs zur Entfernung von Läsionen im Bereich des III. Ventrikels. Er machte folgende Beobachtung: „*In removing a tumor of the septum pellucidum we had the opportunity of observing in detail the roof of the third ventricle from above and were impressed by its thinness and by the well-marked median raphe. We thought that perhaps it might be possible to divide the roof of the third ventricle in the midline, thus gaining direct and satisfactory access to the ventricle itself*“ [5].

Mit dem siegreichen Einzug der Mikroneurochirurgie in unser Fachgebiet änderte sich die Situation völlig und glücklicherweise zeigte die daraufhin erfolgte Entwicklung von CT und Kernspintomographie sowie von stereotaktischen Biopsie- und Operationstechniken ermutigende Ergebnisse.

In der Ära der Mikroneurochirurgie [6], welche im Jahre 1967 durch die konsequente Etablierung des Operationsmikroskops in der Neurochirurgie begann, wurden mehr und mehr Verbesserungen dieser Technik eingeführt. Seit Dandys Zeiten wurden verschiedene Zugänge zur Region des III. Ventrikels entwickelt. Die Erfahrungen unserer neurochirurgischen Vorfahren und die technischen Fortschritte der vergangenen Jahre führten zu diesen Ergebnissen.

Michael L. J. Apuzzo gab im Jahr 1982 ein Beispiel dafür, wie er, aufbauend auf einer Beobachtung viele Jahre zuvor (in diesem Falle durch Eduard Busch im Jahre 1944 [5]), nun durch konsequente Anwendung der Mikroneurochirurgie in der Lage war, einen detaillierten transcallosal-interfornicealen Zugangsweg zu beschreiben und am Patienten anzuwenden [7].

■ Ausblick

In dem vom Autor dieses Beitrags an der Universitätsklinik für Neurochirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München am 16. September 1994 neu aufgebauten Forschungslabor für Mikrochirurgische Neuroanatomie wurde unter anderem eine Klassifikation der Fornixinsertion (Typ I–IV) vorgeschlagen [8]. Sie ist das Resultat von an 72 Probanden erhobenen Daten und kann als Grundlage für die Klassifikation und Zuordnung der Strukturen des vorderen III. Ventrikels an der MRT-Sagittalaufnahme dienen. Für den Neurochirurgen hat der mit der Fornixinsertion eng korrelierende und somit sehr unterschiedliche Abstand zwischen Schnittpunkt der hinteren Korridorbegrenzung und Balkenunterrand (ALCC) und der vorderen Insertionsstelle des Fornix am Balken (UFCC) eine große praktische Bedeutung. Von den übrigen wichtigen Distanzen sei nur der Abstand zwischen Commissura anterior und Foramen Monroi (im Mittel 4,7 mm) genannt. Die Morphometrie kann somit zum besseren Verständnis von neuroanatomischen Variationen und daraus resultierenden Präpon-

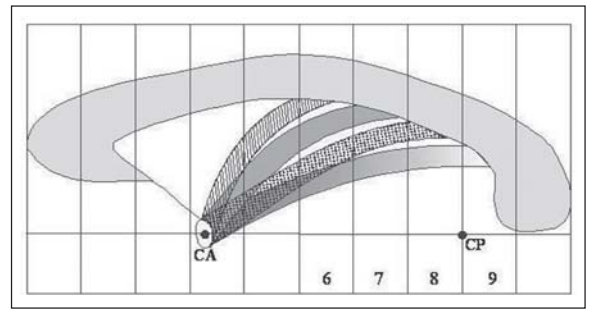


Abbildung 3: Fornixinsertionstypen I–IV.

derabilien für die neurochirurgische Mikroanatomie beitragen. Dazu müssen, wie oben gezeigt, aus der Fülle der Daten die relevanten Informationen extrahiert werden (Abb. 3).

■ Mikrochirurgische Neuroanatomie

Im Rahmen der für diese Gesamtstudie durchgeführten Mikropräparationen an 30 Gehirnen beobachteten wir folgende wichtige Details, welche in den zitierten Arbeiten zusammengefasst wurden [9]:

- Bessere und exaktere Landmarken für den vorderen transcallosalen Zugangsweg konnten daraus abgeleitet und praktisch angewendet werden.
- Versuche zur Entwicklung noch feinerer und adäquater Mikroinstrumente zur besseren Manipulation in diesem Bereich werden in unserem Labor bereits durchgeführt. Diese werden im Forschungslabor für Mikrochirurgische Neuroanatomie an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Christian-Doppler-Klinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität in Salzburg, fortgesetzt werden.

■ Modifizierte neurochirurgische Technik

In der Vorbereitung auf die Operation wurde nach all den beschriebenen Details großer Wert auf eine penible Analyse der Bildgebung gelegt. MR-Aufnahmen inklusive Venogramme wurden ausführlich nach mikroanatomischen Gesichtspunkten betrachtet, um daraus möglichst viel Information zu ziehen. Aus den verschiedenen Projektionen wurde meist schon von vornherein festgelegt, ob die transcallosal-transforaminale oder die transcallosal-interforniceale Route gewählt werden sollte. Der von den Punkten P5 und P7 begrenzte Korridor wurde dann eingezeichnet und in Abhängigkeit von der lokalen Venentopographie etwas modifiziert. Routinemäßig wurde eine lumbale Liquordrainage angelegt, um die interhemisphärische Präparation zu erleichtern [10, 11].

Eine sehr entscheidende Modifikation ist das konsequente Aufsuchen der Balkenmitte mit dem von uns beschriebenen längsverlaufenden Gefäß im Sulcus zwischen den Striae longitudinales mediales, welches eine exzellente Landmarke für die mediane Callosotomie darstellt und über welches man nach Callosotomie das Cavum septi pellucidi erreicht. Beim trans-

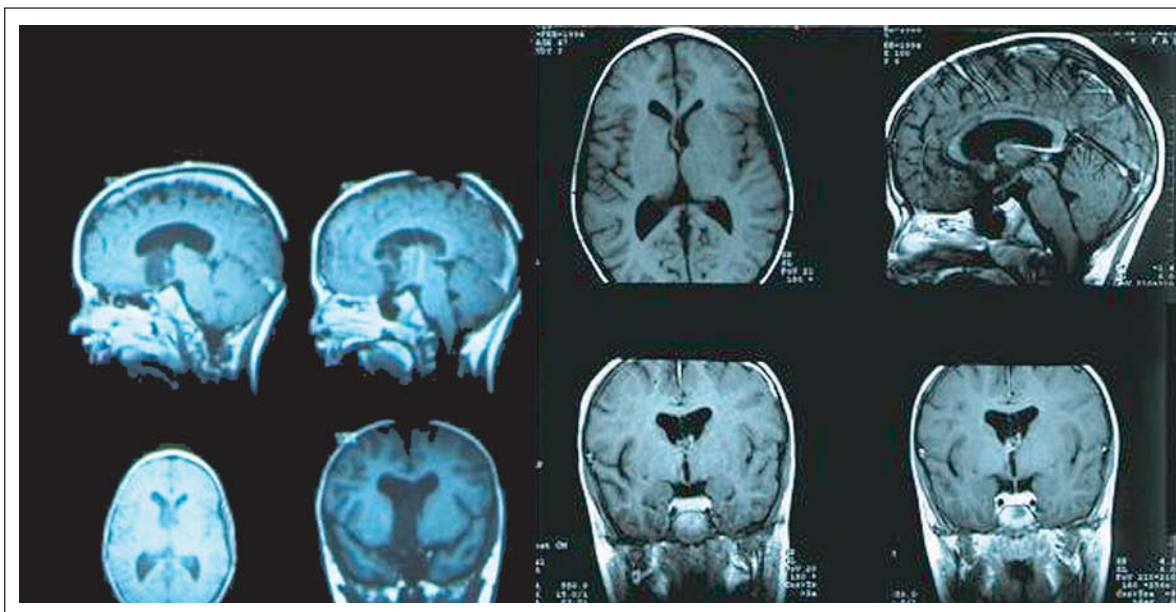


Abbildung 4: Neun Jahre alter Knabe mit „Pavor-nocturnus“-ähnlichen Anfällen und signifikanten kognitiven Einbußen vor der Operation. Diagnose: Gelastische Epilepsie (von γελᾶω = lache). Links präoperative Bilder, rechts postoperative Bilder.

foraminalen Weg reicht zu diesem Zeitpunkt die Eröffnung eines Vorderhorns.

■ Klinische Ergebnisse

Bezüglich der klinischen Ergebnisse darf ich aus Raumgründen auf die zitierten Arbeiten und als klinisches Beispiel auf die Abbildung 4 verweisen: Die Anfälle sistierten postoperativ, die Kognition besserte sich bis zu sehr guten Schulleistungen. Histopathologisch fand sich ein Ependymom WHO II (Abb. 5).

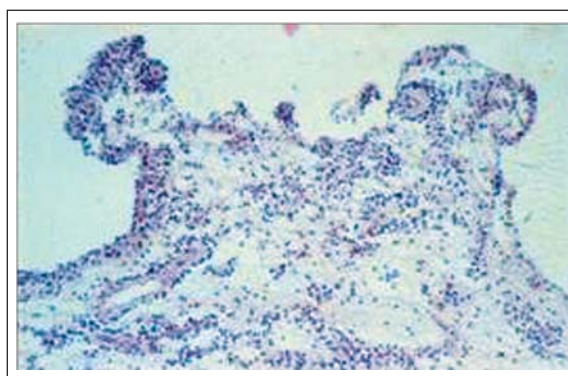


Abbildung 5: Histologie: Ependymom WHO II.

■ Neuropsychologie

Der modifizierte mikrochirurgische Zugang *per se* führt nicht zu einer Beeinträchtigung der basalen Aufmerksamkeit und der mnестischen Funktionen. Die in nur 2 Fällen aus unserem Kollektiv von mittlerweile 60 Patienten festgestellten Diskonnektionszeichen waren transientser Natur und ließen sich bei der zweiten postoperativen Untersuchung nicht mehr nachweisen.

Präoperative, frühe postoperative und späte postoperative neuropsychologische Untersuchungen sind von großer Bedeutung für den Rehabilitationsprozess und für weitere wissenschaftliche Untersuchungen.

■ Rolle der Neuroendoskopie

Nach Einführung der Mikroneurochirurgie wurden die minimalinvasiven Techniken ständig fortentwickelt und verbessert. Unter dem Schlagwort der „minimalinvasiven Neurochirurgie“ [12] erfuhr die Neuroendoskopie als „endoskopisch assistierte Mikroneurochirurgie“ eine Renaissance und Weiterentwicklung. Die zunehmende Entwicklung der operativen Techniken erfordert aber auch eine Verfeinerung und

Perfektionierung der Kenntnisse in neurochirurgischer Mikroanatomie.

Die Neuroendoskopie hat für die Ventrikulozisternostomie des III. Ventrikels einen festen Platz erobert. In der Tumorchirurgie ist die Endoskopie nur für weiche einkapsulierte und gut abgegrenzte Prozesse geeignet. Dies gilt auch für Kolloidzysten, welche in ihrer Konsistenz und endoskopischen Resektabilität anhand von speziellen MRT-Aufnahmetechniken, vorwiegend T2-gewichteten Sequenzen, beurteilt werden können. Im Einzelfall wird künftig sehr differenziert zu entscheiden sein, ob bei umschriebenen zystischen Läsionen ein neuroendoskopisches Verfahren als einzige Methode praktikierbar ist oder ob, wie in den meisten Fällen wohl wahrscheinlich, die endoskopisch assistierte Mikrochirurgie als sichere Methode erscheint. Gerade bei Prozessen mit unmittelbarer Adhärenz am Fornix-System und auch bei Kolloidzysten, welche sehr weit hinter und unter dem Fornix, aus dem so genannten Subfornikalorgan ihren Ursprung haben, ist das alleinige endoskopische Verfahren nicht immer mit einer radikalen Exstirpation vereinbar. Die Prozesse unserer Serie hatten einen

Durchmesser von 10–63 mm, also im Durchschnitt große Prozesse.

Literatur:

1. von Cramon DY, Müller U. The septal region and memory. In: Cohadon F, Dolenc VV, Lobo Antunes J, et al (eds). *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Springer, Wien-New York, 1998; 3–40.
2. Dandy WE. *Benign tumours in the third ventricle of the brain: diagnosis and treatment*. Charles C Thomas, Springfield, IL, 1933.
3. Foerster O. Das operative Vorgehen bei Tumoren der Vierhügelgegend. *Wien Klin Wochenschr* 1928; 41: 986–90.
4. Fulton JF. *Harvey Cushing: A biography*. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1946.
5. Busch E. A new approach for the removal of tumors of the third ventricle. *Acta Psychiatr Neurol* 1944; 19: 57–60.
6. Yasargil MG. *Microneurosurgery applied to neurosurgery*. Thieme, Stuttgart, 1969.
7. Apuzzo MLJ, Chikovani OK, Gott PS, et al. Transcallosal, interforaminal approaches for lesions affecting the third ventricle: surgical considerations and consequences. *Neurosurgery* 1982; 10: 547–54.

8. Winkler PA, Weis S, Wenger E, et al. Transcallosal approach to the third ventricle: normative morphometric data based on magnetic resonance imaging scans, with special reference to the fornix and forniceal insertion. *Neurosurgery* 1999; 45: 309–19.
9. Winkler PA, Weis S, Büttner A, et al. The transcallosal interforaminal approach to the third ventricle: anatomic and microsurgical aspects. *Neurosurgery* 1997; 40: 973–82.
10. Winkler PA, Ilmberger J, Krishnan KG, et al. The transcallosal interforaminal/transforaminal approach for removing lesions occupying the third ventricular space-clinical and neuropsychological results. *Neurosurgery* 2000; 46: 879–90.
11. Winkler PA. Perspective Commentary on the Beneficial Use of a New Hand-Held CO₂ Laser Fiber in the Resection of a Calcified and Vascular Intraventricular Tumor. *World Neurosurgery* 2012 (im Druck).
12. Perneczky A, Cohen A, George B, et al. Editorial. *Minim Invasive Neurosurg* 1994; 37: 1.

Univ.-Prof. Dr. Peter A. Winkler
Vorstand der Universitätsklinik für Neurochirurgie
Forschungslabor für Mikrochirurgische Neuroanatomie
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

JETZT NEU

Trobalt®

Ein Element der Hoffnung

Der erste Kaliumkanalöffner als
Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie¹

**GELBE BOX –
RE1**

*Zusatztherapie von
therapieresistenten fokalen
Anfällen mit oder ohne
sekundäre Generalisierung
bei EpilepsiepatientInnen
ab 18 Jahren*

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.

² Aktuelle Fachinformation Trobalt®, GlaxoSmithKline.

Fachkurzinformation siehe Seite 118

Aktuelles zur Diagnostik und Therapie der Epilepsie

C. Baumgartner, S. Pirker

Kurzfassung: Eine Epilepsie liegt dann vor, wenn mindestens 2 unprovizierte Anfälle aufgetreten sind oder wenn nach einem Anfall durch einen entsprechenden EEG- oder MRT-Befund eine erhöhte Epileptogenität als wahrscheinlich angenommen werden kann. Die Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, die altersabhängige Inzidenz zeigt einen 2-gipfeligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit und einem zweiten im höheren Lebensalter ($\frac{1}{3}$ der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr). Bei ca. 65 % der Epilepsiepatienten kann durch eine antiepileptische Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, bei den übrigen 35 % entwickelt sich eine therapieresistente bzw. schwer behandelbare Epilepsie. Die wichtigsten Behandlungsziele sind neben der optimalen Anfallskontrolle (im Idealfall Anfallsfreiheit) die gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie, die Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen, die einfache Handhabung der Medikation für Arzt und Patient, die günstige Beeinflussung von mit der Epilepsie häufig assoziierten Begleiterkrankungen sowie die Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen. Generell sollte eine möglichst

individualisierte Therapie erfolgen, die auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt ist. Die Epilepsiechirurgie stellt eine effektive und sichere Behandlungsmethode für selektierte Patienten mit therapieresistenten fokalen Epilepsien dar. Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) ist ein palliatives Verfahren für Patienten, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen bzw. bei denen eine Operation keinen Erfolg erbrachte.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Epilepsitherapie, Antiepileptika, Epilepsiechirurgie, Vagus-Nerv-Stimulation

Abstract: Recent Aspects in Epilepsy Diagnosis and Treatment. Epilepsy is defined as a condition with at least 2 unprovoked seizures or one seizure associated with epileptiform discharges on EEG and/or an epileptogenic lesion on MRI indicating an increased epileptogenicity. Epilepsy represents one of the most frequent neurological diseases. Age-specific incidence shows 2 peaks, one in early childhood and one at an older age $\frac{1}{3}$ of epilepsies start after the age of 60 years. While sustained seizure control can be

achieved in approximately 65 % of patients with antiepileptic drugs, the remaining 35 % suffer from medically refractory epilepsy. While optimal seizure control and ideally seizure freedom are of course essential, recently other important treatment goals including tolerability of anti-epileptic drugs, avoidance of chronic side effects, easy use of medications both for patients and physicians, positive effects on frequent comorbidities, and the needs of special patient populations have emerged as equally important for the patient's optimal quality of life. Thus, epilepsy treatment should be individualized in every patient. Epilepsy surgery represents an effective and safe treatment option in many patients with medically refractory focal epilepsies. Vagal nerve stimulation (VNS) is a palliative procedure for patients with medically refractory epilepsies who are not candidates for epilepsy surgery or in whom epilepsy surgery did not result in satisfactory seizure control. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (2): 64–80.**

Key words: epilepsy, epilepsy treatment, antiepileptic drugs, epilepsy surgery, vagal nerve stimulation

■ Einleitung und Definitionen

Epileptische Anfälle stellen die klinische Manifestation von exzessiven hypersynchronen Entladungen von Nervenzellen des zerebralen Kortex dar. Die klinische Symptomatik der Anfälle wird durch die Funktion der jeweils betroffenen Nervenzellverbände bestimmt, wobei Störungen höherer Hirnfunktionen, Bewusstseins Einschränkungen, abnorme sensorische oder psychische Empfindungen, motorische Entäußerungen und schließlich generalisierte Krämpfe auftreten können [1, 2].

Epileptische Anfälle können auftreten als

- provozierte oder akut symptomatische Anfälle
- unprovizierte Anfälle

■ Provozierte oder akut symptomatische Anfälle

Provozierte oder akut symptomatische Anfälle, die aufgrund einer akuten Erkrankung des Zentralnervensystems (Infektio-

nen, Traumen, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc.) oder im Rahmen einer systemischen Erkrankung bzw. Störung (Alkohol, Schlafentzug, Medikamente, metabolische Störungen etc.) auftreten, sind durch einen erkennbaren, unmittelbaren Auslöser und einen günstigen Verlauf gekennzeichnet, d. h. bei Behebung, Wegfall oder Vermeidung der auslösenden Ursache treten im Allgemeinen keine weiteren Anfälle auf. Aufgrund dieses niedrigen Rezidivrisikos besteht deshalb im Allgemeinen auch keine Indikation zur Einleitung einer antiepileptischen Therapie [3].

■ Unprovizierte Anfälle

Die Wahrscheinlichkeit, nach einem ersten unprovizierten Anfall einen weiteren Anfall zu erleiden, liegt für Erwachsene bei 33 % [4] sowie für Kinder zwischen 42 und 54 % [4]. Risikofaktoren für das Auftreten weiterer Anfälle sind dabei das Vorhandensein von epilepsietypischen Veränderungen im EEG und das Vorliegen einer – für die Anfälle ursächlichen – strukturellen Veränderung in der Magnetresonanztomographie (MRT) (EEG mit epilepsietypischen Veränderungen: 1,5–3-fach erhöhtes Risiko; MRT-Läsion: 2-fach erhöhtes Risiko) [5, 6]. Demgemäß hat die „Internationale Liga gegen Epilepsie“ im Jahr 2005 eine neue Epilepsiedefinition vorgeschlagen, wobei nunmehr für die Diagnose einer Epilepsie nur noch ein Anfall nötig ist, wenn zusätzlich durch einen entsprechenden EEG-Befund (z. B. 3/s-Spike-Waves) oder einen MRT-Befund (z. B. Ammonshornsklerose oder Tumor) eine erhöhte Epileptogenität als wahrscheinlich angenommen werden kann [7].

Eingelangt am 10. Jänner 2011; angenommen am 13. Mai 2011; Pre-Publishing Online am 31. Jänner 2012

Aus dem Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie, 2. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. DI Dr. med. Christoph Baumgartner, Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie, 2. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, A-1130 Wien, Riedelgasse 5; E-Mail: christoph.baumgartner@wienkav.at

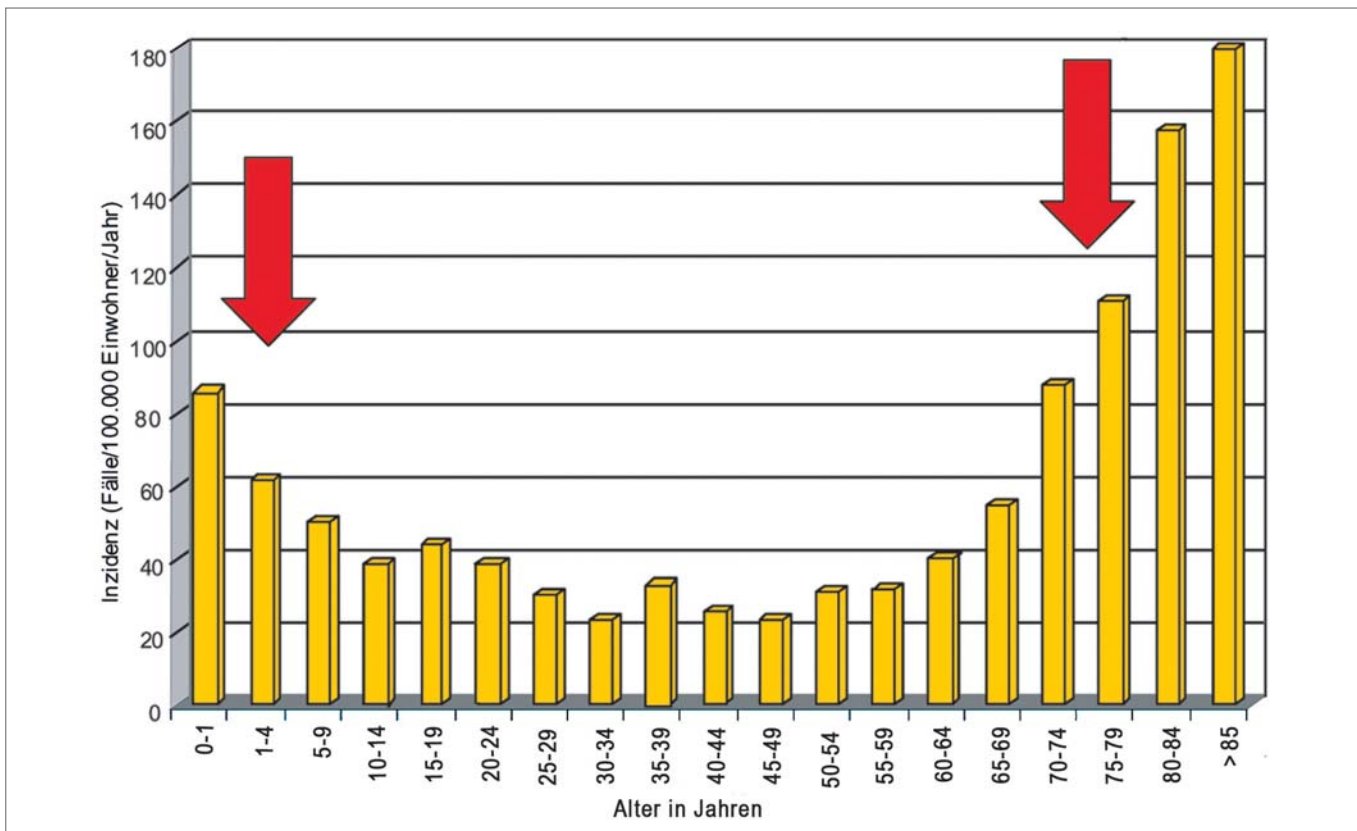


Abbildung 1: Altersabhängige Inzidenz der Epilepsie. Die altersabhängige Inzidenz der Epilepsie zeigt einen 2-gipfeligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit und einem zweiten Maximum im höheren Lebensalter (rote Pfeile).

■ Epidemiologie

Die Epilepsie ist mit einer Prävalenz von 7–8/1000 eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) liegt bei 46/100.000 Einwohner pro Jahr. Die altersabhängige Inzidenz zeigt einen 2-gipfeligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit ($\frac{1}{3}$ der Epilepsien beginnt in der Kindheit) und einem zweiten Maximum im höheren Lebensalter ($\frac{1}{3}$ der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr!), wobei im Alter von > 70 Jahren sogar eine höhere Inzidenz als in den ersten 10 Lebensjahren besteht (Abb. 1). Während sich bei Erwachsenen eine höhere Inzidenz von fokalen Anfällen zeigt, treten bei Kindern häufiger generalisierte Anfälle auf. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken, liegt bei > 5 %, die Wahrscheinlichkeit eines einmaligen epileptischen Anfalls im Laufe des Lebens liegt bei > 10 % [8, 9].

■ Verlauf und Prognose

Bei ca. 65 % der Epilepsiepatienten kann durch eine anti-epileptische Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, wobei bei manchen dieser Patienten die Therapie langfristig auch wieder abgesetzt werden kann. Bei den übrigen 35 % entwickelt sich eine schwer behandelbare oder therapieresistente Epilepsie (Anfälle trotz maximaler Therapie) [10–12]. Die Prognose hängt dabei entscheidend von den folgenden Faktoren ab:

- Ätiologie: Symptomatische und kryptogene Epilepsien haben eine schlechtere Prognose als idiopathische Epilepsien [13, 14] (Abb. 2).

- Vorhandensein und Art einer strukturellen Läsion: Patienten mit kryptogenen fokalen Epilepsien haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit symptomatischen fokalen Epilepsien; Patienten mit Hippokampusatrophie oder kortikalen Dysplasien leiden zu einem wesentlich höheren Prozentsatz an therapieresistenten Epilepsien als Patienten mit anderen strukturellen Läsionen [16] (Abb. 3).
- Anfallsart: Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle sprechen besser auf die Therapie an als fokale Anfälle [17].
- Alter zu Beginn der Epilepsie: Ein früher Beginn, insbesondere im Alter von < 1 Jahr ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [13].

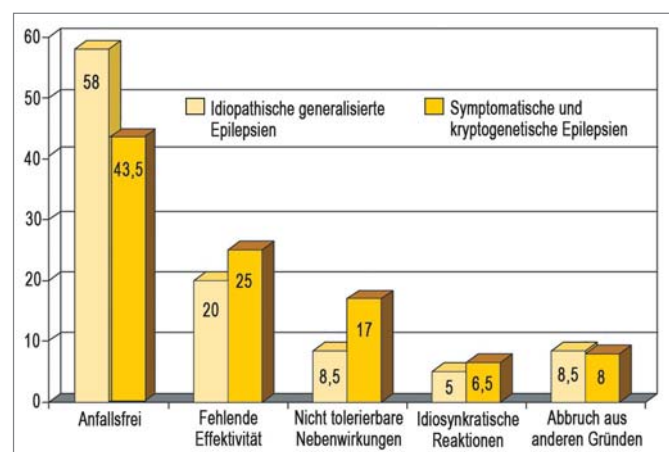
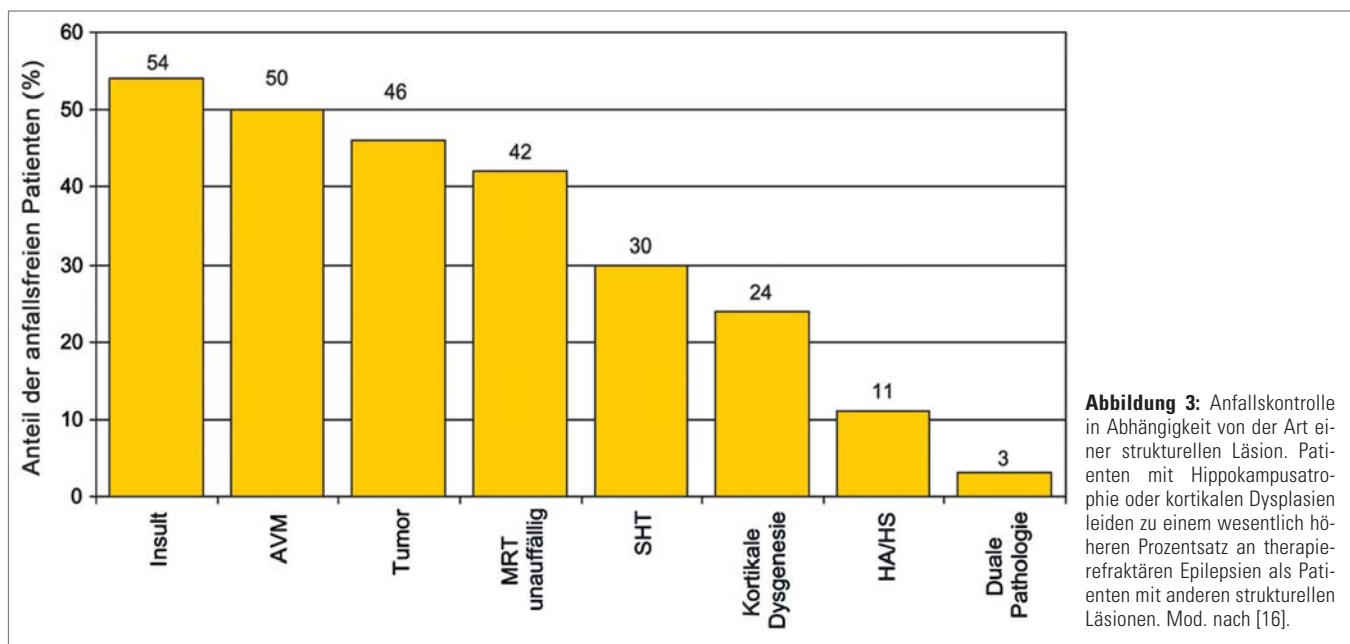


Abbildung 2: Anfallskontrolle in Abhängigkeit von der Ätiologie. Symptomatische und kryptogenetische Epilepsien haben eine schlechtere Prognose als idiopathische Epilepsien. Mod. nach [15].



- Zahl der Anfälle vor Therapiebeginn: Patienten mit > 10 Anfällen vor Therapiebeginn entwickeln doppelt so häufig eine therapieresistente Epilepsie wie Patienten mit < 10 Anfällen vor Therapiebeginn [14, 18].
- Kognitive Beeinträchtigungen bei Erkrankungsbeginn (insbesondere Gedächtnisstörungen) sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [19].
- Eine vorbestehende psychiatrische Komorbidität, insbesondere eine Depression, ist ebenfalls ein ungünstiger prognostischer Faktor für die langfristige Anfallskontrolle [18].

■ Diagnostik (Abb. 4)

Anamnese

Eine sorgfältige Anamnese ist die entscheidende Voraussetzung für eine richtige Diagnose. Letztlich erfolgt die Diagnose „Epilepsie“ aufgrund der Anamnese. An erster Stelle steht hier die Anfallsbeschreibung einerseits durch den Patienten selbst (Prodromi, Aura, motorische Entäußerungen bei erhal-

tenem Bewusstsein) sowie insbesondere die Außenanamnese (diese ist von entscheidender Bedeutung, da zumeist entweder für die gesamte Dauer des Anfalls oder für Teile davon eine Amnesie seitens des Patienten besteht). Auch postiktale Symptome sind für die Differenzialdiagnose wichtig (Dämmerzustand bzw. anhaltende Amnesie, postiktale Verwirrung bzw. Agitation, Muskelkater, petechiale Blutungen etc.). Zudem sind allfällige auslösende Faktoren (Schlafmangel, Fieber, Alkohol, Drogen, Medikamente, Hypoglykämie etc.) zu erheben. Weitere Eckpunkte der Anamnese beinhalten die Abklärung möglicher disponierender Faktoren (so genannter präzipitierender Ereignisse) für das Auftreten einer Epilepsie (Schwangerschafts- bzw. Geburtskomplikationen, Störung der frühkindlichen Entwicklung, Fieberkrämpfe, Schädel-Hirn-Traumen, Meningitiden oder Enzephalitiden) sowie die Familienanamnese hinsichtlich Anfallserkrankungen. Grundsätzlich sollte immer nach einer möglichen symptomatischen Ursache für den Anfall gesucht werden (anhaltende Bewusstseinsstörung, anhaltende psychische Auffälligkeiten, fokale neurologische Ausfallserscheinungen, Fieber, Meningismus etc.). In diesem Fall ist eine stationäre Aufnahme erforderlich [1, 2, 9, 20, 21].

Allgemeinmedizinische und klinisch-neurologische Untersuchung

Hier ist nach internistischen und neurologischen Auffälligkeiten zu fahnden.

Laborchemische Untersuchungen

Nach dem ersten Anfall und vor Einleitung einer antiepileptischen Therapie sollte eine Laboruntersuchung erfolgen (Blutbild, Blutchemie inkl. Blutzucker, Elektrolyte, Leber- und Nierenparameter, CK [wichtig für die Differenzialdiagnose!]), eine Prolaktinbestimmung ist hingegen nur in Ausnahmefällen sinnvoll (beträchtliche inter- und intraindividuelle Schwankungen, erhöhte Prolaktinwerte findet man auch nach Synkopen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen). In Abhängigkeit von der Anamnese sind gegebenenfalls noch weitere Blutuntersuchungen notwendig [1, 2, 9, 20, 21].

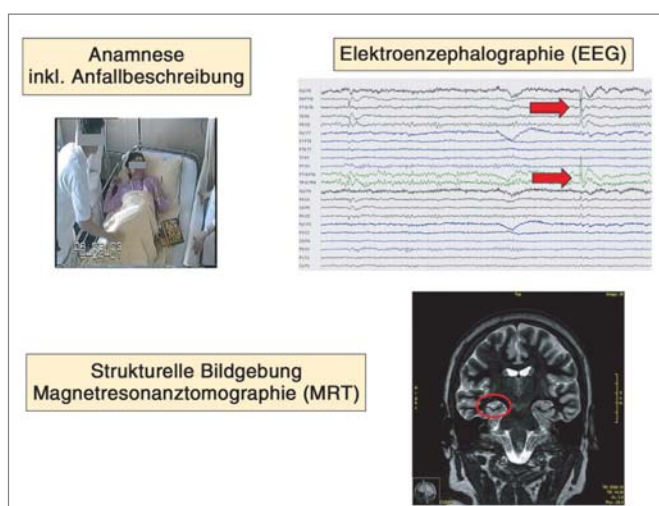


Abbildung 4: Diagnostische Schritte bei Epilepsie: Das EEG zeigt einen Spike rechts temporal, die MRT eine Hippokampusatrophie rechts.

Elektroenzephalographie (EEG)

Das EEG ist die einzige Methode, die durch den Nachweis von so genannten epilepsietypischen Veränderungen („spikes“ oder Spitzen) einen direkten Hinweis auf pathologisch entladende Neuronenverbände geben kann und somit für die Epilepsie spezifische Information liefert. Das EEG ist somit einerseits wichtig für die Differenzialdiagnose epileptische vs. nicht-epileptische Anfälle, andererseits kann das EEG bei einem Patienten mit epileptischen Anfällen bei der Zuordnung zu einer bestimmten Epilepsieform helfen. Während epilepsietypische Veränderungen im ersten EEG nur bei 30–50 % der Epilepsiepatienten abgeleitet werden können, kann durch serielle EEGs die Sensitivität auf 80–90 % erhöht werden (90 % der epilepsietypischen Veränderungen können dabei in den ersten 4 EEGs abgeleitet werden, danach wird die Ausbeute verschwindend gering). Es ist jedoch zu bedenken, dass sich bei 10 % der Epilepsiepatienten keine epilepsietypischen Veränderungen nachweisen lassen: Ein normales EEG schließt somit eine Epilepsie nicht aus! Das EEG sollte möglichst frühzeitig nach einem Anfall durchgeführt werden, da die Sensitivität innerhalb der ersten 12–24 Stunden am höchsten ist. Bei negativem Wach-EEG sollten ein Schlaf-EEG (epilepsietypische Entladungen treten im Schlaf signifikant häufiger auf als im Wachzustand) und/oder ein Schlafentzugs-EEG (z. B. bei Verdacht auf juvenile myoklonische Epilepsie) durchgeführt werden. Das EEG besitzt eine hohe Spezifität – 90 % der Patienten mit epilepsietypischen Veränderungen im EEG leiden auch tatsächlich an einer Epilepsie.

In differenzialdiagnostisch unklaren Fällen sollte zur Diagnosesicherung die Aufzeichnung eines Anfalls und des korrespondierenden EEGs mittels intensivem Video-EEG-Monitoring unter stationären Bedingungen angestrebt werden. Im Vorfeld können hier Videoaufzeichnungen mit privaten Videokameras oder Mobiltelefonen hilfreich sein, sie sind für die endgültige Diagnostik jedoch zumeist nicht ausreichend [9, 22–25].

Strukturelle Bildgebung

Die Methode der Wahl ist hier die Magnetresonanztomographie (MRT). Eine kraniale Computertomographie (CCT) kann in der Akutsituation zum Ausschluss von akut bedrohlichen Erkrankungen (Blutungen, Ischämien oder Raumforderungen) durchgeführt werden, jedenfalls ist dann im Intervall ergänzend eine MRT anzuschließen. Die Sensitivität der MRT für den Nachweis struktureller Läsionen (Tumoren, Gefäßmalformationen, Hippokampusatrophien bzw. -sklerosen, kortikale Dysplasien; Abb. 5) ist wesentlich höher als jene der CCT. Eine CCT als alleinige Methode zur strukturellen Abklärung ist somit nicht ausreichend! Die MRT-Untersuchung hat nach einem speziellen Epilepsieprotokoll zu erfolgen, da bei vielen Patienten mit unauffälligem Befund aus einer routinemäßig durchgeführten Magnetresonanztomographie erst bei entsprechend gezielter Untersuchung strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden können [26]. Von der „Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie“ und der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ wurden deshalb Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll bei Epilepsiepatienten publiziert [9, 27]. Bei therapieresistenter Epilepsie mit unauffälliger MRT sollte die MRT in mehrjährigen Abständen wiederholt werden, da durch die laufende Verbesserung der Technologie dann unter Umständen

doch eine strukturelle Veränderung identifiziert werden kann, was die Perspektive in Hinblick auf eine chirurgische Therapie entscheidend verbessern kann [9].

■ Differenzialdiagnose

Die diagnostische Unsicherheit bei Epilepsie beträgt ca. 15–20 %, d. h. bei diesen Patienten wird die Diagnose Epilepsie fälschlich gestellt. Differenzialdiagnostisch sind hier in erster Linie konvulsive Synkopen, psychogene nicht-epileptische Anfälle und Parasomnien zu erwähnen.

■ Klassifikation epileptischer Anfälle und Epilepsieklassifikation

Eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Epilepsiebehandlung ist die möglichst genaue Charakterisierung der klinischen Anfallssymptomatologie und die Zuordnung zu einer bestimmten Epilepsieform. Hier ist es wichtig, sich den Unterschied der Klassifikation nach epileptischen Anfällen und nach Epilepsien zu vergegenwärtigen. Während epileptische Anfälle prinzipiell anhand der klinischen Anfallscharakteristik (teilweise unter Zuhilfenahme von EEG-Befunden) eingeteilt werden, gehen in die Diagnose einer Epilepsie bzw. eines Epilepsiesyndroms neben der Art der Anfälle auch die Anamnese, der EEG-Befund, das Ergebnis der bildgebenden Verfahren (MRT) und die Ätiologie des Anfallsleidens ein [1, 2].

Bei den epileptischen Anfällen kann man grundsätzlich unterscheiden zwischen fokalen Anfällen, die von einer umschriebenen Hirnregion ausgehen, und generalisierten Anfällen, die primär beide Hirnhälften erfassen [28]. Grundsätzlich sollten die Anfallssymptome möglichst genau beschrieben werden, da sich daraus wichtige diagnostische Hinweise ergeben. Durch die Ausbreitung epileptischer Entladungen ist auch ein Übergang von einem fokalen Anfall in einen (sekundär) generalisierten tonisch-klonischen Anfall möglich. Im letzteren Fall ist die initiale fokale Phase dem Patienten zumeist nicht mehr erinnerlich, sodass das Symptom generalisierter tonisch-klonischer Anfall („Grand-mal-Anfall“) sowohl einem sekundär generalisierten Anfall im Rahmen einer fokalen Epilepsie als auch einem primär generalisierten Anfall bei einer generalisierten Epilepsie entsprechen kann und somit keine definitive Zuordnung erlaubt.

In die Klassifikation der Epilepsien bzw. der Epilepsiesyndrome fließen die folgenden 3 Kriterien ein:

1. Fokale vs. generalisierte Epilepsien,
2. Ätiologie (idiopathische [genetische] vs. symptomatische vs. kryptogene [unbekannte Ursache] Epilepsien) und
3. Alter zu Beginn der Erkrankung [29].

Grundsätzlich leiden ca. $\frac{2}{3}$ der Patienten an fokalen Epilepsien und $\frac{1}{3}$ an generalisierten Epilepsien. 60 % der Patienten mit einer fokalen Epilepsie leiden wiederum an einer Temporallappenepilepsie, die somit die häufigste Epilepsieform darstellt.

Kürzlich wurde durch die „Internationale Liga gegen Epilepsie“ eine neue Klassifikation von epileptischen Anfällen und

Epilepsien vorgestellt [30], die auch bereits in einer deutschen Übersetzung verfügbar ist (Tab. 1, 2) [31].

Klassifikation epileptischer Anfälle

In der Klassifikation der epileptischen Anfälle werden weiterhin generalisierte und fokale Anfälle unterschieden: Während generalisierte Anfälle ihren Ausgang von bilateral verteilten Netzwerken nehmen, entstehen fokale Anfälle in Netzwerken, die auf eine Hemisphäre beschränkt sind (entweder umschrieben oder ausgedehnt). Neonatale Anfälle als eigene Entität wurden gestrichen, da sie entsprechend der vorliegenden Klassifikation ausreichend charakterisiert werden können. Epileptische Spasmen, deren Zuordnung zu generalisierten und fokalen Anfällen unklar ist, wurden als eigene Gruppe in die Klassifikation aufgenommen. Die Klassifikation der generalisierten Anfälle wurde überarbeitet: Die Subklassifikation der Absenzen wurde vereinfacht, myoklonisch-atonische Anfälle wurden neu als Kategorie aufgenommen. Bei den fokalen Anfällen erfolgt keine weitere Unterteilung, insbesondere die Unterscheidung von fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatik abhängig vom Auftreten einer Bewusstseinsstörung wurde fallengelassen. Die Anfälle sollten vielmehr entsprechend ihrem klinischen Erscheinungsbild beschrieben werden, wobei hier das Glossar der iktalen Semiotik zur Hilfe genommen werden kann [32].

Epilepsieklassifikation

In der Klassifikation der Epilepsien wurde die Unterscheidung von fokalen und generalisierten Epilepsien fallen gelas-

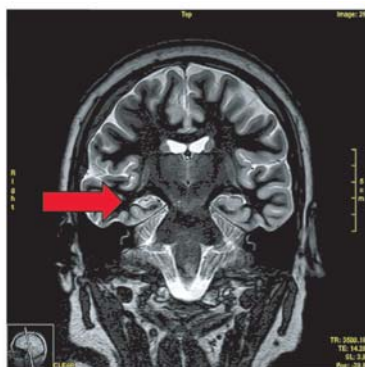
sen. Bei der Ätiologie wird nunmehr zwischen den folgenden Kategorien unterschieden:

1. Genetisch (Epilepsien mit bekanntem Gendefekt oder Evidenz für eine zentrale Bedeutung einer genetischen Komponente)
2. Strukturell/metabolisch (z. B. Schlaganfall, Trauma, Infektion)
3. Unbekannte Ursache (die Art der zugrunde liegenden Ursache konnte bislang nicht aufgeklärt werden).

Die Klassifikation der Epilepsien erfolgt in:

1. elektroklinische Syndrome (klinische Entitäten, die durch Cluster elektroklinischer Merkmale verlässlich identifiziert werden können),
2. unverwechselbare Konstellationen (Krankheitsentitäten, die auf der Basis spezifischer Läsionen oder anderer Ursachen klinisch unterscheidbare Konstellationen darstellen),
3. strukturelle/metabolische Epilepsien (Epilepsien aufgrund spezifischer struktureller oder metabolischer Läsionen oder Zustände; bisher wurden viele dieser Epilepsien als symptomatische fokale Epilepsien zusammengefasst; es wird explizit empfohlen, weniger Gewicht auf die Lokalisation als auf die zugrunde liegenden strukturellen und metabolischen Ursachen zu legen) und
4. Epilepsien unbekannter Ursache (entsprechend den früher als kryptogen bezeichneten Epilepsien).

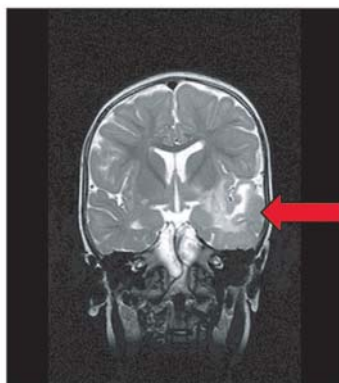
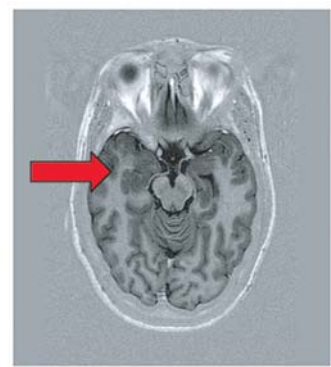
Zudem können in die Klassifikation eines Epilepsiesyndroms (und jedes individuellen Patienten) auch andere Merkmale



Hippokampusatrophie



Fokale kortikale Dysplasie



Hirntumoren



Gefäßmissbildungen

Abbildung 5: Strukturelle Befunde bei symptomatischen Epilepsien

Tabelle 1: Neue Klassifikation von epileptischen Anfällen*. Nach [30, 31].**Generalisierte Anfälle**

Tonisch-klonisch (in jeder Kombination)

Absence

Typisch

Atypisch

Mit speziellen Merkmalen

Myoklonische Absence

Lidmyoklonien

Myoklonisch

Myoklonisch

Myoklonisch-atonisch

Myoklonisch-tonisch

Klonisch

Tonisch

Atonisch

Fokale Anfälle**Unbekannt**

Epileptische Spasmen

*Ein Anfall, der nicht ohne Weiteres in eine der vorgestellten Kategorien eingeordnet werden kann, sollte als „nicht klassifiziert“ betrachtet werden, bis weitere Informationen seine genaue Diagnose erlauben. Dies wird jedoch nicht als eine Klassifikationskategorie aufgefasst.

eingehen, die oft routinemäßiger Bestandteil der Abklärung sind. Diese beinhalten die kognitive und entwicklungsbezogene Vorgeschichte und deren entsprechende Folgen, die Ergebnisse der neurologischen, neuropsychologischen und psychiatrischen Untersuchung, detaillierte Merkmale des ictalen und interiktalen EEGs, strukturelle Bildgebungsbefunde, provozierende oder Triggerfaktoren, zeitliche Muster des Auftretens von Anfällen in Bezug auf den Schlaf, das Manifestationsalter, die Assoziation mit spezifischen Fehlbildungstypen der kortikalen Entwicklung sowie spezifische Ursachen, wie z. B. Ionenkanalerkrankungen, wobei innerhalb dieser Kategorie nach spezifischen Ionenkanalgenen klassifiziert werden könnte, wie es z. B. für das lange QT-Syndrom erfolgt ist.

Natürlicher Verlauf bzw. natürliche Entwicklung

Der natürliche Verlauf bzw. die natürliche Entwicklung der Erkrankung erhält in der neuen Klassifikation einen zentralen Stellenwert. Insbesondere wird das Konzept der „epileptischen Enzephalopathie“ wieder eingeführt. Darunter werden kognitive und Verhaltensstörungen als Folgen epileptischer Aktivität verstanden, unabhängig davon bzw. zusätzlich zu dem, was man schon alleine wegen der zugrunde liegenden Pathologie (z. B. kortikale Malformation) erwarten würde. Dies beinhaltet auch die Vorstellung, dass eine Unterbindung der epileptischen Aktivität zu einer Verbesserung der Kognition und des Verhaltens führen kann. Die Bezeichnung „katastrophal“ sollte aufgrund der damit verbundenen starken emotionalen Untertöne nicht mehr verwendet werden. Ebenso wird der Begriff „benigne“ nicht mehr empfohlen, da damit über eine Vielzahl von zerebralen Störungen einschließlich kognitiver, verhaltensmäßiger und psychiatrischer

Erkrankungen hinweggetäuscht wird. Stattdessen wird der beschreibende Ausdruck „selbstlimitierend“ für die hohe Wahrscheinlichkeit einer spontanen Remission in einem bestimmten Alter vorgeschlagen. Bei den bisher als idiopathisch bezeichneten Syndromen neigen die meisten Patienten dazu, auf Medikamente anzusprechen, sodass diese als „pharmakoresponsiv“ bezeichnet werden könnten.

Festzuhalten bleibt, dass diese Klassifikation noch Gegenstand intensiver Diskussion ist und derzeit noch keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden hat [33–39].

■ Behandlungsziele

In den vergangenen Jahren wurde zunehmend erkannt, dass eine optimale Epilepsiebehandlung über die bloße Anfallskontrolle hinausgeht. Die anderen, zumeist ebenso wichtigen Behandlungsziele können wie folgt zusammengefasst werden: Gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie, Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie, einfache Handhabung der Medikation für Patient und Arzt, günstige Beeinflussung von mit der Epilepsie häufig assoziierten Begleiterkrankungen (insbesondere psychiatrische Erkrankungen und neuropsychologische Störungen) sowie Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen (Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter, ältere Patienten, retardierte Patienten) (Tab. 3) [21].

Optimale Anfallskontrolle

Die optimale Anfallskontrolle ist sicherlich das wichtigste Ziel der Epilepsiebehandlung und bedeutet Anfallsfreiheit. So bestehen bei anfallsfreien Patienten keine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität und eine der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Beschäftigungsrate [40]. Anfallsfreiheit muss deshalb bereits am Beginn der Behandlung konsequent angestrebt werden, einer Bagatellisierung von so genannten „seltenen, lediglich leichten oder nächtlichen“ Anfällen seitens des Patienten oder des Arztes ist deshalb entschieden entgegenzutreten. Kann innerhalb von 3 Monaten keine Anfallsfreiheit erreicht werden, ist der Patient an eine Spezialambulanz zu überweisen [21].

Gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie

Die gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie bedeutet die Beseitigung oder Minimierung von Nebenwirkungen. Die Verträglichkeit der antiepileptischen Medikation ist von entscheidender Bedeutung für die Lebensqualität von Epilepsiepatienten. In einer europäischen Befragung von > 5000 Epilepsiepatienten berichteten 88 % der Patienten über zumindest eine Nebenwirkung der medikamentösen Therapie, bei $\frac{1}{3}$ musste die Medikation wegen Nebenwirkungen im vergangenen Jahr geändert werden. Die Häufigkeit von medikamentösen Nebenwirkungen wird durch die behandelnden Ärzte zumeist beträchtlich unterschätzt. Insbesondere bei Patienten mit chronischen, schwer behandelbaren Epilepsien kann auch mit umfangreichen medikamentösen Therapieversuchen nur selten Anfallsfreiheit erreicht werden. Deshalb muss in dieser Situation das Behandlungsziel der Anfallsfreiheit modifiziert werden. Bei diesen (nicht-anfallsfreien) Patienten wird die Lebensqualität nämlich nicht durch

Tabelle 2: Neue Klassifikation elektroklinischer Syndrome und anderer Epilepsien. Nach [30, 31].

Elektroklinische Syndrome nach Manifestationsalter geordnet*	
<u>Neugeborenenzeit</u>	Autosomal-dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen (ADFEAM)
Benigne familiäre neonatale Epilepsie (BFNE)	Andere familiäre Temporallappenepilepsien
Frühe myoklonische Enzephalopathie (FME)	<u>Weniger spezifische Altersbeziehung</u>
Ohtahara-Syndrom (OS)	Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Foci (Kindheit bis Erwachsenenalter)
<u>Säuglingsalter</u>	Reflexepilepsien
Epilepsie der frühen Kindheit mit migratorischen fokalen Anfällen	
West-Syndrom (WS)	Unverwechselbare Konstellationen
Myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit (MEI)	Mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampusklerose (MTLE mit HS)
Benigne frühkindliche Epilepsie (BFE)	Rasmussen-Syndrom
Benigne familiäre frühkindliche Epilepsie (BFFE)	Gelastische Anfälle bei hypothalamischen Hamartomen
Dravet-Syndrom (DS)	Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie (-Syndrom)
Myoklonische Enzephalopathie bei nicht-progredienten Störungen	Epilepsien, die nicht in diese diagnostischen Kategorien passen, können zunächst auf der Basis des Vorhandenseins oder Fehlens einer bekannten strukturellen oder metabolischen Störung (vermutliche Ursache) und dann auf der Basis des primären Anfallsbeginns (generalisiert vs. fokal) unterschieden werden.
<u>Kindheit</u>	Epilepsien aufgrund von und eingeteilt nach strukturell-metabolischen Ursachen
Fiebergebundene Anfälle plus (FA+; „Fieberkrämpfe“ plus; können im Kleinkindalter beginnen)	Malformationen der kortikalen Entwicklung (Hemimegalenzephalie, Heterotopien etc.)
Panayiotopoulos-Syndrom	Neurokutane Syndrome (Tuberöse-Sklerose-Komplex, Sturge-Weber-Syndrom etc.)
Epilepsie mit myoklonisch-atonischen (früher astatischen) Anfällen	Tumoren
Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BEZTS; Rolando-Epilepsie)	Infektionen
Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE)	Traumen
Spät beginnende kindliche Okzipitallappenepilepsie (Gastaut-Typ)	Angiome
Epilepsie mit myoklonischen Absencen	Perinatale Insulte
Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	Schlaganfälle
Epileptische Enzephalopathie mit kontinuierlichen Spike- und Wave-Entladungen im Schlaf (CSWS)**	etc.
Landau-Kleffner-Syndrom (LKS)	
Kindliche Absencenepilepsie (KAE)	Epilepsien unbekannter Ursache
<u>Adoleszenz bis Erwachsenenalter</u>	Zustände mit epileptischen Anfällen, die traditionell nicht als eine Form der Epilepsie <i>per se</i> betrachtet werden
Juvenile Absencenepilepsie (JAE)	Benigne neonatale Anfälle (BNA)
Juvenile myoklonische Epilepsie (JME)	Fiebergebundene Anfälle (FA, „Fieberkrämpfe“)
Epilepsie mit ausschließlichen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	
Progressive Myoklonusepilepsien (PME)	

*Diese Einordnung erfolgt ohne Bezug zur Ätiologie.

**Diese Epilepsieform wird manchmal auch als Epilepsie mit Status epilepticus im Schlaf (ESES) bezeichnet.

die Anfallsfrequenz, sondern durch das Ausmaß der Nebenwirkungen determiniert. Allfällige Nebenwirkungen sollten deshalb systematisch – am besten mit einem strukturierten Fragebogen – erfasst werden. Durch eine Anpassung der medikamentösen Therapie (z. B. Dosisreduktion oder Medikamentenwechsel) gelingt oft eine Beseitigung oder Minimierung der Nebenwirkungen ohne wesentliche Verschlechterung der Anfallskontrolle – „Weniger ist manchmal mehr“ [41]. Hier sei daraufhin gewiesen, dass Patienten auch bei so genannten „niedrigen Dosierungen“ oder Serumkonzentrationen im so genannten „Referenzbereich“ unter Nebenwirkungen leiden können, auf die reagiert werden muss.

Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen können bei hepatal metabolisierten Medikamenten Dosisanpassungen er-

forderlich sein, diese Medikamente sind aber nicht grundsätzlich kontraindiziert. Lediglich Valproinsäure sollte aufgrund von möglichen Ammoniakserhöhungen vermieden werden. Viele Antiepileptika führen zu einer asymptomatischen Erhö-

Tabelle 3: Behandlungsziele in der Epilepsitherapie

- Optimale Anfallskontrolle = Anfallsfreiheit
- Gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie
- Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen
- Einfache Handhabung der Medikation für Patient und Arzt
- Günstige Beeinflussung von mit der Epilepsie häufig assoziierten Begleiterkrankungen (insbesondere psychiatrische Erkrankungen, neuropsychologische Störungen und Schlafstörungen)
- Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen (Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter, ältere Patienten, retardierte Patienten)

hung von Leberfunktionsparametern (insbesondere von GGT, seltener von GOT und GPT). Stabile Erhöhungen der Transaminasen um das 2–3-Fache des oberen Grenzwerts können dabei toleriert werden, erschweren aber das Monitoring einer begleitenden Lebererkrankung [42]. Eine positive Anamnese für Nierensteine stellt eine relative Kontraindikation für die Verwendung von Topiramat und Zonisamid dar, da diese Substanzen die Bildung von Nierensteinen begünstigen [43]. Carbamazepin und Oxcarbazepin können zu Hyponatriämien führen und sollten deshalb bei bereits bestehender Hyponatriämie oder bei bestehenden Risikofaktoren für Hyponatriämien vermieden werden (z. B. höheres Lebensalter, Anamnese mit exzessiver Wasseraufnahme, Einschränkung der Nierenfunktion, Einnahme von andere Medikamenten, die eine Hyponatriämie induzieren können) [44]. Carbamazepin kann zu atrioventrikulären Blockierungen führen und ein Sick-Sinus-Syndrom verschlechtern [42]. Diese Nebenwirkung konnte allerdings in einer rezenten kontrollierten Studie nicht bestätigt werden [45]. Zudem kann Carbamazepin eine Leukopenie verursachen und sollte deshalb bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen vermieden werden [42]. Valproinsäure verursacht eine dosisabhängige Thrombozytopenie bei bis zu 17 % der Patienten und sollte deshalb bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nicht eingesetzt werden [46].

Patienten mit Epilepsie leiden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant häufiger an Osteoporose. So haben nur 39 % der Epilepsiepatienten > 55 Jahre eine normale Knochenmineraldichte („bone mineral density“ [BMD]), bei 35 % besteht eine Osteopenie und bei 26 % eine Osteoporose. Die Vergleichswerte in der Allgemeinpopulation liegen bei 84 % für eine normale BMD, bei 15 % für eine Osteopenie und bei 1 % für eine Osteoporose [47]. Folgende Mechanismen werden für diese antiepileptikainduzierte Osteopathie verantwortlich gemacht:

1. Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels (gesteigerter Abbau von Vitamin D in der Leber durch eine über Antiepileptika vermittelte Enzyminduktion)
2. Störung der intestinalen Kalziumresorption
3. Störungen der renalen tubulären Funktion mit Verlust von Kalzium und Phosphor
4. Störung des Sexualhormon-Stoffwechsels mit Erhöhung des sexualhormonbindenden Globulins und konsekutivem Östrogenmangel
5. Störung des Knochenumbaus durch Osteoklastenstimulation und Aktivitätsminderung von Osteoblasten

Zur Prophylaxe der antiepileptikainduzierten Osteopathie werden u. a. die folgenden Maßnahmen empfohlen: Körperliche Aktivität und Koordinationsübungen, kalziumreiche Kost und Vitamin-D-Substitution, ausgewogene Sonnenexposition und knochenbewusste Lebensweise (Rauchen einstellen, Alkoholkonsum reduzieren) [47–50].

Schließlich können durch Antiepileptika verursachte Gewichtsveränderungen oft ein gravierendes Problem in der Therapieführung darstellen (Gewichtszunahme unter Valproinsäure, Gabapentin und Pregabalin; Gewichtsabnahme unter Topiramat, Zonisamid und Felbamet) [51].

Einfache Handhabung der Medikation für Arzt und Patient

Hier ist auf ein einfaches Dosierungsschema zu achten (die 2x tägliche Medikamentengabe ist zumeist ausreichend). Antiepileptika mit fehlendem oder geringem Interaktionspotenzial sind gegenüber enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon), die den Abbau von oralen Antikoagulantien, Kortikosteroiden, Antihypertensiva, Antiarrhythmika und Lipidsenkern in der Leber signifikant beschleunigen können, zu bevorzugen. Bei Lebererkrankungen sollten generell Antiepileptika mit fehlender hepataler Metabolisierung verwendet werden. Bei Einschränkungen der Nierenfunktion muss bei vorwiegend renal eliminierten Antiepileptika (Gabapentin, Levetiracetam und Pregabalin) eine Dosisanpassung gemäß der Kreatinin-Clearance erfolgen [52].

Günstige Beeinflussung von mit der Epilepsie häufig assoziierten Begleiterkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen treten bei Epilepsiepatienten signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung, aber auch als bei anderen chronischen Erkrankungen.

Depression

Die Depression stellt die häufigste psychiatrische Begleiterkrankung bei Epilepsie dar. Die Häufigkeit von Depressionen korreliert mit der Anfallskontrolle: Sie liegt zwischen 3 und 9 % bei gut kontrollierter Epilepsie, jedoch zwischen 20 und 55 % bei Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien [53]. Zudem besteht bei Epilepsiepatienten eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 10-fach erhöhte Suizidrate [54, 55]. Umgekehrt ist bei Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien anamnestisch signifikant häufiger eine Depression zu erheben als in einem Vergleichskollektiv [56, 57]. Diese bidirektionale Beziehung zwischen Epilepsie und Depression kann durch gemeinsame Pathomechanismen beider Erkrankungen erklärt werden [58]. Obwohl das Vorliegen und der Schweregrad einer Depression die wichtigsten Prädiktoren für die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten darstellen [59–61], werden Depressionen bei Epilepsiepatienten unterdiagnostiziert und -behandelt [62]. Eine psychopharmakologische Behandlung sollte bei Vorliegen einer Begleitdepression deshalb unverzüglich initiiert werden, das epileptogene Potenzial von Antidepressiva stellt dabei ein vernachlässigbares Risiko dar [53, 63].

Psychotische Störungen

Die Prävalenz psychotischer Störungen bei Epilepsiepatienten liegt zwischen 2 und 8 %, wobei so genannte episodische Psychosen (iktale, postiktale und Alternativpsychosen), die in einem zeitlichen Bezug zum Anfallsgeschehen stehen, und chronische Psychosen (interiktale Psychosen) ohne zeitlichen Bezug zu den Anfällen unterschieden werden können [64–66].

Angststörungen

Die Prävalenz von Angststörungen bei Epilepsiepatienten liegt zwischen 15 und 25 % [67, 68]. Man kann zwischen präiktaler, iktaler, postiktaler und interiktaler Angst unterscheiden [69–71].

Neuropsychologische Beeinträchtigungen

Neuropsychologische Beeinträchtigungen, u. a. in den Bereichen Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit und Sprache, werden von nahezu der Hälfte der Patienten berichtet und im Wesentlichen durch die 3 folgenden Faktoren verursacht und beeinflusst [72–79]:

1. Morphologische Faktoren: Hier sind die Effekte von umschriebenen strukturellen Läsionen (so genannte epileptogene Läsion, d. h. die strukturelle Läsion, die für die Anfallserkrankung ursächlich verantwortlich ist), von diffusen Hirnschädigungen und schließlich von epilepsiechirurgischen Eingriffen zu unterscheiden. Das neuropsychologische Beeinträchtigungsprofil wird dabei sowohl durch die Lokalisation als auch die Art der epileptogenen Läsion (stationäre versus progressive Läsion) beeinflusst. Zudem können umschriebene Läsionen auch zu funktionellen Beeinträchtigungen in von der Läsion entfernten Hirnregionen führen (z. B. frontale und laterale temporale Funktionsstörungen bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie), was durch eine Störung von funktionellen Netzwerken erklärt werden kann. Diffuse Hirnschädigungen können häufig zu Epilepsien und neuropsychologischen Störungen führen. Schließlich müssen noch die neuropsychologischen Effekte von epilepsiechirurgischen Eingriffen erwähnt werden, wobei insbesondere auf postoperative Gedächtnis- und Sprachbeeinträchtigungen verwiesen sei.
2. Klinische und demographische Faktoren: Hier sind das Alter zu Erkrankungsbeginn, die Erkrankungsdauer, die Anfallsfrequenz und -schwere und das Geschlecht zu erwähnen. Ein früher Erkrankungsbeginn, eine lange Epilepsiedauer, häufige, generalisierte tonisch-klonische Anfälle sowie rezidivierende Status epileptici sind dabei Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigungen.
3. Funktionelle Faktoren: Dabei sind die Effekte der antiepileptischen Medikation, einer allfälligen psychiatrischen Komorbidität sowie von Anfällen und interiktalen epileptiformen Entladungen zu nennen.

Bereits Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien ohne Therapie, bei denen ein Medikamenteneffekt somit ausgeschlossen werden kann, zeigen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kognitive Einschränkungen [78]. Das Vorhandensein von kognitiven Beeinträchtigungen ist auch einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für die zu erwartende Anfallskontrolle [19].

Antiepileptika, die über eine Verminderung der bei der Epilepsie abnorm gesteigerten Exzitation wirken, können deshalb auch zu einer Beeinträchtigung von physiologischen Hirnfunktionen mit entsprechenden kognitiven Nebenwirkungen führen. Die negativen kognitiven Effekte der Antiepileptika sind dabei im Allgemeinen wesentlich geringer als die kognitiven Beeinträchtigungen im Rahmen der Epilepsieerkrankung, können allerdings für die Patienten eine zusätzliche kognitive Einschränkung bedeuten. Zumeist sind globale Funktionen, wie mentale und psychomotorische Geschwindigkeit, sowie Aufmerksamkeitsfunktionen betroffen. Generell erhöhen eine Polytherapie und hohe Dosen das Risiko für kognitive Nebenwirkungen [80].

Von den klassischen Antiepileptika zeigen Carbamazepin, Phenytoin und Valproinsäure geringe und vergleichbare kognitive Nebenwirkungen in den Bereichen psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis. Das kognitive Nebenwirkungsprofil von Phenobarbital ist etwas ungünstiger [80, 81].

Von den neuen Antiepileptika haben insbesondere Lamotrigin, Levetiracetam, Gabapentin und Pregabalin ein günstiges kognitives Nebenwirkungsprofil und verursachen weniger kognitive Nebenwirkungen als die klassischen Antiepileptika [82]. Topiramate hat von den neuen Antiepileptika das größte Risiko für kognitive Nebenwirkungen, wobei es hier auch zu spezifischen Funktionsstörungen mit negativen Auswirkungen auf die Sprachfunktionen (z. B. Wortflüssigkeit) kommen kann [83, 84]. Dieses Risiko kann durch eine langsame Titration und eine niedrige Dosierung signifikant vermindert werden. Auch für Zonisamid wurden negative kognitive Effekte beschrieben [85].

Schlafstörungen

Schlafstörungen treten bei Epilepsiepatienten signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Insbesondere nächtliche Anfälle führen zu Schlafstörungen und einem gestörten Schlafprofil. Diese Schlafstörungen führen wiederum zu einer signifikanten Beeinträchtigung der physischen und psychischen Lebensqualität [86].

Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen

Hier sind die speziellen Bedürfnisse von Kindern, Frauen im gebärfähigen Alter, älteren und retardierten Patienten (z. B. paradoxe Nebenwirkungen, eingeschränkte Möglichkeit der Patienten, allfällige Nebenwirkungen zu kommunizieren) zu berücksichtigen.

Zusammenfassend sollte somit eine möglichst individualisierte Pharmakotherapie erfolgen, die auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt wird – „individuelle Medikamente für individuelle Patienten“.

■ Behandlungsstrategien (Abb. 6)

Initiale Monotherapie

Generell sollte aus mehreren Gründen (Effektivität, klare Beurteilung von Effektivität und Nebenwirkungen, bessere Verträglichkeit, Verminderung des teratogenen Potenzials, keine pharmakokinetischen und/oder -dynamischen Interaktionen, bessere Compliance, geringere Kosten) zunächst immer eine Monotherapie mit dem für die jeweilige Epilepsieform am besten geeigneten Medikament durchgeführt werden (initiale Monotherapie) [1, 21]. Vor Beginn einer Pharmakotherapie kommt der möglichst genauen Eingrenzung der Epilepsieform entscheidende Bedeutung zu. Hier ist insbesondere die Unterscheidung zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien wichtig. Bei den meisten Patienten kann bereits mit einer relativ niedrigen Dosis das Therapieziel, nämlich Anfallsfreiheit ohne Nebenwirkungen, erreicht werden, weshalb die grundsätzliche Strategie als „start low, go slow“ zusammengefasst werden kann [15, 87]. Zirka 40–50 % der Patienten werden und bleiben unter einer initialen Monotherapie

anfallsfrei [10]. Deshalb kommt insbesondere der Wahl des ersten Medikaments entscheidende Bedeutung zu, da bei bestehender Anfallsfreiheit eine Therapieumstellung immer schwerer zu argumentieren ist.

Initiale Therapie fokaler Epilepsien im Erwachsenenalter

Für die initiale Therapie von fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter sind mittlerweile (in alphabetischer Reihenfolge) Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Phenytoin, Topiramat und Valproinsäure zugelassen. In den Zulassungsstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der antiepileptischen Wirksamkeit zwischen den neuen Antiepileptika und der jeweiligen Referenzsubstanz (zumeist Carbamazepin) gefunden werden (mit Ausnahme von Gabapentin, das weniger wirksam war). Hinsichtlich der Nebenwirkungsrate waren die neuen Antiepileptika in den meisten Fällen besser verträglich als die Referenzsubstanz. Die kombinierte Studien-Abbruchrate aufgrund von mangelnder Wirksamkeit und nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen war also für die neuen Antiepileptika geringer, was einer höheren Effektivität entsprach (Effektivität = Wirksamkeit und Verträglichkeit) [88]. In einer großen, offenen, randomisierten kontrollierten Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiramat in der Behandlung fokaler Epilepsien verglichen. Ziel der Studie war es, das Vorgehen in der klinischen Praxis möglichst realistisch nachzuvollziehen. Für die eine primäre Zielvariable, die Zeit bis zum Behandlungsabbruch (= Effektivität), war Lamotrigin signifikant besser als Carbamazepin, Gabapentin und Topiramat, im Vergleich zu Oxcarbazepin ergab sich ein nicht-signifikanter Vorteil. Bei der anderen primären Zielvariable – Zeit bis zu einer 12-monatigen Remission – war Carbamazepin signifikant wirksamer als Gabapentin und zeigte einen nicht-signifikanten Vorteil gegenüber Lamotrigin, Topiramat und Oxcarbazepin. Bei gleicher Effektivität war Topiramat wirksamer als Gabapentin, Gabapentin jedoch besser verträglich als Topiramat. Als Einschränkungen dieser Studie müssen das offene Studiendesign, die zumindest teilweise Verwendung von Carbamazepin in nicht-retardierter Form und der fehlende Vergleich mit Levetiracetam genannt werden [89]. Entsprechend den Leitlinien der Österreichischen und Deutschen Gesellschaften für Neurologie sollten deshalb aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils, der Pharmakokinetik mit geringem bis fehlendem Interaktionspotenzial und fehlender Enzyminduktion, der günstigen Beeinflussung von Komorbiditäten und des breiten Wirkungsspektrums Lamotrigin und Levetiracetam für die initiale Therapie von fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter bevorzugt werden [9].

Generalisierte Epilepsien

Bei den idiopathischen generalisierten Epilepsien richtet sich die Therapie nach den vorliegenden Anfallsformen und dem zugrunde liegenden Epilepsiesyndrom. Für die 4 wichtigsten idiopathischen generalisierten Epilepsiesyndrome (Absence-Epilepsie des Schulalters, juvenile Absence-Epilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie und Aufwach-Grand-mal-Epilepsie) ist Valproinsäure nach wie vor das Mittel der ersten Wahl. Die hohe Effektivität der Substanz wird allerdings durch die Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, polyzysti-

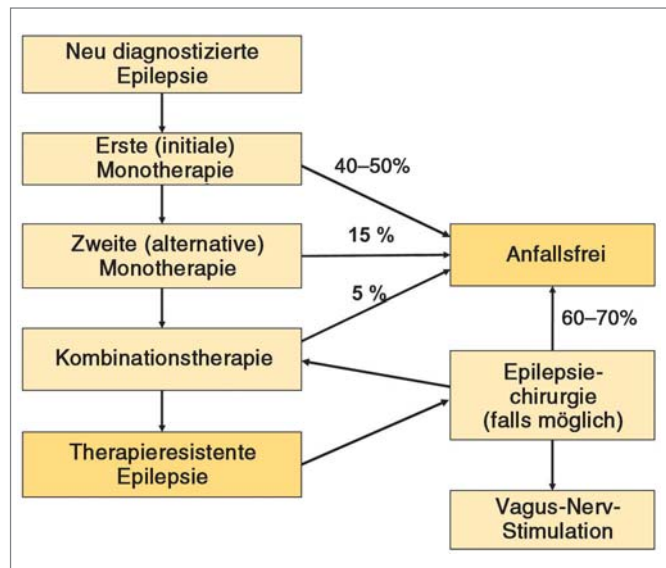


Abbildung 6: Behandlungsstrategien

Tabelle 4: Gründe für unbefriedigende Anfallskontrolle

- Schwer behandelbare Epilepsie
- Patient hat keine Epilepsie oder leidet neben epileptischen auch an nicht-epileptischen psychogenen Anfällen
- Falsche Klassifikation des Anfallsleidens
- Unzureichende Dosierung der Medikamente
- Fehler bei der Kombination von mehreren Antiepileptika
- Mangelnde Compliance

sches Ovarsyndrom, teratogenes Potenzial, negative Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung von Kindern, die während der Schwangerschaft gegenüber Valproinsäure exponiert wurden) relativiert, sodass Valproinsäure insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter zurückhaltend eingesetzt werden sollte.

Lamotrigin ist eine Alternative bei der Absence-Epilepsie des Schulalters und bei der juvenilen Absence-Epilepsie [90]. In einer rezenten doppelblinden Studie bei Patienten mit Absence-Epilepsie des Schulalters mit isolierten Absencen waren Valproinsäure und Ethosuximid wirksamer als Lamotrigin, zudem waren unter Ethosuximid signifikant weniger Aufmerksamkeitsstörungen zu beobachten als unter Valproinsäure [91].

Bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie und der Aufwach-Grand-mal-Epilepsie sind Lamotrigin, Topiramat, Levetiracetam und Zonisamid mögliche Alternativen, wobei Lamotrigin myoklonische Anfälle verschlechtern kann [88, 92–95].

In einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie wurden Valproinsäure, Lamotrigin und Topiramat in der Behandlung von generalisierten bzw. unklassifizierbaren Epilepsien verglichen [96]. Für eine primäre Zielvariable, die Zeit bis zum Behandlungsabbruch (= Effektivität), war Valproinsäure signifikant besser als Topiramat, im Vergleich zu Lamotrigin ergab sich ein nicht-signifikanter Vorteil. Bei der anderen primären Zielvariable, der Zeit bis zu einer 12-monatigen Remission, war Valproinsäure signifikant wirksamer als Lamotrigin, gegenüber Topiramat ergab sich kein signifikanter Un-

Tabelle 5: Antiepileptika: Indikationen, Vor- und Nachteile

Substanz	Indikationen	Vorteile	Nachteile/Nebenwirkungen
Carbamazepin	Fokale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle	Hohe Wirksamkeit bei fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, breite Erfahrungsgrundlage, gute Verträglichkeit	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle); kann Absencen, myoklonische und atonische Anfälle auslösen; vorübergehende Nebenwirkungen bei Therapiebeginn; allergische Hautreaktionen; Blutbildveränderungen; Hyponatriämien; kardiale Reizleitungsstörungen; Interaktionen mit anderen Antiepileptika und anderen Medikamenten
Eslicarbazepin	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, selten allergische Reaktionen; selten Hyponatriämien, günstige Pharmakokinetik (geringes Interaktionspotenzial, geringe Proteinbindung, lange Halbwertszeit)	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle), Schwindel, Müdigkeit, Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva
Ethosuximid	Absencen, insbesondere Absencen im Rahmen einer Absence-Epilepsie des Schulalters	Hocheffektives Antiepileptikum zur Behandlung von Absencen, gravierende Nebenwirkungen selten, günstige Pharmakokinetik, keine wesentlichen Interaktionen	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf Absencen, insbesondere keine Wirksamkeit gegen generalisierte tonisch-klonische Anfälle oder myoklonische Anfälle), dosisabhängige gastrointestinale Nebenwirkungen, dosisunabhängige psychiatrische und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen
Felbamat	Lennox-Gastaut-Syndrom: Kombinationstherapie von fokalen Anfällen im Alter > 4 Jahre	Nachgewiesene Wirksamkeit beim Lennox-Gastaut-Syndrom und bei fokalen Anfällen, generell gute Verträglichkeit	Seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen (aplastische Anämie 1:4000, Leberversagen 1:26.000–1:34.000) machen engmaschige Laborkontrollen erforderlich; zentralnervöse Nebenwirkungen: Kopfschmerzen und Schlafstörungen; gastrointestinale Nebenwirkungen; Gewichtsabnahme
Gabapentin	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen, Mittel der 1. Wahl bei der Altersepilepsie	Gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen, praktisch keine Interaktionen, rasche Aufdosierung möglich	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle), kann Absencen und Myoklonien verstärken, Müdigkeit, Schwindel, Gewichtszunahme, teilweise ungünstige Pharmakokinetik (3x tägliche Einnahme erforderlich, limitierte Resorption im höheren Dosisbereich)
Lacosamid	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen, günstige Pharmakokinetik (keine Interaktionen, geringe Proteinbindung), intravenöse Verfügbarkeit	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle); Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, geringe Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG
Lamotrigin	Mittel der 1. Wahl für die Initialtherapie bei fokalen Anfällen Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen Absence-Epilepsien, Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, eingeschränkt bei juveniler myoklonischer Epilepsie Lennox-Gastaut-Syndrom	Breites Wirkspektrum, gute Verträglichkeit, positive psychotrope Effekte, keine Gewichtszunahme oder endokrinen Nebenwirkungen, keine chronischen Nebenwirkungen	Kann Myoklonien verstärken, Wirkungsabschwächung durch orale Kontrazeptiva und in der Schwangerschaft, allergische Hautreaktionen (höhere Inzidenz bei Kindern), Schlafstörungen, Interaktionen mit anderen Antiepileptika (insbesondere mit Valproinsäure)
Levetiracetam	Mittel der 1. Wahl für die Initialtherapie bei fokalen Anfällen Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen Juvenile myoklonische Epilepsie Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen Status epilepticus	Hohe Wirksamkeit, breites Wirkspektrum (fokale und generalisierte Anfälle), gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen, keine chronischen Nebenwirkungen, praktisch keine Interaktionen, intravenöse Verfügbarkeit	Müdigkeit, Schwindel, Aggressivität
Oxcarbazepin	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	Hohe Wirksamkeit, ähnliches Nebenwirkungsprofil wie Carbamazepin bei etwas besserer Verträglichkeit und einfacherer Pharmakokinetik, keine Interaktionen mit anderen Antiepileptika	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle), Arzneimittellexantheme; Hyponatriämien (im Alter zunehmend), Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva

Tabelle 5 (Fortsetzung): Antiepileptika: Indikationen, Vor- und Nachteile

Substanz	Indikationen	Vorteile	Nachteile/Nebenwirkungen
Phenobarbital	Reservemittel bei fokalen und generalisierten Epilepsien	Mittel der ersten Wahl bei Neugeborenenkrämpfen, breites Wirkspektrum, allergische Reaktionen selten, Blutbildveränderungen sehr selten	Kann Absencen im hohen Dosisbereich verstärken, zentralnervöse Nebenwirkungen (Sedierung, negative kognitive Effekte, Kinder: Verhaltensauffälligkeiten, ältere Patienten: Verwirrheitszustände), Libidoverlust, Potenzstörungen; Bindegewbserkrankungen (Dupuytren-Kontraktur, algodystrophische Schulter-Arm-Syndrome), Interaktionen mit anderen Antiepileptika und anderen Medikamenten
Phenytoin	Reservemittel bei fokalen Anfällen Status epilepticus	Hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit zu Therapiebeginn, rasche Aufdosierung möglich, parenterale Darreichungsform (Status-Behandlung)	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale und generalisierte tonisch-klonische Anfälle), kann Absencen verstärken, allergische Hautreaktionen, chronische Nebenwirkungen (Gingivahyperplasie, Vergrößerung der Gesichtszüge, Hirsutismus), selten lokale Unverträglichkeit bei parenteraler Applikation, sättigbare Biotransformation, somit Akkumulation möglich, Interaktionen mit anderen Antiepileptika und anderen Medikamenten
Pregabalin	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen; günstige Pharmakokinetik (keine Interaktionen, keine hepatische Metabolisierung, rasche Aufdosierung möglich), günstige Beeinflussung von Begleiterkrankungen (Angststörungen, Schlafstörungen)	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle), kann Myoklonien induzieren, Müdigkeit, Schwindel, Ataxien, Gewichtszunahme, periphere Ödeme
Primidon	Reservemittel bei fokalen und generalisierten Anfällen	Breites Wirkspektrum, allergische Reaktionen selten, Blutbildveränderungen sehr selten	Wirksamkeit bei fokalen Anfällen geringer als die von Carbamazepin, kann Absencen im hohen Dosisbereich verstärken, schlechte Verträglichkeit zu Therapiebeginn, zentralnervöse Nebenwirkungen (Sedierung, negative kognitive Effekte, Kinder: Verhaltensauffälligkeiten, ältere Patienten: Verwirrheitszustände), Libidoverlust, Potenzstörungen; Bindegewbserkrankungen (Dupuytren-Kontraktur, algodystrophische Schulter-Arm-Syndrome), Interaktionen mit anderen Antiepileptika und anderen Medikamenten
Rufinamid	Kombinationstherapie beim Lennox-Gastaut-Syndrom Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Hohe Wirksamkeit beim Lennox-Gastaut-Syndrom, keine allergischen Reaktionen, gute Verträglichkeit, keine negativen kognitiven Effekte	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Interaktionen mit anderen Antiepileptika
Tiagabin	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen, keine chronischen Nebenwirkungen	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle), kann Absencen verstärken (bis zum Absencenstatus), gastrointestinale Nebenwirkungen, Interaktionen mit anderen Antiepileptika, kurze Halbwertszeit
Topiramat	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen Lennox-Gastaut-Syndrom Absence-Epilepsien, juvenile myoklonische Epilepsie, Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	Hohe Wirksamkeit; breites Wirkspektrum gegen alle Anfallstypen, keine Verschlechterung von bestimmten Anfallstypen, keine allergischen Reaktionen	Kognitive Nebenwirkungen, Gewichtsabnahme, psychiatrische Nebenwirkungen, Nierensteine, Parästhesien; Interaktionen mit anderen Antiepileptika, Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva (bei Dosis > 200 mg)
Vigabatrין	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen West-Syndrom	Hohe Wirksamkeit, Mittel der ersten Wahl beim West-Syndrom, gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen, keine Interaktionen mit anderen Antiepileptika (Ausnahme: Phenytoin), rasche Aufdosierung möglich	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Anfälle und infantile Spasmen), kann Absencen und Myoklonien induzieren, (irreversible) Gesichtsfelddefekte bei 30–40 % der Patienten, psychiatrische Nebenwirkungen, Gewichtszunahme
Valproinsäure	Monotheapie bei fokalen und generalisierten Anfällen Status epilepticus	Breites Wirkspektrum gegen alle Anfallstypen, keine Verschlechterung von bestimmten Anfallstypen, gute Verträglichkeit; allergische Reaktionen selten, parenterale Darreichungsform (Status-Behandlung)	Gewichtszunahme, polyzystisches Ovarsyndrom, teratogenes Potenzial und negative Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung bei Exposition während der Schwangerschaft, daher limitierter Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter; Haarausfall; Tremor (dosisabhängig); Enzephalopathien; Auswirkungen auf Blutgerinnungssystem; sehr selten: akutes Leberversagen
Zonisamid	Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen	Hohe Wirksamkeit in der Kombinationstherapie fokaler Epilepsien, breites Wirkspektrum; mögliche andere Indikationen: generalisierte Anfälle, Lennox-Gastaut-Syndrom, progressive Myoklonusepilepsien; lange Halbwertszeit	Müdigkeit, kognitive und psychiatrische Nebenwirkungen, Gewichtsabnahme, Nierensteine, Oligohidrose und Hyperthermie (selten), teratogenes Potenzial, Interaktionen mit anderen Antiepileptika

terschied. Die Vorteile von Valproinsäure werden allerdings, wie erwähnt, durch die Nebenwirkungen der Substanz relativiert.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom erweist sich in 80–95 % der Fälle als therapieresistent. Therapeutische Optionen beinhalten Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramat, Levetiracetam, Zonisamid, Felbamat und Rufinamid [97].

Alternative Monotherapie und Kombinations-therapie

Falls mit der initialen Monotherapie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann oder nicht-tolerierbare Nebenwirkungen bestehen, sollte überlappend auf eine Monotherapie mit einem anderen Antiepileptikum umgestellt werden (alternative Monotherapie) [1, 21].

Mit einer alternativen Monotherapie kann bei 15 % der Patienten eine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden. Bei ca. 40 % der Patienten kann weder mit einer initialen noch mit einer alternativen Monotherapie Anfallsfreiheit erzielt werden. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten (ca. 6 %) kann durch eine Kombinationstherapie Anfallsfreiheit erzielt werden. Dennoch kann bei ca. 20–50 % der Patienten eine signifikante Anfallsreduktion (> 50 %) erreicht werden (so genannte „Responder“), wobei die klinische Relevanz dieses Parameters fraglich ist [98]. Bei ca. 35 % der Patienten gelingt keine befriedigende medikamentöse Einstellung – es besteht eine therapieresistente bzw. schwer behandelbare Epilepsie [10].

Wenn mit der genannten Strategie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann, sollte man sich zunächst die möglichen Gründe für eine unbefriedigende Anfallskontrolle vergegenwärtigen (Tab. 4). Im Falle einer schwer behandelbaren Epilepsie bestehen für das weitere Vorgehen dann folgende Möglichkeiten:

- Bei einer fokalen Epilepsie: Ist der Patient ein möglicher Kandidat für einen epilepsiechirurgischen Eingriff? Wenn ja, sollte eine Zuweisung zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik erfolgen.
- Umstellung von der Kombinations- auf eine Monotherapie: Durch Umstellung einer erfolglosen Kombinations- auf eine Monotherapie kann bei > 80 % der Patienten bei gleicher Anfallskontrolle eine Verringerung der Nebenwirkungen erzielt werden.
- Umstellung auf eine andere Kombinationstherapie.

Die Vor- und Nachteile der einzelnen Antiepileptika sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

■ Medikamentöse Therapieresistenz

2010 wurde durch eine „Ad hoc Task Force“ der „ILAE Commission on Therapeutic Strategies“ eine neue Definition der medikamentös therapieresistenten Epilepsie vorgestellt [11]. Diese Definition soll in der täglichen klinischen Praxis anwendbar sein und so dem primär versorgenden Arzt (Allgemeinmediziner, Neurologe, Epileptologe) ein Werkzeug in die Hand geben, um Patienten mit medikamentös therapieresistenten Epilepsien rasch zu erkennen und eine unverzügliche

che Zuweisung an ein entsprechend spezialisiertes Zentrum zu ermöglichen.

Die Definition umfasst 2 „hierarchische“ Ebenen („levels“): In **Level 1** wird der Outcome einer therapeutischen Intervention klassifiziert. Dabei werden einerseits die Anfallskontrolle (Kategorie 1: anfallsfrei, Kategorie 2: nicht anfallsfrei bzw. Behandlungsversagen, Kategorie 3: unbestimmt) sowie andererseits die Nebenwirkungen (A: keine Nebenwirkungen, B: Nebenwirkungen, C: unbestimmt) beurteilt. Damit ein Outcome in eine der genannten Kategorien klassifiziert werden kann, muss eine therapeutische Intervention passend („appropriate“) und adäquat („adequate“) sein. Eine Intervention ist dann passend, wenn für die vorliegenden Anfallstypen bzw. für das vorliegende Epilepsiesyndrom ein passendes Medikament gewählt wurde, d. h. die Wirksamkeit wurde bereits gezeigt, am besten in einer randomisierten kontrollierten Studie. Eine Intervention ist dann adäquat, wenn die Therapie in einer ausreichenden Dosierung für eine ausreichend lange Zeit erfolgte. Das Ergebnis einer Intervention wird als unbestimmt definiert, wenn sie nicht adäquat war, d. h. die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen bei unzureichender Dosierung abgebrochen wurde (z. B. aufgrund einer allergischen Reaktion) oder der Patient im Follow-up verloren wurde. Die Dauer der Anfallsfreiheit wird festgesetzt als entweder 12 Monate oder 3× das längste anfallsfreie Intervall vor der Intervention, was immer länger ist. Wenn ein Patient < 12 Monate, aber länger als 3× das längste anfallsfreie Intervall vor der Intervention anfallsfrei geblieben ist, wird sein Outcome als „unbestimmt“ klassifiziert, erleidet er einen erneuten Anfall innerhalb von 12 Monaten, wird er als „nicht anfallsfrei“ bzw. „Behandlungsversagen“ klassifiziert. Nebenwirkungen werden entsprechend dem WHO Technical Report No 498 (1972) definiert als „any response to an intervention which is noxious and unintended, and which occurs when the intervention is applied with modalities normally used in humans for the treatment of epilepsy“, also „jegliche Reaktion auf eine Intervention, die schädlich und unbeabsichtigt ist und die bei einer Intervention, die unter Modalitäten auftritt, die normalerweise für die Behandlung von Epilepsien angewendet werden“.

In **Level 2** erfolgt die Definition der therapieresistenten Epilepsie: „Drug resistant epilepsy may be defined as failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used AED schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom“, d. h. „eine therapieresistente Epilepsie kann definiert werden als das Versagen von adäquaten Versuchen von 2 tolerierten und passend gewählten und verwendeten Antiepileptika-Therapieplänen (entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie), um anhaltende Anfallsfreiheit zu erreichen“. In anderen Worten entspricht eine Therapieresistenz einem Outcome der Kategorie 2 für mindestens 2 Therapiepläne, wobei für die derzeitige Therapie kein Outcome der Kategorie 1 gegeben sein darf. Dabei ist zu beachten, dass die Epilepsie eines Patienten als dynamischer und nicht als statischer Prozess anzusehen ist und die Einstufung als therapieresistent nur für einen gegebenen Zeitpunkt gültig ist und nicht bedeutet, dass der Patient niemals anfallsfrei werden kann. Zudem ist es möglich, dass ein Patient zu einem gegebenen Zeitpunkt weder die Definition von An-

fallsfreiheit noch von Behandlungsversagen erfüllt, das Ansprechen auf die Therapie wird dann vorübergehend als „undefiniert“ klassifiziert.

■ Generika

Grundsätzlich liegen die zulässigen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Generika gegenüber dem Originalpräparat bei 25 % nach oben und 20 % nach unten, d. h. bei 80–125 %. Schwankungsbreiten von 10–20 % kommen bei vielen Patienten bei Mehrfachmessungen und wechselndem Einnahmezeitpunkt eines Medikamentes vor und sind somit nicht als besonders kritisch zu werten. Grundsätzlich spricht nichts gegen die Verwendung eines Generikums, da bei jedem Patienten der optimale Wirkspiegel ohnehin individuell festzulegen ist. Die Leitlinienempfehlung der Österreichischen und Deutschen Gesellschaften für Neurologie lauten daher: *„Eine Ersteinstellung auf generische Präparate ist prinzipiell möglich, ein Wechsel sollte vor allem bei anfallsfreien Patienten vermieden werden. Ein Umsteigen vom Originalpräparat kann diskutiert werden. Hier ist über eine Medikamentenanamnese in Betracht zu ziehen, wie schwierig oder leicht es war, den Patienten einzustellen. Keinesfalls dürfen aus Kostengründen die Anfallsfreiheit und die wieder gewonnenen sozialen Vorteile eines Patienten gefährdet werden, was z. B. mit einem Verlust der Fahrtauglichkeit einhergehen würde. Hier bestehen u. U. auch Haftungsansprüche gegenüber dem Arzt oder dem Apotheker. Zudem ist der Arzt verpflichtet, den Patienten über das Risiko jedes Medikamentenwechsels aufzuklären; das schließt den Wechsel vom Original zum Generikum ein“*. Jedenfalls sollte ein ständiger Wechsel zwischen Originalpräparat und Generikum sowie von einem Generikum auf ein anderes vermieden werden [9]. In rezenten Studien konnten eine erhöhte Inanspruchnahme von ambulanten und stationären medizinischen Leistungen, eine Verlängerung der Krankenhausaufenthalte, eine erhöhte Verletzungsrate und schließlich höhere medizinische Kosten bei Verwendung von Generika im Vergleich zu den Originalpräparaten nachgewiesen werden [99, 100].

■ Spezielle Patientengruppen

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sind einerseits Interaktionen mit der Pille und andererseits eine mögliche Schwangerschaft bei der Wahl des Antiepileptikums zu berücksichtigen. Die folgenden Antiepileptika vermindern die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva: Carbamazepin, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon und Topiramat (ab einer Dosis > 200 mg/d). Für die folgenden Antiepileptika ergeben sich hingegen keine Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva: Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Valproinsäure, Vigabatrin und Zonisamid (Tab. 6). Zu beachten ist zudem, dass Lamotrigin zwar keinen Einfluss auf orale Kontrazeptiva hat, umgekehrt aber orale Kontrazeptiva den Serumspiegel von Lamotrigin signifikant absenken.

Eine Schwangerschaft hat im Allgemeinen keinen signifikanten Einfluss auf die Anfallsfrequenz. Bei Frauen mit Epilepsie

besteht zudem kein signifikant erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (ungeplante Sectio, späte vaginale Blutungen, vorzeitige Wehen, Frühgeburten). Generalisierte tonisch-klonische Anfälle der Mutter können durch abdominelle Traumen zu einer direkten bzw. über hypoxisch-ischämische Mechanismen durch eine verminderte placentare Perfusion zu einer sekundären Schädigung des Kindes führen, deshalb ist insbesondere in der Schwangerschaft eine optimale Anfallskontrolle anzustreben. Eine Monotherapie ist im Allgemeinen mit keinem erhöhten Risiko für das Auftreten von großen Missbildungen assoziiert. Eine Kombinationstherapie sollte jedoch nach Möglichkeit vermieden werden. Der teratogene Effekt ist nur bis zur 12. Schwangerschaftswoche gegeben. Die einzige Ausnahme mit einem erhöhten teratogenen Risiko ist Valproinsäure in einer Tagesdosis > 1000 mg. Grundsätzlich sollte immer Folsäure in einer Tagesdosis von 5 mg verabreicht werden. Eine Schwangerschaft führt zu einem signifikanten Abfall des Lamotrigin-Spiegels, eine entsprechende Dosisanpassung ist deshalb erforderlich. Auch für Oxcarbazepin und Levetiracetam konnten signifikante Reduktionen der Serumspiegel gezeigt werden, sodass regelmäßige Serumspiegelkontrollen angeraten werden. Die Geburt ist unproblematisch, eine Epilepsie ist keine Indikation für eine Sectio. Stillen ist erlaubt, die Frauen sollten dazu ermutigt werden [101–103]. Zudem müssen hier noch die negativen Effekte auf die langfristige kognitive Entwicklung von Kindern erwähnt werden, die *in utero* gegenüber Valproinsäure exponiert wurden [104, 105].

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von Epilepsien bei älteren Menschen hat in den vergangenen Jahren signifikant zugenommen. Dies ist einerseits durch die allgemeine demographische Entwicklung und die entsprechend zunehmende Zahl von alternden Epilepsiepatienten erklärbar, andererseits durch die zunehmende Inzidenz der Epilepsie im höheren Lebensalter ($\frac{1}{3}$ der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr!). Durch Reduktion der Absorption, Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion und Verminderung des Albumins kommt es zu einer veränderten Pharmakokinetik der Antiepileptika im Alter. Zudem kommt es auch zu Änderungen der Pharmakodynamik, d. h. Nebenwirkungen können bereits bei relativ niedrigen Serumspiegeln auftreten. Antiepileptika müssen daher grundsätzlich niedriger und vorsichtiger dosiert werden. Zudem müssen auch die im Alter zunehmend häufigen Komorbiditäten (Erkrankungen von Herz, Niere, Knochen und Blutgerinnung sowie psychische Erkrankungen) berücksichtigt werden. Bei verminderter Kreatinin-Clearance ist besondere Vorsicht geboten bei der Dosierung von Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin und Vigabatrin, jedoch auch bei anderen Substanzen, die zumindest teilweise über die Niere ausgeschieden werden. Aufgrund der zahlreichen möglichen Interaktionen und kognitiven Nebenwirkungen sollten Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Carbamazepin zurückhaltend eingesetzt werden. Bei Carbamazepin ist vor allem auf eine vorbestehende AV-Blockierung zu achten. Ebenso sollten keine enzyminduzierenden Substanzen bei Osteoporose eingesetzt werden. Entsprechend der aktuellen Studienlage sollten deshalb bevorzugt Gabapentin und Lamotrigin verwendet werden. Daneben wird auch Levetiracetam aus pharmakologischen Überlegungen von Experten

empfohlen, wobei hierfür allerdings keine Studiendaten vorliegen [9, 106–108].

■ Epilepsiechirurgie

Bei ca. 40–50 % der Patienten mit fokalen Epilepsien gelingt mit einer medikamentösen Therapie keine befriedigende Anfallskontrolle. Falls bei diesen Patienten im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik die Lokalisation derjenigen Hirnregion gelingt, von der die Anfälle ihren Ausgang nehmen („Fokuslokalisation“), kann durch einen resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff in vielen Fällen Anfallsfreiheit erreicht werden. In Österreich leben derzeit ca. 14.000 Patienten, die von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren könnten, jährlich kommen 150–200 weitere Patienten hinzu. Die überwiegende Mehrzahl der chirurgischen Eingriffe erfolgt am Schläfenlappen, wobei hier Anfallsfreiheit bei > 60–70 % der Patienten erzielt werden kann [109]. Die überlegene Wirksamkeit epilepsiechirurgischer Verfahren bei Temporallappenepilepsie gegenüber der rein medikamentösen Weiterbehandlung ist durch eine randomisierte Studie belegt [110]. Die Erfolgsraten bei den extratemporalen Epilepsien sind wesentlich ungünstiger, insbesondere wenn keine Läsion identifiziert werden kann [111]. Leider erfolgt die Zuweisung zur Epilepsiechirurgie auch heute noch außerordentlich spät – durchschnittlich erst 20 Jahre nach Erkrankungsbeginn. Die Patienten sollten deshalb nach Versagen des zweiten Medikamentes, spätestens aber nach 5 Jahren vergeblicher Therapie, einem Spezialzentrum zugewiesen werden, um die Frage der Operabilität zu prüfen. Nur so können die negativen sozialen und kognitiven Effekte einer langjährigen therapieresistenten Epilepsie vermieden werden [112].

■ Vagus-Nerv-Stimulation

Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) stellt bei Patienten mit medikamentös therapierefraktärem Anfallsleiden, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen bzw. bei denen eine Operation keinen Erfolg erbrachte, eine mögliche therapeutische Option dar. Weltweit sind bislang > 100.000 Stimulatoren implantiert worden. Die VNS ist ein palliatives Verfahren und führt bei ca. 20–40 % der Patienten (in offenen Studien bei bis zu 50 % der Patienten) zu einer

> 50%-igen Anfallsreduktion. Anfallsfreiheit kann jedoch nur in Ausnahmefällen erreicht werden. Die Vagus-Nerv-Stimulation hat zusätzlich den potenziellen Vorteil eines antidepressiven Effekts [9, 112, 113].

■ Beendigung der Therapie

Generell sollte frühestens nach 2-jähriger Anfallsfreiheit ein Absetzversuch unternommen werden, bei bestimmten Epilepsiesyndromen, wie z. B. der juvenilen myoklonischen Epilepsie, frühestens nach 5 Jahren, obwohl hier manche Autoren eine lebenslange Therapie für sinnvoll erachten. Insgesamt sollte die Beendigung der antiepileptischen Therapie nicht nach der Zahl der anfallsfreien Jahre determiniert werden, sondern vielmehr dadurch, ob die epilepsieauslösende Ursache wirklich weggefallen ist (z. B. ist keine Änderung der genetischen Disposition bei vielen idiopathischen generalisierten Epilepsien zu erwarten, auch strukturelle Veränderungen persistieren). Nur Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, haben nach Ende der Therapie ein geringes Rückfallrisiko [2, 9].

■ Relevanz für die Praxis

Eine Epilepsie ist mit einer Prävalenz von 7–8/1000 eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die altersabhängige Inzidenz zeigt einen 2-gipfeligen Verlauf mit einem ersten Maximum in der Kindheit und einem zweiten im höheren Lebensalter ($\frac{1}{3}$ der Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr!). Bei ca. 65 % der Epilepsiepatienten kann durch eine antiepileptische Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, bei den übrigen 35 % entwickelt sich eine therapieresistente Epilepsie, bei $\frac{2}{3}$ aller Patienten muss die antiepileptische Therapie lebenslang fortgeführt werden. Die medikamentöse Therapie wird durch die Faktoren Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Komorbidität bestimmt. Lamotrigin und Levetiracetam sind die Mittel der ersten Wahl in der Therapie der fokalen Epilepsien bei Erwachsenen. In der Schwangerschaft sollten eine Therapie mit Valproinsäure und eine Polytherapie nach Möglichkeit vermieden werden. Das Vorliegen einer medikamentösen Therapieresistenz kann und sollte nach klar definierten Kriterien rasch festgestellt werden. In diesem Fall müssen die Patienten an ein Epilepsiezentrum mit den Möglichkeiten der prächirurgischen Diagnostik überwiesen werden. Die Epilepsiechirurgie stellt eine hocheffektive und sichere Behandlungsmethode für selektierte Patienten mit therapieresistenten fokalen Epilepsien dar und sollte frühzeitig eingesetzt werden. Die Vagus-Nerv-Stimulation ist ein palliatives Verfahren für Patienten, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen bzw. bei denen eine Operation keinen Erfolg erbrachte.

■ Interessenkonflikt

CB erhielt Vortrags- oder Beraterhonorare von Actelion, Bayer Schering Pharma, Cyberonics, Desitin, Eisai, Glaxo-Smith-Kline, GL-Pharma, Janssen-Cilag, Medtronic, Pfizer und UCB.

Tabelle 6: Interaktion von Antiepileptika mit oralen Kontrazeptiva

Antiepileptika, die die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva beeinflussen	Antiepileptika, die die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva nicht beeinflussen
Carbamazepin	Gabapentin
Eslicarbazepin	Lacosamid
Oxcarbazepin	Lamotrigin
Phenytoin	Levetiracetam
Phenobarbital	Pregabalin
Primidon	Tiagabin
Topiramate (ab einer Dosis > 200 mg/d)	Valproinsäure
	Vigabatrin
	Zonisamid

Literatur:

1. Baumgartner C. Handbuch der Epilepsien. Springer, Wien-New York, 2001.
2. Baumgartner C. Epilepsie – Diagnostik und Therapie. *Klin Neurophysiol* 2010; 41: 167–82.
3. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671–5.
4. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 429–34.
5. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965–72.
6. Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): 45–9.
7. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–2.
8. Hauser WA. Incidence and prevalence. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 47–57.
9. Elger CE, Beyenburg S, Denning D, et al. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart-New York, 2008; 2–16.
10. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–77.
12. Sillanpaa M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006; 129: 617–24.
13. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, et al. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996; 37: 24–30.
14. Sillanpaa M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain* 2009; 132: 989–98.
15. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255–60.
16. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256–62.
17. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Studies No. 118 and No. 264 Group. *Neurology* 1996; 47: 68–76.
18. Hitaris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia Res* 2007; 75: 192–6.
19. Aikia M, Kalviainen R, Mervaala E, et al. Predictors of seizure outcome in newly diagnosed partial epilepsy: memory performance as a prognostic factor. *Epilepsia Res* 1999; 37: 159–67.
20. Stefan H. Epilepsien: Diagnose und Behandlung. Thieme, Stuttgart-New York, 1999.
21. Schmidt D, Elger CE. Praktische Epilepsiebehandlung. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart-New York, 2002.
22. Binnie CD, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1671–97.
23. Blume WT. Current trends in electroencephalography. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 193–7.
24. Pedley TA, Mendiratta A, Walczak TS. Seizures and epilepsy. In: Ebersole JS, Pedley TA (eds). *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003; 506–87.
25. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987; 28: 331–4.
26. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643–7.
27. Serles W, Baumgartner C, Feichtinger M, et al. Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. Mitteilungen der Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2003; 3: 2–13.
28. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
29. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
30. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676–85.
31. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommision der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005–2009. *Akt Neurol* 2010; 37: 120–30.
32. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212–8.
33. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia* 2010; 51: 720–2.
34. Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010; 51: 713–4.
35. Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia* 2010; 51: 714–5.
36. Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia* 2010; 51: 718–20.
37. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia* 2010; 51: 715–7.
38. Shorvon S, Guerrini R. Acute symptomatic seizures – should we retain the term? *Epilepsia* 2010; 51: 722–3.
39. Krämer G. Schon wieder eine neue Klassifikation und Nomenklatur epileptischer Anfälle und Epilepsien? *Akt Neurol* 2010; 37: 119.
40. Leidy NK, Elixhauser A, Vickrey B, et al. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 162–6.
41. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004; 62: 23–7.
42. French JA, Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med* 2008; 359: 166–76.
43. Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology* 2004; 63: S24–S29.
44. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K, et al. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. *Semin Dial* 2006; 19: 408–16.
45. Saetre E, Abdelnoor M, Amli JP, et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia* 2009; 50: 1841–9.
46. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia* 2008; 49: 438–45.
47. Bartl R. Antiepileptika-induzierte Osteopathie. Formen, Pathogenese, Prophylaxe, Früherkennung, Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 1475–9.
48. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008; 17: 181–6.
49. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 277–86.
50. Nakken KO, Tauboll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 561–71.
51. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 9): 42–5.
52. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 4): 31–7.
53. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388–98.
54. Barracough BM. The suicide rate of epilepsies. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 339–45.
55. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl 3): S31–S38.
56. Forsgren L, Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990; 6: 66–81.
57. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246–9.
58. Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr* 2005; 5: 21–7.
59. Gilliam F, Hecimovic H, Shelina Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl 4): S26–S30.
60. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 258–61.
61. Lehnert J, Kalchmayr R, Serles W, et al. Health-related quality of life (HRQL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999; 8: 88–92.
62. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1: 100–5.
63. Jobe PC, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 602–19.
64. Schmitz B, Wolf P. Psychosis in epilepsy: frequency and risk factors. *J Epilepsy* 1995; 8: 295–305.
65. Kanner AM. Psychosis of epilepsy: a neurologist's perspective. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 219–27.
66. Kanner AM, Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 365–72.
67. Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 4): 45–9.
68. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, et al. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 118–24.
69. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl 4): S20–S25.
70. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, et al. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 161–71.
71. Beyenburg S, Schmidt D. Epilepsiepatienten mit Angststörungen. Erkennen und Behandeln. *Nervenarzt* 2005; 76: 1077–91.
72. Baumgartner C, Lehnert-Baumgartner E. The functional deficit zone – general principles. In: Lüders HO (ed). *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa Healthcare, London, 2008; 781–91.
73. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3: 663–72.
74. Helmstaedter C. Neuropsychologie bei Epilepsie. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW (Hrsg). *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie*. Swets & Zeitlinger Publishers, Lisse, NL, 2000; 571–80.
75. Helmstaedter C, Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 211–6.
76. Jokeit H, Schacher M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy Behav* 2004; 5 (Suppl 1): S14–S20.
77. Lehnert-Baumgartner E, Baumgartner C. Epilepsien. In: Lehnert J, Pusswald G, Fertl E, et al. (Hrsg). *Klinische Neuropsychologie: Grundlagen – Diagnostik – Rehabilitation*. Springer, Wien, 2006; 315–26.
78. Hermann B, Seidenberg M. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Curr* 2007; 7: 1–6.
79. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008; 7: 151–60.
80. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 413–25.
81. Meador KJ. Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2006; 68: 63–7.
82. Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002; 62: 593–604.
83. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003; 54: 171–8.
84. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004; 5 (Suppl 1): S60–S65.
85. Park SP, Hwang YH, Lee HW, et al. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 102–8.
86. Baumgartner C, Gallmetzer P, Zeithofer J. Schlafstörungen bei Epilepsie. *Klin Neurophysiol* 2008; 39: 230–6.
87. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402–8.
88. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial mono-

therapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094–120.

89. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–15.

90. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglu A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007; 9: 353–412.

91. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 362: 790–9.

92. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252–60.

93. Bergey GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 161–8.

94. Camfield C, Camfield P. Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 112–6.

95. Hirtis N, Brodie MJ. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 149–53.

96. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–26.

97. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261–73.

98. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7–26.

99. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology* 2010; 74: 1566–74.

100. Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R, et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav* 2010; 18: 437–44.

101. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: management issues

for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 126–32.

102. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 133–41.

103. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 142–9.

104. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597–605.

105. Bromley RL, Baker GA, Meador KJ. Cognitive abilities and behaviour of children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 162–6.

106. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1019–30.

107. Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. *BMJ* 2005; 331: 1317–22.

108. Krämer G. Epilepsien im höheren Lebensalter. Thieme, Stuttgart, 1998.

109. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60: 538–47.

110. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–8.

111. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188–98.

112. Baumgartner C. Epilepsiechirurgie und Neurostimulation. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2009; 10: 40–54.

113. Baumgartner C. Neurostimulation zur Behandlung von Epilepsien – Eine kritische Bilanz. *Nervenheilkunde* 2007; 26: 999–1005.

Univ.-Prof. Dr. med. Christoph Baumgartner



1977–1982 Studium der Technischen Mathematik, Technische Universität Wien; 1982 Graduierung zum Diplomingenieur; 1978–1984 Medizinstudium, Universität Wien; 1984 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde „sub auspiciis praesidentis rei publicae“; 1984–1991 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Universitätsklinik für Neurologie, Wien; 1987–1989 Research Fellow, Department of Neurology, University of California, Los Angeles; 1991–1992 Clinical Fellow, Department of Neurology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; 1992 Habilitation, Verleihung der Venia docendi für das Fach Neurologie; 1997 Verleihung des Amtstitels „Außerordentlicher Universitätsprofessor“; 1992–2008 stationsführender Oberarzt und Leiter des Epilepsiezentrums an der Universitätsklinik für Neurologie Wien; seit 2008 Vorstand der 2. Neurologischen Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien; seit 2009 Leiter des Karl-Landsteiner-Instituts für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie. 2010 Verleihung des Berufstitels Universitätsprofessor.

Forschungsschwerpunkte: Klinische Epilepsieforschung, klinische Neurophysiologie, prächirurgische Epilepsiediagnostik.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

II. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien



Lecture Board:

Univ.-Doz. Dr. Michael Feichtinger, Graz

Univ.-Doz. Dr. Martin Graf, Wien

Univ.-Prof. Dr. Eugen Trinka, Salzburg

DFP online Literaturstudium

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

Der Test zur Erlangung von DFP-Punkten wird nach Veröffentlichung in der Printversion des Journals für Neurologie, Neuro-Chirurgie und Psychiatrie verfügbar sein.

Ein verlässlicher Halt schafft Vertrauen.

Levebon® – das Antiepileptikum mit dem breiten Wirkspektrum

- › Effektive und gut verträgliche Therapie^{1,2}
- › Breites Wirkspektrum für Ihre Epilepsiepatienten^{1,2}
- › Alle Darreichungsformen (Filmtabletten, orale Lösung* und intravenöse Lösung**) zu einem ökonomischen Preis³



Levetiracetam
LEVEBON®

GEROT LANNACH
Ihr österreichischer Partner
in der Epilepsiebehandlung.

Fachkurzinformation siehe Seite 118

¹ Christoph Baumgartner: Diagnose und Therapie der Epilepsie. Neurologie 1/10, Seite 5-16.
² C.P. Panayiotopoulos: Antiepileptic Drugs, Pharmacopoeia. Springer-Verlag London Limited 2011, Chapter 12, page 43-48.
³ WVZ Levebon® Filmtabletten 05/2012. * ab Juni 2012 in der Grünen Box. ** ab Juli 2012 im WVZ.

Hypophysenapoplexie

S. Wolfsberger, A. Micko, T. Czech, E. Knosp

Kurzfassung: Die Hypophysenapoplexie stellt eine seltene, aber ernste medizinische Notfallsituation dar, welche durch Infarzierung und/oder Einblutung in ein vorbestehendes Hypophysenadenom hervorgerufen wird. Das Ereignis tritt meist spontan auf und ist häufig die Erstmanifestation des Adenoms. Wichtig ist die rechtzeitige Verdachtsdiagnose aufgrund der klinischen Symptome Kopfschmerz, eventuell mit Visusstörung, Gesichtsfelddefekt und Augenmuskelparesen. Die Computertomographie dient zum Ausschluss einer Subarachnoidalblutung, die Magnetresonanztomographie sichert die Diagnose. Die Therapie besteht initial in der Substitution von Kortikosteroiden. Die Ergebnisse einer frühzeitigen transssphenoidalen Entlastungsoperation sind ausgezeichnet in den Händen erfahrener Hypophysenchirurgen. Die konservative Therapie ist eine mögliche Altern-

tive bei geringer klinischer Symptomatik und Besserung auf Kortikosteroidtherapie. Eine Verbesserung der neuroophthalmologischen Symptome wird in den meisten Fällen erreicht, von endokrinologischer Seite ist meist eine langfristige Substitutionstherapie erforderlich.

Schlüsselwörter: Hypophyse, Apoplexie

Abstract: Pituitary Apoplexy. Pituitary apoplexy is a rare, yet potentially fatal medical emergency that is based on hemorrhage in and/or infarction of a preexisting pituitary adenoma. Although precipitating factors may be involved, most apoplectic episodes occur spontaneously as the primary manifestation of a pituitary adenoma. The clinical presentation of sudden and severe headache combined with visual deterior-

ation, visual field defect, and oculomotor palsy should raise the suspicion of this syndrome. Computerized tomography is used in the emergency setting for differentiating pituitary apoplexy from subarachnoid hemorrhage. Magnetic resonance imaging confirms the diagnosis. The prompt substitution therapy of corticosteroids is mandatory. Results of early transssphenoidal decompressive surgery are excellent in the hands of experienced pituitary surgeons. A conservative approach can be a viable alternative in cases of only mild symptoms and clinical improvement on corticosteroid treatment. Improvement of visual symptoms is common in the majority of patients, long-term pituitary hormone replacement may be necessary. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (2): 82–8.**

Key words: pituitary gland, apoplexy

■ Einleitung

Die Hypophysenapoplexie stellt einen akuten medizinischen Notfall dar. Der Name, vom Griechischen *ἀποπληξία* („Schlag“) abgeleitet, bezeichnet medizinisch den „Schlaganfall“, also die Infarzierung bzw. Einblutung in ein Hypophysenadenom. Als korrekte Bezeichnung wurde daher der Terminus „Hypophysenadenom-Apoplexie“ vorgeschlagen [1]. Demgegenüber entspricht das „Sheehan-Syndrom“ dem eigentlichen Hypophyseninfarkt, welcher meist durch prolongierte Hypotension postpartal hervorgerufen wird [2, 3].

Die Erstbeschreibung der Hypophysenapoplexie geht auf den amerikanischen Neurologen Pierce Bailey zurück, welcher 1898 von einem 50-jährigen Patienten mit Akromegalie berichtete, der nach einem akuten Ereignis von Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen, Fieber, Augenmuskelparesen und Visusverlust starb [4]. Die Autopsie ergab eine Einblutung in ein Hypophysenadenom. Erst 1950 berichtete der amerikanische Neurochirurg Milton Brougham über die erste Serie von 5 eigenen und 7 Fällen aus der Literatur [5]. Der Terminus „Hypophysenapoplexie“ geht auf ihn zurück.

Die Bezeichnung „Hypophysenapoplexie“ steht für ein akutes Ereignis, welches mit signifikanter Morbidität und Mortalität einhergeht, wenn es spät oder fehldiagnostiziert wird [6–8]. Die Mortalität dieses Krankheitsbildes lag vor der Kortikosteroidtherapie bei etwa 50 % [5]. Die Inzidenz der Hypophysenapoplexie beträgt in chirurgischen Serien, also auf Ba-

sis von Klinik und histopathologischem Befund, 2–7 % aller Hypophysenadenome [6, 9, 10]. Der Altersgipfel liegt bei 51 Jahren, wobei die Hypophysenapoplexie in jedem Alter zwischen 6 und 90 Jahren auftreten kann [11]. Männer sind 1,6× häufiger betroffen als Frauen [11]. Bei bekanntem Hypophysenmakroadenom beträgt die Gefahr eines apoplektiformen Ereignisses in verschiedenen Serien bis zu 19 % [1, 11]. Eine subklinische Blutung oder Nekrose eines Hypophysenadenoms findet sich als Zufallsbefund in der Magnetresonanztomographie (MRT) bei 14–22 % aller Makroadenome [12–14]. Dies wird jedoch nicht der Diagnose Hypophysenapoplexie zugerechnet.

■ Pathogenese

Die Ursache für die Apoplexie eines Hypophysenadenoms ist nicht vollständig geklärt. Einen Risikofaktor stellt die Größe des Adenoms dar [6, 15, 16]: Die Rate der Hypophysenapoplexie in Makroadenomen wurde mit 10 % in 5 Jahren angegeben [17] und ist damit wesentlich höher als bei Mikroadenomen. Bei 1/3 der Patienten entsteht keine hämorrhagische Transformation des Infarktes, in diesem Fall ist der klinische Beginn langsamer und die Symptome milder [18].

Mehrere ursächliche Theorien der Hypophysenapoplexie werden diskutiert:

1. Die besondere Blutversorgung der Hypophyse könnte ein prädisponierender Faktor für eine Apoplexie sein. Der Hypophysenvorderlappen wird vom Portalvenensystem der oberen Hypophysenarterie, welches hypothalamische Faktoren in die Drüse transportiert, und nur gering direkt arteriell über die untere Hypophysenarterie versorgt [19]. Hypophysenadenome liegen vorwiegend außerhalb des hypothalamisch-hypophysären Portalvenensystems, werden vorwiegend von Ästen der unteren Hypophysenarterie und von direkten Kapselarterien versorgt und sind daher

Eingelangt am 27. Februar 2012; angenommen am 2. März 2012; Pre-Publishing Online am 19. März 2012

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

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

mehr dem systemischen arteriellen Druck ausgesetzt [20]. Zusammenfassend suszipieren die daraus abgeleiteten Theorien, dass durch zunehmendes Tumorwachstum eine Gefäßkompression stattfindet und dadurch letztendlich der kritische Perfusionsdruck des Adenoms unterschritten wird [21]. Ischämie, Ödem und Nekrose des Tumors sind die Folge [5, 21, 22].

2. Angiogenesefaktoren wie der „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) stimulieren die Gefäßproliferation, erhöhen die vaskuläre Permeabilität und sind somit essenziell für das Tumorwachstum [23]. Bereits 1972 konnte gezeigt werden, dass Hypophysenadenome strukturell unreife Gefäße besitzen [24, 25], was sie eventuell anfälliger für spontane Rupturen und Einblutungen macht. Obwohl Hypophysenadenome als benigne Tumoren im Allgemeinen weniger vaskularisiert sind als normales Drüsengewebe [26], fand sich bei apoplektiformen Adenomen signifikant häufiger eine starke VEGF-Positivität und eine höhere mikrovaskuläre Dichte als bei nicht apoplektiformen Tumoren [13].
3. Bereits Brougham schlug vor, dass hämorrhagische Infarzierung die Folge eines rascheren Wachstums eines Hypophysenadenoms sein könnte [5]. Allerdings war der Grad der „Anaplasie“ für ihn aufgrund der meist extensiven Nekrose nicht beurteilbar. Unsere eigenen Daten zeigen, dass sich der Proliferationsindex MIB-1 von apoplektiformen Hypophysenadenomen nicht signifikant von nicht apoplektiformen Adenomen unterscheidet.

■ Pathophysiologie

Die endoselläre Druckerhöhung im Rahmen der Hypophysenapoplexie bewirkt eine Kompression der Normaldrüse und ihrer Blutversorgung. Dies führt zu einer Funktionsstörung der Hypophyse. Der Serum-Prolaktinspiegel korreliert dabei indirekt mit dem endosellären Druck [27]. Druck auf die umgebenden Duraschichten bewirkt den typischen Kopfschmerz [28]. Die Kompression der anatomischen Strukturen im Sinus cavernosus erzeugt Hirnnervenausfälle (III–VI) und ist durch Druck auf die Arteria carotis interna eventuell in seltenen Fällen auch für die Vigilanzminderung mitverantwortlich [29, 30]. Die Kompression optochiasmaler Strukturen führt zu Visusminderung und Gesichtsfeldeinschränkung, Druck auf Hypothalamus und Hirnstamm bewirkt Bewusstseinsstörungen. Kommt es zur Einblutung und zum Einschwemmen von nekrotischen Tumoranteilen in den Subarachnoidalraum, sind Meningismus, Fieber, Photophobie, eventuell intrakranielle Druckerhöhung mit Bewusstseinsstörung und Vasospasmus die Folgen.

Die Hypophyseninsuffizienz trägt durch eine mögliche Addison-Krise maßgeblich zur Morbidität und Mortalität dieses Krankheitsbildes bei. Nach Hypophysenapoplexie findet sich eine gonadotrope (82 %), kortikotrope (67 %), thyreotrope (45 %) und/oder laktotrope (23 %) Vorderlappeninsuffizienz, jedoch seltener ein Hinterlappenausfall (< 10 %) [6, 7, 9–11, 31]. Die Insuffizienz besteht bei einem Teil der Patienten allerdings bereits vor dem apoplektiformen Ereignis [32, 33]. Nach der Hypophysenapoplexie ist klinisch vor allem die Insuffizienz für das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) relevant, denn der daraus folgende Kortisolmangel

aufgrund der sekundären Nebenniereninsuffizienz tritt im Rahmen von massivem Stress auf.

Bei nicht apoplektiformen Makroadenomen wird als Ursache für eine begleitende Hypophyseninsuffizienz eine mechanische Kompression des Hypophysenstiels angenommen, da das Serum-Prolaktin typischerweise gering erhöht ist und sich eine normale hormonelle Antwort auf Hormonstimulationstests findet [32, 33]. Bei diesen Patienten lässt sich die Hypophysenfunktion durch Adenomentfernung signifikant [32–34] verbessern. Der hohe endoselläre Druck bei Patienten mit Makroadenomen reduziert vermutlich den Blutzufuss durch die Portalvenen zur Drüse. Dadurch gelangen weniger hypothalamische Faktoren zum Hypophysenvorderlappen und eine Hypophyseninsuffizienz ist die Folge [28]. Allerdings werden – durch das langsame Wachstum der Adenome bedingt – adaptive Faktoren wie erhöhter arterieller Zufluss zum Hypophysenvorderlappen diskutiert [20].

Bei der Hypophysenapoplexie wird ein ähnlicher Mechanismus angenommen, nur dass extrem hoher endosellärer Druck den Blutfluss nach einiger Zeit so stark einschränkt, dass es zu Ischämie und Nekrose der Drüse kommt [27]. Die beobachtete Verbesserung der Drüsenfunktion nach frühzeitiger Dekompression unterstützt diese Hypothese [27]. Dabei scheint ein normales oder gering erhöhtes Serum-Prolaktin mit geringer Hypophyseninsuffizienz mit einer besseren Erholungstendenz der Drüsenfunktion postoperativ zu korrelieren. Patienten mit niedrigem Serum-Prolaktin haben postoperativ am häufigsten eine bleibende Hypophyseninsuffizienz [27]. Unserer Ansicht nach könnte ein straffes Diaphragma sellae ein zusätzlicher Faktor für das Zustandekommen eines apoplektiformen Ereignisses oder eine endokrine Verschlechterung danach sein. Zusammenfassend sprechen diese Beobachtungen für eine frühzeitige chirurgische Intervention zur Dekompression der Hypophyse.

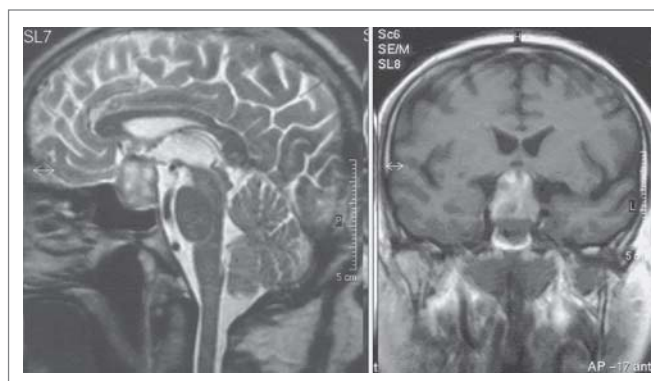


Abbildung 1: MRT eines 67-jährigen Patienten 4 Tage nach plötzlichem morgendlichem Kopfschmerz, Übelkeit/Erbrechen und Doppelbildern:

Das T2-gewichtete sagittale Bild (links) und das T1-gewichtete koronare Bild (rechts) zeigen eine nativ inhomogene endo-/supraselläre Raumforderung, welche das Chiasma anhebt und komprimiert, kompatibel mit einem hämorrhagisch infarzierten Makroadenom.

Der Patient wurde initial aufgrund von Übelkeit und Erbrechen mit Verdachtsdiagnose „Gastroenteritis“ behandelt, anschließend aufgrund von Somnolenz und Nackensteife mit Verdachtsdiagnose „Meningitis“. Das MRT 4 Tage nach dem Ereignis bestätigt die Diagnose „Hypophysenapoplexie“, worauf eine Therapie mit Kortikosteroiden begonnen wurde. Von neuroophthalmologischer Seite bestanden eine Visusminderung (rechts 0,8, links 0,6), komplette bitemporale Hemianopsie, linksseitige Abducens- und inkomplette Okulomotoriusparese. Aufgrund der klinischen Besserung auf Kortikosteroide wurde ein konservatives Vorgehen entschieden. Die Ergebnisse der Verlaufskontrollen sind in Abbildung 2 dargestellt.

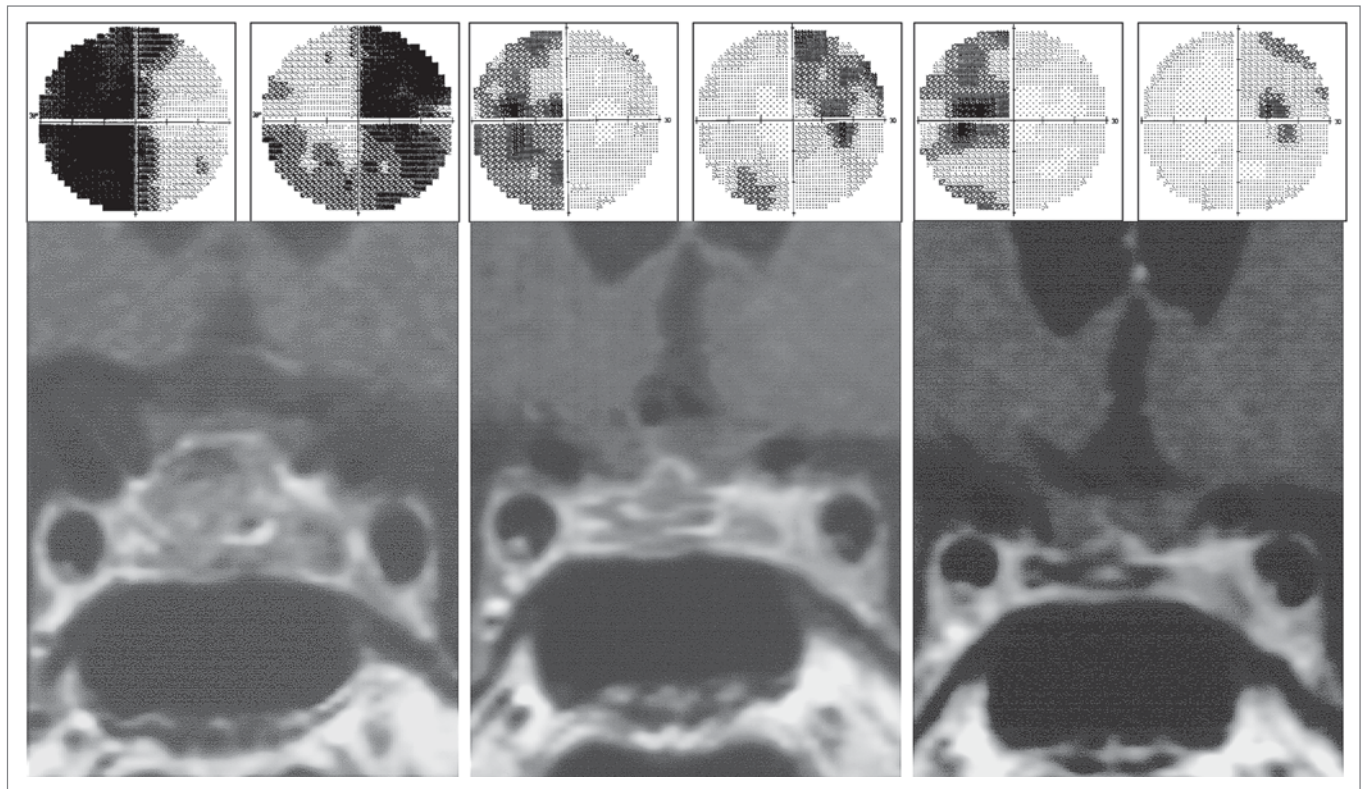


Abbildung 2: Verlaufskontrollen mit Computerperimetrie und MRT 1, 2 und 3 Monate nach Hypophysenapoplexie unter konservativer Therapie: Das Adenom zeigt spontane Regression, die bitemporale Hemianopsie und Visusminderung eine deutliche Besserung. Nach 6 Monaten haben sich Visus (rechts 0,9, links 0,8), Hemianopsie, Abducens- und Okulomotoriusparese links nahezu vollständig zurückgebildet. Von endokrinologischer Seite blieb die komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bestehen. Langzeitverlaufskontrollen mittels MRT bestätigten eine Spontanremission, d. h. keine Reste von Adenomgewebe.

■ Prädisponierende Faktoren

Während etwa 70 % der Hypophysenapoplexien spontan auftreten, wurde bei ungefähr 30 % ein prädisponierender Faktor beschrieben [11, 35]: Hypertonie stellt in $\frac{1}{4}$ der Fälle einen Mitauslöser dar. Eine Hypophysenapoplexie wurde bei Operationen, vor allem in der kardialen Bypasschirurgie, vermutlich durch starke Blutdruckschwankungen ausgelöst. Apoplektiforme Ereignisse wurden auch nach Hypophysenstimulationstests beobachtet. Antikoagulation und Koagulopathien, der Beginn bzw. das Absetzen einer Behandlung mit Dopaminagonisten (Bromocriptin oder Cabergolin), vorangegangene Radiatio, Schwangerschaft und Schädel-Hirn-Trauma wurden als weitere Auslösefaktoren beschrieben.

Bezüglich der Hormonaktivität scheinen alle Adenomtypen gleich häufig betroffen zu sein [6, 7, 16]. Hormonell inaktive Adenome sind mit > 70 % aller apoplektiformen Adenome am häufigsten anzutreffen, vermutlich, weil sie meist zu Makroadenomen heranwachsen, bevor die Diagnose gestellt wird [36].

■ Radiologische Diagnostik

Die Computertomographie (CT) wird bei den meisten Notfallpatienten zur Akutdiagnostik eingesetzt. Obwohl die CT nur in 21–28 % der Fälle diagnostisch ist, zeigt sie eine selläre Raumforderung bei bis zu 80 % der Patienten mit Hypophysenapoplexie [9, 37, 38]. In der nativen CT stellt sich die endoselläre Blutung hyperdens etwa in den ersten 3 Tagen nach dem Ereignis dar. Im subakuten chronischen Stadium

und beim reinen Infarkt ist die CT wenig spezifisch, da sich das apoplektiforme Adenom hypodens darstellt [39].

In der Differenzialdiagnose zur Subarachnoidalblutung (SAB) ist die CT zur Darstellung von subarachnoidalem Blut und die CT-Angiographie zur Aneurysmadetektion ausgezeichnet geeignet, bei Craniopharyngeomen auch zur Darstellung von eventuellen Tumorverkalkungen.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist bei der Hypophysenapoplexie die bildgebende Methode der Wahl, denn mittels MRT lässt sich die Diagnose bei > 90 % der Fälle sichern [6, 9, 10, 37, 38]. Das MR-tomographische Erscheinungsbild eines apoplektiformen Adenoms hängt dabei von der Pathologie (nur Infarkt oder auch Blutung) und von der Zeitdauer nach dem Blutungsereignis, d. h. vom Stadium des Hämoglobinabbaus, ab [40]. Zusammenfassend findet sich nach Einblutung im Akutstadium meist eine T2-Hypointensität und meist erst ab dem subakuten Stadium eine T1-Hyperintensität durch die Entstehung von Methämoglobin (Abb. 1). Im Gegensatz zum nicht-infarzierten Makroadenom, welches meist homogen Kontrastmittel aufnimmt, stellt sich der Infarkt typischerweise durch eine nur periphere Kontrastmittelaufnahme dar (Abb. 3).

Auffallend in der MRT nach Hypophysenapoplexie ist eine häufig beobachtete Verdickung der Keilbeinhöhhlenschleimhaut im Bereich des Sellabodens [41]. Diese wird auch intraoperativ beobachtet (Abb. 4), bildet sich nach einigen Wochen spontan zurück und entspricht nicht einer Sinusitis [41]. Außerdem findet sich nach Hypophysenapoplexie bei > 50 % der



Abbildung 3: 62-jähriger Patient mit Hypophysenadenom-Apoplexie: Am ersten Tag nach orthopädischem Eingriff in Spinalanästhesie plötzlicher, massiver bifrontaler Kopfschmerz, progrediente innere und äußere Okulomotoriusparese links und Vigilanzminderung. Das MRT am Tag 4 nach Iktus zeigt in der T2-gewichteten sagittalen Sequenz (links) eine inhomogen signalgebende endo- und gering supraselläre Raumforderung, welche das Chiasma tangiert, kompatibel mit einem infarzierten Makroadenom. Das T1-gewichtete MRT nach Kontrastmittelgabe (Mitte und rechts) zeigt neben einer zentralen Hypointensität und peripheren Anfröbung als Zeichen des infarzierten Adenoms die typische Verdickung und Anfröbung der Keilbeinhöhlenschleimhaut und Dura im Clivusbereich (Mitte). Aufgrund der fehlenden klinischen Besserung auf Kortisongabe wurde die transsphenoidale Entlastung indiziert.

Patienten eine durale Kontrastmittelaufnahme am Planum sphenoidale und im Bereich des basilären Plexus [41, 42]. Dies ist entweder durch eine venöse Stauung durch den hohen endosellären Druck bedingt [41, 43] oder entspricht einer Entzündungsreaktion, die wie bei der Hypophysitis von endosellär fortgeleitet ist [41, 44]. Für den hohen endosellären Druck als Ursache spricht die Beobachtung, dass eine Hypophyseninsuffizienz bei Patienten mit Schleimhautverdickung häufiger auftritt (55 % vs. 17 %) [43]. Eine frühzeitige Dekompressionsoperation scheint bei diesen Patienten daher sinnvoll.

■ Klinik

Die klinische Symptomatik der Hypophysenapoplexie [11, 35] entsteht aufgrund von rascher Expansion des Sellainhalts durch Nekrose und/oder Blutung eines Hypophysenadenoms. Der resultierende hohe Selladruk führt zu einer Kompression der umgebenden Strukturen. Das klinische Vollbild der Hypophysenapoplexie entwickelt sich meist im Verlauf von Stunden bis wenigen Tagen [45]. Nahezu alle Patienten berichten über ein plötzliches Auftreten von massiven Kopf-

schmerzen, welche vor allem retroorbital, aber auch bifrontal oder subokzipital lokalisiert sein können. Hinzu kommen neuroophthalmologische Symptome, wie Visusminderung bis hin zur völligen Amaurose, eine vorwiegend bitemporale Gesichtsfeldeinschränkung und Doppelbilder. Die Hirnnervenausfälle betreffen vorwiegend den Nervus oculomotorius, seltener den Nervus abducens und Nervus trochlearis. Auch Gesichtsschmerzen können durch eine Affektion des Nervus trigeminus auftreten. Bei $\frac{1}{3}$ der Patienten treten Übelkeit und Erbrechen auf, $\frac{1}{5}$ zeichnet mit Vigilanzminderung und Meningismus.

In der Anamnese finden sich häufig Hinweise wie leichte Ermüdbarkeit oder Hypogonadismus als Zeichen einer vorbestehenden Hypophyseninsuffizienz aufgrund eines Makroadenoms [1].

■ Differenzialdiagnose

Nachdem die Hypophysenapoplexie im Vergleich zu anderen Notfallsituationen ein relativ seltenes Ereignis darstellt, ist es wichtig, diese Erkrankung in die Differenzial-

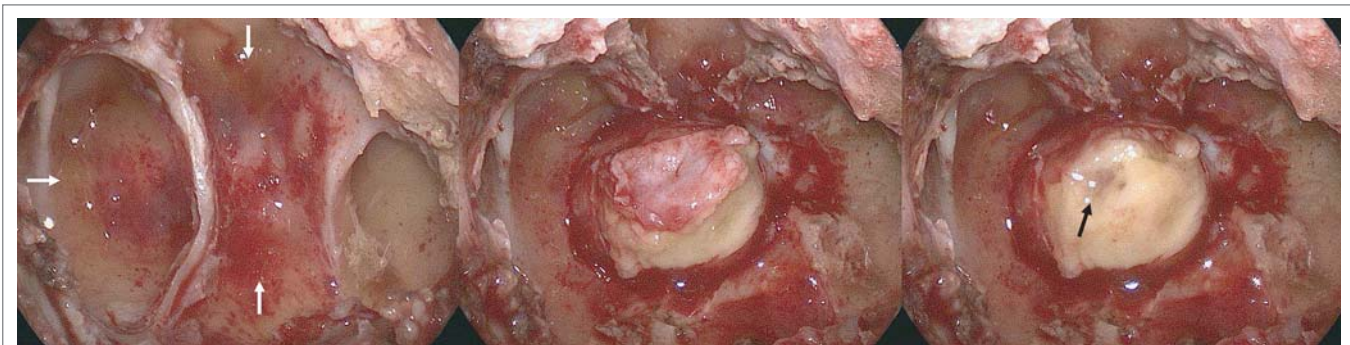


Abbildung 4: Endoskopische transsphenoidale Resektion des apoplektiformen Makroadenoms: Die typische Verdickung und Gelbfärbung der Keilbeinhöhlenschleimhaut am Sellaboden (links, innerhalb der Pfeile). Nach Duraeröffnung quillt durch den erhöhten intrasellären Druck nekrotisches Adenomgewebe hervor (Mitte). Innerhalb des gelben nekrotischen Adenomgewebes finden sich Einblutungen als Zeichen des teilweise hämorrhagisch transformierten Infarktes (rechts, Pfeil). Postoperativ langsame Restitutio der Ophthalmoplegie und persistierende inkomplette Hypophyseninsuffizienz.

diagnose des akuten Kopfschmerzes mit einzubeziehen [46, 47]: Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung manifestiert sich typischerweise ebenfalls mit plötzlichem Kopfschmerz und Meningismus und geht häufig mit einer Vigilanzminderung einher. Im Gegensatz zur Hypophysenapoplexie treten Meningismus und Vigilanzminderung bei der SAB aber sofort auf, während neuroophthalmologische Symptome eher selten sind. Eine Blutung in den Liquorraum kann in beiden Fällen vorhanden sein, differenzialdiagnostisch ist die Computertomographie bzw. CT-Angiographie entscheidend.

Eine Meningitis manifestiert sich typischerweise ebenfalls mit Kopfschmerz und Vigilanzminderung. Auch Fieber kann sowohl bei einer Meningitis als auch bei der Hypophysenapoplexie auftreten und der Liquor kann in beiden Fällen eine Pleozytose zeigen. Neuroophthalmologische Symptome treten aber wesentlich häufiger bei der Hypophysenapoplexie als bei der Meningitis auf. Eine MRT ist differenzialdiagnostisch entscheidend. Als weitere mögliche Differenzialdiagnosen werden u. a. Myokardinfarkt und Schlaganfall genannt.

■ Management

Eine nicht diagnostizierte schwere Hypophysenapoplexie kann unbehandelt zu permanenter Amaurose, Koma und Tod führen [8, 48]. Wichtig ist daher, die Hypophysenapoplexie mit oder ohne neuroophthalmologische Symptome in die Differenzialdiagnose des akuten Kopfschmerzes einzubeziehen [35].

Zwei Drittel der Patienten mit Hypophysenapoplexie leiden unter einer sekundären Nebenniereninsuffizienz, welche die Hauptursache für die hohe Mortalität der unbehandelten Hypophysenapoplexie darstellt [10, 37, 38]. Der Hypokortizismus ist auch für die typische hämodynamische Instabilität dieser Patienten verantwortlich, da die Gefäße weniger auf Katecholamine ansprechen. Bei Verdacht auf Hypophysenapoplexie ist der Patient daher zunächst hämodynamisch zu stabilisieren. Sodann erfolgen die Labordiagnostik inklusive Elektrolyten und Hormonen (Kortisol, TSH, T4, PRL, LH, FSH, Test, Östradiol, GH, IGF1) und die i.v. Substitution von Kortikosteroiden supraphysiologisch (z. B. Hydrokortison 100 mg i.v. Bolus, dann 2–4 mg/h oder 50–100 mg alle 6 h). Nach dem Akutereignis bzw. postoperativ kann die Substitution auf eine Standarddosis (Hydrokortison 20–30 mg/d *per os*) reduziert werden [35].

Mittels Akut-MRT wird die Diagnose Hypophysenapoplexie gesichert [6, 9–11, 37].

Abhängig von Vigilanz, neuroophthalmologischem Status und Verlauf wird die Entscheidung über ein chirurgisches oder konservatives Vorgehen getroffen. Indikationen für einen transsphenoidalen Eingriff [1, 6, 36, 49, 50] sind:

- akute Hypophysenapoplexie mit Bewusstseinsstörung (frühzeitige Operation!),
- massive Visusminderung und/oder Augenmotilitätsstörung und
- progredienter Verlauf ohne Besserung auf Kortikosteroide.

Durch die operative Entlastung perisellärer Strukturen soll einer Erblindung und permanenten Hypophyseninsuffizienz vorgebeugt werden [16]. Eine reine Dekompression ist im Gegensatz zu einer radikalen Resektion oft ausreichend, da infarzierte Adenomanteile später spontan abgebaut werden. Das Risiko eines transsphenoidalen Eingriffs ist in den Händen eines erfahrenen Operators gering [51].

Indikationen für ein konservatives Vorgehen [9, 37, 52, 53] sind:

- subakute Hypophysenapoplexie ohne wesentliche Bewusstseinsbeeinträchtigung
- geringe klinische Symptomatik ohne Gefahr des Visusverlustes, d. h.
 - klinisch stabil oder Besserung auf Kortikosteroide [37] oder
 - klinisch stabil oder Besserung auf Dopaminagonisten bei Prolaktinomen [52]
- Möglichkeit der kontinuierlichen Überwachung von Klinik und Labor

■ Resultate

Neuroophthalmologie

Die frühzeitige Entlastungsoperation bewirkt eine Verbesserung von Visus und Gesichtsfelddefekten bei 75 % (60–100 %) sowie der Ophthalmoplegie bei 90 % (75–100 %) der Patienten [1, 6, 7, 9, 10, 16, 36, 37, 52, 54–56]. Das Ausmaß der klinischen Restitution ist höher, wenn die Dekompression frühzeitig, d. h. innerhalb einer Woche nach Auftreten der Symptome, durchgeführt wird [1, 6, 10, 57, 58]. Die klinische Besserung beginnt unmittelbar postoperativ, kann aber noch Wochen, in seltenen Fällen auch Monate andauern [10, 57]. Ein wesentlicher prognostischer Faktor ist die erhaltene Lichtempfindung präoperativ [58]. Allerdings wurde auch nach kompletter mono- oder binokulärer Amaurose bei 20–50 % der Patienten von einer Verbesserung der Sehleistung postoperativ berichtet [58, 59]; eine Dekompression scheint daher auch bei vollständiger Erblindung sinnvoll.

Nach konservativer Therapie bei klinisch stabilen Patienten mit geringer neuroophthalmologischer Symptomatik kann von ähnlich guten Resultaten, d. h. einer Verbesserung von Visus und Gesichtsfelddefekten, bei 70 % (60–100 %) und der Ophthalmoplegie bei 80 % (65–100 %) ausgegangen werden [11].

Endokrinologie

Nach Hypophysenapoplexie ist eine teilweise Wiederherstellung der Hypophysenfunktion bei mindestens 50 % der Patienten [34, 60] und eine vollständige Normalisierung der Drüsenfunktion bei bis zu 25 % der Patienten zu erwarten [11]. 80 % der Patienten benötigen zumindest eine Hormonsubstitutionstherapie aufgrund einer Insuffizienz der kortikotropen (75 %), thyreotropen (75 %) bzw. gonadotropen (90 %) Achsen [11]. Eine permanente Insuffizienz des Hypophysenhinterlappens (Diabetes insipidus) ist bei < 10 % der Patienten zu erwarten [6, 30, 52]. Die frühzeitige Dekompressionsoperation scheint mit einer höheren Chance auf eine Funktionsverbesserung der Hypophyse einherzugehen [61].

Neuroonkologie

Nach Apoplexie scheint ein chirurgischer Eingriff bei hormonaktiven Makroadenomen aufgrund des infarzierten Tumors eine höhere Chance auf Remission zu bieten als bei nicht apoplektiformen Makroadenomen [62]. Auch wurde von spontanen langfristigen Remissionen hormonaktiver Adenome durch Hypophysenapoplexie nach konservativer Therapie berichtet [63–66]. Bei nicht hormonaktiven Adenomen sind unserer Erfahrung nach ebenfalls Spontan-

remissionen langfristig möglich (Abb. 1, 2). Allerdings sind Rezidive auch noch Jahre nach Hypophysenapoplexie möglich, weshalb Verlaufskontrollen langfristig durchgeführt werden sollten [63, 67].

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Die Hypophysenapoplexie stellt eine seltene, aber ernste medizinische Notfallsituation dar, welche durch Infarzierung und/oder Einblutung in ein vorbestehendes Hypophysenadenom hervorgerufen wird. Das Ereignis tritt meist spontan auf und ist häufig die Erstmanifestation des Adenoms. Wichtig ist die rechtzeitige Verdachtsdiagnose aufgrund der klinischen Symptome Kopfschmerz, eventuell mit Visusstörung, Gesichtsfelddefekt und Augenmuskelparesen. Die Computertomographie dient zum Ausschluss einer Subarachnoidalblutung, die Magnetresonanztomographie sichert die Diagnose. Die Therapie besteht initial in der Substitution von Kortikosteroiden.

Indikationen für einen transssphenoidalen Eingriff sind:

- akute Hypophysenapoplexie mit Bewusstseinsstörung (frühzeitige Operation),
- massive Visusminderung und/oder Augenmotilitätsstörung und
- progredienter Verlauf ohne Besserung auf Kortikosteroide.

Die Ergebnisse einer frühzeitigen transssphenoidalen Entlastungsoperation sind ausgezeichnet in den Händen erfahrener Hypophysenchirurgen.

Indikationen für ein konservatives Vorgehen sind:

- subakute Hypophysenapoplexie ohne wesentliche Bewusstseinsbeeinträchtigung
- geringe klinische Symptomatik ohne Gefahr des Visusverlustes, d. h.
 - klinisch stabil oder Besserung auf Kortikosteroide [37] oder
 - klinisch stabil oder Besserung auf Dopaminagonisten bei Prolaktinomen [52]
- Möglichkeit der kontinuierlichen Überwachung von Klinik und Labor

Eine Verbesserung der neuroophthalmologischen Symptome wird in den meisten Fällen erreicht, von endokrinologischer Seite ist meist eine langfristige Substitutionstherapie erforderlich.

ANGRIFF IST DIE BESTE VERTEIDIGUNG

Aricept
Donepezil Hydrochlorid

Aricept Evess
Donepezil Hydrochlorid

WWW.ARICEPT.EU

Literatur:

1. Laws ER. Pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med* 2008; 23: 146–7.
2. Dash RJ, Gupta V, Suri S. Sheehan's syndrome: clinical profile, pituitary hormone responses and computed sellar tomography. *Aust N Z J Med* 1993; 23: 26–31.
3. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003; 6: 181–8.
4. Bailey P. Pathological report of a case of acromegaly with special reference to the lesions in the hypophysis cerebri and in the thyroid gland and of a case of hemorrhage into the pituitary. *Philadelphia Med J* 1898; 1: 789–92.
5. Brougham M, Heusner AP, Adams RD. Acute degenerative changes in adenomas of the pituitary body – with special reference to pituitary apoplexy. *J Neurosurg* 1950; 7: 421–39.
6. Bills DC, Meyer FB, Laws ER Jr, et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 1993; 33: 602–8.
7. Bonicki W, Kasperlik-Zaluska A, Koszewski W, et al. Pituitary apoplexy: endocrine, surgical and oncological emergency. Incidence, clinical course and treatment with reference to 799 cases of pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 120: 118–22.
8. Shields LB, Balko MG, Hunsaker III JC. Sudden and unexpected death from pituitary tumor apoplexy. *J Forensic Sci* 2011; 57: 262–6.
9. Onesti ST, Wisniewski T, Post KD. Clinical versus subclinical pituitary apoplexy: presentation, surgical management, and outcome in 21 patients. *Neurosurgery* 1990; 26: 980–6.
10. Randeva HS, Schoebel J, Byrne J, et al. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 181–8.
11. Nawar RN, AbdelMannan D, Selman WR, et al. Pituitary tumor apoplexy: a review. *J Intensive Care Med* 2008; 23: 75–90.
12. Findling JW, Tyrrell JB, Aron DC, et al. Silent pituitary apoplexy: subclinical infarction of an adrenocorticotropin-producing pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 95–7.
13. Lee JS, Park YS, Kwon JT, et al. Radiological apoplexy and its correlation with acute clinical presentation, angiogenesis and tumor microvascular density in pituitary adenomas. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 50: 281–7.
14. Ostrov SG, Quencer RM, Hoffman JC, et al. Hemorrhage within pituitary adenomas: how often associated with pituitary apoplexy syndrome? *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 153–60.
15. Mohanty S, Tandon PN, Banerji AK, et al. Haemorrhage into pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 987–91.
16. Verrees M, Arafah BM, Selman WR. Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment, and outcomes. *Neurosurg Focus* 2004; 16: E6.
17. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, et al. Natural course of incidentally found non-functioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *J Neurosurg* 2006; 104: 884–91.
18. Semple PL, De Villiers JC, Bowen RM, et al. Pituitary apoplexy: do histological features influence the clinical presentation and outcome? *J Neurosurg* 2006; 104: 931–7.
19. Gorczyca W, Hardy J. Arterial supply of the human anterior pituitary gland. *Neurosurgery* 1987; 20: 369–78.
20. Gorczyca W, Hardy J. Microadenomas of the human pituitary and their vascularization. *Neurosurgery* 1988; 22: 1–6.
21. Kruse A, Astrup J, Cold GE, et al. Pressure and blood flow in pituitary adenomas measured during transsphenoidal surgery. *Br J Neurosurg* 1992; 6: 333–41.
22. Semple PL, Jane JA, Lopes MB, et al. Pituitary apoplexy: correlation between magnetic resonance imaging and histopathological results. *J Neurosurg* 2008; 108: 909–15.
23. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1011–27.
24. Hirano A, Tomiyasu U, Zimmerman HM. The fine structure of blood vessels in chromophobe adenoma. *Acta Neuropathol* 1972; 22: 200–7.
25. Schechter J. Ultrastructural changes in the capillary bed of human pituitary tumors. *Am J Pathol* 1972; 67: 109–26.
26. Pizarro CB, Oliveira MC, Pereira-Lima JF, et al. Evaluation of angiogenesis in 77 pituitary adenomas using endoglin as a marker. *Neuropathology* 2009; 29: 40–4.
27. Zayour DH, Selman WR, Arafah BM. Extreme elevation of intrasellar pressure in patients with pituitary tumor apoplexy: relation to pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5649–54.
28. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, et al. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1789–93.
29. Rovit RL, Fein JM. Pituitary apoplexy: a review and reappraisal. *J Neurosurg* 1972; 37: 280–8.
30. Vidal E, Cevallos R, Vidal J, et al. Twelve cases of pituitary apoplexy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1893–9.
31. Veldhuis JD, Hammond JM. Endocrine function after spontaneous infarction of the human pituitary: report, review, and reappraisal. *Endocr Rev* 1980; 1: 100–7.
32. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1173–9.
33. Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, et al. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 348–54.
34. Arafah BM, Harrington JF, Madhoun ZT, et al. Improvement of pituitary function after surgical decompression for pituitary tumor apoplexy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 323–8.
35. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldegg S, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 9–20.
36. Semple PL, Webb MK, de Villiers JC, et al. Pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 2005; 56: 65–72.
37. Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, et al. Acute management of pituitary apoplexy – surgery or conservative management? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 747–52.
38. Sibal L, Ball SG, Connolly V, et al. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary* 2004; 7: 157–63.
39. Post MJ, David NJ, Glaser JS, et al. Pituitary apoplexy: diagnosis by computed tomography. *Radiology* 1980; 134: 665–70.
40. Pottin M, Tampieri D, Rufenacht DA, et al. The various MRI patterns of pituitary apoplexy. *Eur Radiol* 1999; 9: 918–23.
41. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, et al. Thickening of sphenoid sinus mucosa during the acute stage of pituitary apoplexy. *J Neurosurg* 2001; 95: 897–901.
42. Koenigsberg RA, Patil K. Pituitary apoplexy associated with dural (tail) enhancement. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 227–8.
43. Liu JK, Couldwell WT. Pituitary apoplexy in the magnetic resonance imaging era: clinical significance of sphenoid sinus mucosal thickening. *J Neurosurg* 2006; 104: 892–8.
44. Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A, et al. Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. *Neurosurgery* 1997; 40: 713–22.
45. Weisberg LA. Pituitary apoplexy. Association of degenerative change in pituitary adenoma with radiotherapy and detection by cerebral computed tomography. *Am J Med* 1977; 63: 109–15.
46. Sadek AR, Gregory S, Jaiganesh T. Pituitary apoplexy can mimic acute meningoenophthalmitis or subarachnoid haemorrhage. *Int J Emerg Med* 2011; 4: 63.
47. Valente M, Marroni M, Stagni G, et al. Acute sterile meningitis as a primary manifestation of pituitary apoplexy. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 754–7.
48. Liu ZH, Chang CN, Pai PC, et al. Clinical features and surgical outcome of clinical and subclinical pituitary apoplexy. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 694–9.
49. Ebersold MJ, Laws ER Jr, Scheithauer BW, et al. Pituitary apoplexy treated by transsphenoidal surgery. A clinicopathological and immunocytochemical study. *J Neurosurg* 1983; 58: 315–20.
50. McFadzean RM, Doyle D, Rampling R, et al. Pituitary apoplexy and its effect on vision. *Neurosurgery* 1991; 29: 669–75.
51. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 225–36.
52. Lubina A, Olchovsky D, Berezin M, et al. Management of pituitary apoplexy: clinical experience with 40 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 151–7.
53. Maccagnan P, Macedo CL, Kayath MJ, et al. Conservative management of pituitary apoplexy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2190–7.
54. Biousse V, Newman NJ, Oyesiku NM. Precipitating factors in pituitary apoplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 542–5.
55. Cardoso ER, Peterson EW. Pituitary apoplexy: a review. *Neurosurgery* 1984; 14: 363–73.
56. Mohr G, Hardy J. Hemorrhage, necrosis, and apoplexy in pituitary adenomas. *Surg Neurol* 1982; 18: 181–9.
57. Kerrison JB, Lynn MJ, Baer CA, et al. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 813–20.
58. Parent AD. Visual recovery after blindness from pituitary apoplexy. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 88–91.
59. Agrawal D, Mahapatra AK. Visual outcome of blind eyes in pituitary apoplexy after transsphenoidal surgery: a series of 14 eyes. *Surg Neurol* 2005; 63: 42–6.
60. Pelkonen R, Kuusisto A, Salmi J, et al. Pituitary function after pituitary apoplexy. *Am J Med* 1978; 65: 773–8.
61. Chuang CC, Chang CN, Wei KC, et al. Surgical treatment for severe visual compromised patients after pituitary apoplexy. *J Neurooncol* 2006; 80: 39–47.
62. Choudhry OJ, Choudhry AJ, Nunez EA, et al. Pituitary tumor apoplexy in patients with Cushing's disease: endocrinologic and visual outcomes after transsphenoidal surgery. *Pituitary* 2011 [Epub ahead of print].
63. Alarifi A, Alzahrani AS, Salam SA, et al. Repeated remissions of Cushing's disease due to recurrent infarctions of an ACTH-producing pituitary macroadenoma. *Pituitary* 2005; 8: 81–7.
64. Fraser LA, Lee D, Cooper P, et al. Remission of acromegaly after pituitary apoplexy: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2009; 15: 725–31.
65. Kamiya Y, Jin-No Y, Tomita K, et al. Recurrence of Cushing's disease after long-term remission due to pituitary apoplexy. *Endocr J* 2000; 47: 793–7.
66. Le Nestour E, Abecassis JP, Bertagna X, et al. Silent necrosis of a pituitary corticotroph adenoma revealed by timely magnetic resonance imaging: a cause of spontaneous remission of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 469–71.
67. Pal A, Capatina C, Tenreiro AP, et al. Pituitary apoplexy in non-functioning pituitary adenomas: long term follow up is important because of significant numbers of tumour recurrences. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 501–4.

Univ.-Doz.

Dr. med. Stefan Wolfsberger

Geboren 1970. Medizinstudium in Wien und Bristol, UK. Ausbildung zum Facharzt für Neurochirurgie an der Univ.-Klinik für Neurochirurgie Wien. Habilitation 2005. Seit 2006 Oberarzt an der Univ.-Klinik für Neurochirurgie Wien. 2009 MBA in Health Care Management.

Schwerpunkte der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit: endoskopische Hypophysenchirurgie, onkologische Neurochirurgie, Operationsplanung und -simulation.



Change Fate!

Neue Indikation **CIS***



Fachkurzinformation siehe Seite 118

Re-2012/04-BIO-21-D, Stand: Apr. 2012

* CIS (Clinically isolated Syndrome): neurologische Funktionsstörung durch eine Läsion im zentralen Nervensystem, die in der Form eines Schubes auftritt. Patienten mit CIS können im weiteren Verlauf eine manifeste MS entwickeln.

Merck Serono

MERCK

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

Warum 7-Tesla-¹H-MRT im Gehirn?

O. Speck

Kurzfassung: Die Verbreitung von 7-Tesla-MRT-Geräten nimmt immer schneller zu. Die derzeitigen Möglichkeiten und Grenzen der Methoden und Technologie werden vorwiegend in (neurowissenschaftlichen) Forschungsstudien evaluiert. Klinische Routinebildgebung ist derzeit mit 7 T nicht etabliert und die weitere Entwicklung und Verbreitung dieser Geräte hängt von Anwendungen ab, welche vom Einsatz der Technik deutlich profitieren. In diesem Beitrag werden die derzeitigen Möglichkeiten und Herausforderungen von 7-T-MRT des Gehirns beschrieben und die Anwendung in Forschung und Klinik diskutiert. Die Hauptvorteile eines erhöhten Signal-zu-Rausch-Verhältnisses sowie einer größeren Sensitivität vor allem für suszeptibilitätsgewichtete Aufnahmen erlauben detailreichere Darstel-

lungen. Schwierigkeiten durch inhomogene Flipwinkelverteilungen und hohe Hochfrequenzbelastung schränken die Anwendbarkeit der bekannten Methoden jedoch ein und erfordern weitere Entwicklungen.

Schlüsselwörter: Hochfeld-MRT, 7 Tesla, Gehirnbildgebung

Abstract: Why Use 7 Tesla MRI Systems for Brain Imaging? The dissemination of 7 Tesla MRI systems is growing ever faster. The current possibilities and limitations of the methods and technology are mainly being evaluated in (neuroscientific) research studies. Routine clinical imaging is currently not feasible and the future development and proliferation of ultra-high field

systems strongly depends on the identification of applications that significantly benefit from this technology. This article describes the current possibilities and challenges of 7 T MRI of the human brain and discusses the applications in research and clinical diagnosis. The main advantages of high signal-to-noise and high sensitivity in susceptibility-weighted imaging allow measurements with improved resolution. Difficulties due to inhomogeneous flip angle distributions and high radiofrequency power deposition limit the applicability of known methods and require further developments. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (2): 90–7.**

Key words: high-field MRI, 7 Tesla, neuroimaging

■ Einleitung

Etwa zur Jahrtausendwende wurde die nächste Stufe auf der nach oben offenen Magnetfeldskala erklommen. Die ersten Ganzkörper-MRT-Systeme mit 7 Tesla (T) Magnetfeldstärke (CMMR Minnesota) und 8 T (Ohio State University) wurden installiert und für Messungen am Menschen genutzt. Während man sich in Ohio auf die hochauflösende Darstellung der Gehirnanatomie konzentrierte [1], lag der Fokus in Minnesota auf der nicht-invasiven Darstellung neuronaler Aktivität mittels funktioneller MRT (fMRT) [2]. Aufgrund zahlreicher technischer Herausforderungen und Limitationen hat man sich zunächst auf kleine Beobachtungsvolumina innerhalb des Gehirns beschränkt, jedoch hier bereits früh das mögliche Potenzial der hohen Feldstärken erkannt. Die Skepsis gegenüber dem Drang nach höheren Feldstärken für Humananwendungen war groß und bis 2005 waren lediglich 5 7-T-Systeme in Betrieb. Seitdem ist die Anzahl deutlich angestiegen und mit Stand März 2011 sind ca. 45 Systeme installiert bzw. geordert.

Der technische Aufwand solcher Geräte ist erheblich und es stellt sich die Frage, ob die Kosten und der infrastrukturelle Aufwand durch den Nutzen gerechtfertigt sind. Eine Antwort auf diese Frage ist heute vor allem für die klinische Diagnostik noch nicht abschließend zu geben, hängt diese doch sehr von der betrachteten Anwendung ab. Es ist klar, dass die Möglichkeiten der Technologie und Methodik von einigen spezialisierten Institutionen entwickelt und getestet werden müssen.

Ob der Gewinn an Erkenntnis aus den Resultaten eine weite und zahlreiche Verbreitung rechtfertigt, wird derzeit intensiv diskutiert. Alleine die statischen Voraussetzungen, einen Magneten von > 30 Tonnen Gewicht und einer Eisenabschirmung von mehreren 100 Tonnen zu installieren, erfordern oftmals einen Gebäudeneubau. Zudem ist selbst dann das Streufeld noch groß (5G-Linie ca. 450 m²) und man benötigt viel Platz in alle Raumrichtungen um den Magneten. Somit sind die Kosten für eine 7-T-Untersuchung derzeit erheblich höher als für eine klinische Untersuchung bei 1,5 T (vorsichtig geschätzt etwa um den Faktor 5). Dies liegt jedoch noch immer unter den Kosten für eine PET-Untersuchung. Hieraus kann bereits erkannt werden, dass bei gegebener klinischer Rechtfertigung eine klinische Anwendung durchaus möglich erscheint, die zudem bei einer weiteren Verbreitung sicher zu einer Kostenreduktion führen würde. Viele der derzeitigen Argumente für oder gegen eine klinische Anwendung wurden 2010 in der „Hot Topic Debate“ beim „Joint Annual Meeting of the ISMRM and ESMRMB“ in Stockholm ausgetauscht [3].

Diese aktuelle Debatte erinnert natürlich an die Situation von Ganzkörper-3-T-MRT ca. 2003, als die ersten klinischen 3-T-Geräte auf den Markt kamen und deren Mehrwert gegenüber 1,5 T intensiv diskutiert wurde. Mittlerweile haben die Technologie und der Markt diese Frage entschieden; 3-T-Geräte machen heute einen signifikanten Teil der Installationen aus und haben sich in der klinischen Diagnostik und den Neurowissenschaften fest etabliert. Ist 7 Tesla bei gleichbleibenden Argumenten die logische Fortsetzung dieser Erfolgsgeschichte höherer Feldstärken, welche von vielen unterschätzt wurde? In diesem Artikel werden die technischen und physikalischen Grundlagen erläutert und Beispiele für Anwendungen am Kopf aufgezeigt und diskutiert. Aufgrund des großen Interesses an Neurowissenschaften und der kleineren Abmessungen des Kopfes im Vergleich zum Körperstamm werden derzeit Publikationen bei 7 T von Anwendungen am Kopf dominiert, auch wenn vielversprechende Ergebnisse in anderen Körperregionen gezeigt wurden. Dieser Überblick beschränkt sich

Eingelangt am 27. Juli 2010; angenommen nach Revision am 28. März 2011; Pre-Publishing Online am 7. Juni 2011

Aus der Abteilung Biomedizinische Magnetresonanz, Fakultät für Naturwissenschaften, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. rer. nat. Oliver Speck, Abteilung Biomedizinische Magnetresonanz, Fakultät für Naturwissenschaften, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, D-39120 Magdeburg, Leipziger Straße 44; E-Mail: oliver.speck@ovgu.de

auf die bislang deutlich dominierenden Anwendungen im Kopf. Zudem werden ausschließlich Methoden diskutiert, die Protonen nutzen. Andere Kerne – wie etwa 31-Phosphor, 19-Fluor oder 23-Natrium, welche bei hohen Feldstärken an Bedeutung gewinnen – werden ebenfalls nicht betrachtet.

■ Technisch-physikalische Grundlagen

Seit der Einführung von MRT in die klinische Diagnostik war das Hauptargument für höhere Magnetfeldstärken die proportional steigende Magnetisierung des Objekts. Dieser Gewinn an Magnetisierung bewirkt bei Vernachlässigung der Hochfrequenzeffekte und sich ändernder Relaxationszeiten eine proportionale Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR). Da MRT ein intrinsisch signalschwaches Verfahren ist, ist jeder Gewinn an SNR hochwillkommen. Diese erhöhte Sensitivität kann in höhere räumliche Auflösung, kürzere Messzeiten oder Kontrastgewinn investiert werden. Für MR-Spektroskopie, welche klinisch nur eine geringe Rolle spielt, erhöht sich zudem die Frequenzaufspaltung der Metaboliten-signale, wodurch diese Methode doppelt profitiert.

Der SNR-Gewinn für 7 T gegenüber 3 T ist somit etwa 2,3. Dies könnte in eine Messzeitreduktion um etwa einen Faktor 5 investiert werden, wenn Methoden eine solche Reduktion (etwa durch parallele Bildgebung oder Reduktion von Mittelungen) erlauben. Alternativ kann die räumliche Auflösung z. B. von 1 mm auf 0,75 mm erhöht werden. Hierbei ist zu beachten, dass das Voxelvolumen für isotrope Auflösung mit der dritten Potenz der Kantenlänge abnimmt und daher der Gewinn relativ geringer erscheint. Auf Basis der höheren Magnetisierung kann kein weiterer Gewinn erwartet werden. Dieser Gewinn wird zudem durch nachteilige Effekte eingeschränkt. Der prominenteste Effekt ist die Reduktion der Wellenlänge der genutzten Hochfrequenz umgekehrt proportional zur Feldstärke. Für 7 T ist die Wellenlänge in Gewebe aufgrund seiner dielektrischen Eigenschaften mit etwa 11–15 cm deutlich geringer als in Luft. Hierdurch kann das Anregungsfeld nicht mehr homogen im Bereich des Objekts sein und es kommt zu starken ortsabhängigen Schwankungen des Puls-kippwinkels. Der volle SNR-Gewinn kann daher nicht über das gesamte Objekt realisiert werden. Selbst am Gehirn entstehen hierdurch bereits sehr deutliche Intensitätsvariationen. In Abbildung 1 ist eine experimentell gemessene Anregungskippwinkelkarte für eine nominelle Anregung mit 90° gezeigt. Nur im Zentrum wird dieser Kippwinkel erreicht. In weiten Teilen des Großhirns ist der Kippwinkel bis auf die Hälfte reduziert, im Kleinhirn sogar noch auf Werte darunter. Das Signal und der Kontrast im Bild werden daher entsprechend der Sensitivität der verwendeten Messmethode räumlich zum Teil stark variiert.

Weiterhin ändern sich die Relaxationszeiten von Gewebe mit steigender Feldstärke. Während die longitudinalen Relaxationszeiten (T1) im Gehirn proportional zu $B_0^{0,32}$ steigen [4], reduziert sich die transversale Relaxationszeit (T2) leicht [5]. Die Zerfallskonstante in Gradientenecho-Experimenten (T2*) reduziert sich mit zunehmender Feldstärke stärker und spiegelt den Gehalt z. B. an Eisen, Ferritin oder Desoxyhämoglobin in einem Voxel deutlich stärker wider als bei niedriger Feldstärke. Diese Effekte beeinflussen abhängig von der ver-

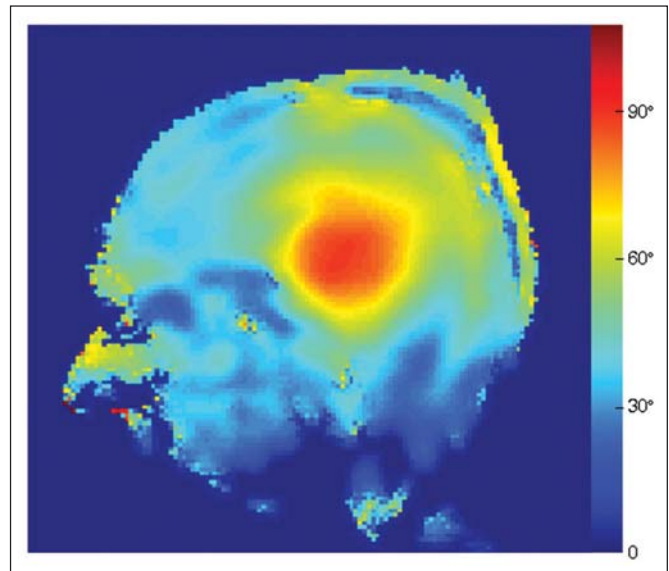


Abbildung 1: Die gemessene Kippwinkelverteilung im Kopf eines Probanden für einen nominalen Kippwinkel von 90°. Nur im Zentrum wird dieser nominale Kippwinkel erreicht. Selbst im Großhirn variiert der Kippwinkel um bis zu 50 % und im Kleinhirn reduziert er sich auf sehr geringe Werte von < 30°. Als Konsequenz ergeben sich räumlich stark inhomogene Intensitäten und Kontraste.

wendeten Messsequenz das SNR oftmals negativ, wobei sich der Kontrast durchaus erhöhen kann. Dies ist vor allem für T2*-gewichtete Bildgebung der Fall, welche bei 7 T sehr viel dominanter ist als bei geringerer Feldstärke. Sie profitiert vom erhöhten SNR, dem stärkeren Kontrast und ist zudem aufgrund der geringen Kippwinkel relativ unempfindlich gegen Hochfrequenz- (HF-) Inhomogenitäten. Weitere Effekte, die hier nicht im Detail erläutert werden sollen, sind die proportional ansteigenden Magnetfeldinhomogenitäten, die durch die Gewebesuseptibilität verursacht werden, erhöhte Magnetisierungstransfereffekte, welche Signale reduzieren und Kontraste ändern, sowie steigender akustischer Lärm aufgrund der größeren Lorenzkraft im Gradientensystem.

Ein zusätzlicher, sehr wichtiger Aspekt ist die im Wesentlichen quadratisch mit der Feldstärke steigende spezifische Absorptionsrate (SAR) [6]. Die Energie, die während einer MR-Messung im Gewebe deponiert werden darf, ist unabhängig von der Feldstärke durch Sicherheitsrichtlinien limitiert und daher können viele Sequenzen nicht in gewohnter Weise genutzt werden. Als Resultat können z. B. oftmals pro Zeiteinheit nur weniger Schichten aufgenommen werden, vor allem für Sequenzen mit vielen HF-Pulsen mit hohem Kippwinkel wie etwa Spinecho (SE), Turbo-Spinecho (TSE) oder „Steady State Free Precession“- (SSFP-) Methoden. Der tatsächliche Gewinn an Sensitivität hängt also stark von der verwendeten Methode ab, wobei manche Methoden doppelt profitieren und andere aufgrund von Limitationen der Homogenität oder SAR gegenüber 3 T nur wenig oder gar nicht gewinnen können.

■ Anatomische Bildgebung

Die HF-Inhomogenitäten beschränken das sinnvoll darstellbare Volumen und daher wird derzeit der überwältigende Anteil an 7-T-Untersuchungen am Kopf durchgeführt. Hiermit wiederholt sich die Entwicklung, wobei zunächst nicht nur bei 3 T, sondern auch in den Anfängen der MR-Bildgebung

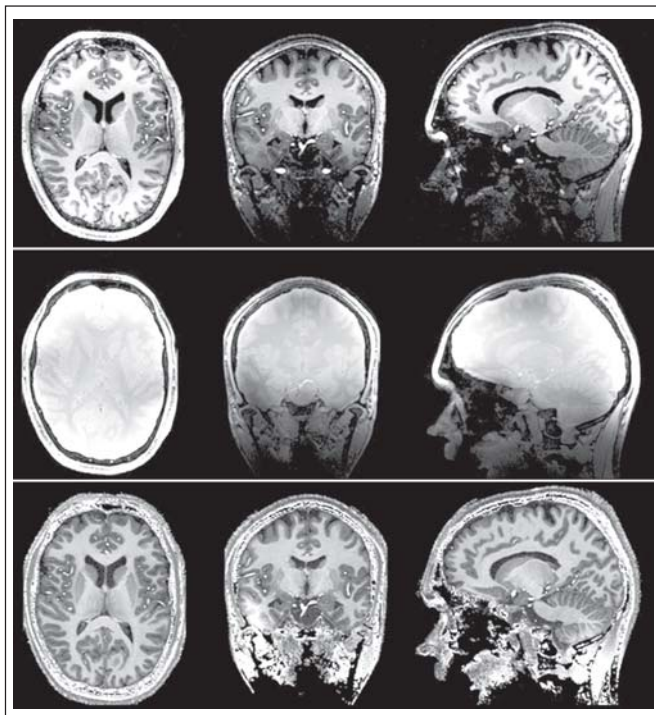


Abbildung 2: Dreidimensionale T1-gewichtete Aufnahme mittels „Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes“ (MPRAGE, wie alle folgenden Abbildungen aufgenommen mit einer 24-Kanal-Kopfspule [Nove Medical]). Durch die hohe Magnetisierung kann eine sehr hohe räumliche Auflösung von 0,6 mm isotrop in 15 Min. erreicht werden. Die nativen Daten (oben, in 3 Orientierungen reformatiert) zeigen jedoch starke Variationen in Signal und T1-Kontrast. Mittels einer Referenzmessung ohne Inversionspuls und kürzerer Wiederholzeit (Mitte) kann durch Division ein homogener Kontrast- und detaillierter Datensatz generiert werden (unten). Lediglich im Temporallappen sind Bereiche erkennbar, in welchen die Inversion der Magnetisierung aufgrund zu geringer Kippwinkel nicht vollständig war.

vorwiegend neuroradiologische und -wissenschaftliche Anwendungen im Mittelpunkt standen. Zunächst sollen die Möglichkeiten für anatomische Hirnbildgebung demonstriert werden.

Die gängigen T1- und T2-Kontraste im Gehirn werden zumeist mittels Spinecho-Sequenzen realisiert. Aufgrund der hohen Sensitivität für HF-Inhomogenitäten und des hohen SAR sind diese für 7 T nur bedingt geeignet. Für T1-Bildgebung hat sich die magnetisierungspräparierte Gradientenecho-Aufnahme (MPRAGE) als geeignete Methode etabliert, welche hohen T1-Kontrast und hohe räumliche Auflösung verbindet [7]. Auch diese Methode zeigt deutliche räumliche

Variationen in Intensität und Kontrast, welche die Beurteilung und eine automatische Prozessierung wie etwa eine Segmentierung erschweren oder gar unmöglich machen. Durch eine Referenzmessung, welche ohne Inversion der Magnetisierung die ansonsten identische Sensitivität für diese Effekte aufweist, kann die Messung durch Division korrigiert werden [8, 9]. Diese Messung verlängert die Messzeit um lediglich ca. 25 % und erhöht aufgrund des inversen Kontrasts sogar die T1-Sensitivität. Die resultierenden Daten zeigen einen starken T1-Kontrast bei der Möglichkeit zu sehr hoher isotroper Auflösung (Abb. 2).

Für die T2-Bildgebung wird üblicherweise die TSE-Methode angewendet [10]. Aufgrund der vielen Refokussierungspulse mit hohem Kippwinkel ist diese bereits bei 3 T SAR-limitiert. Die Lösung, die die Anwendung selbst im Abdomen bei 3 T ermöglicht, erlaubt in erweiterter Form auch bei 7 T die T2-gewichtete Bildgebung am Kopf. Durch die so genannte Hyper-TSE-Sequenz, welche die Kippwinkel über den Echozug hinweg geschickt modifiziert und somit SAR reduziert und ein hohes Signal erhält [11, 12], können bei weiterer Modifikation der Pulse zur SAR-Reduktion auch bei 7 T T2-Aufnahmen mit hoher räumlicher Auflösung, hohem Kontrast und ausreichender Volumenabdeckung erstellt werden [13] (Abb. 3).

Gradientenecho-Methoden, welche bei niedrigeren Feldstärken am Gehirn vor allem für den Ausschluss von Blutungen genutzt werden, finden bei 7 T aus mehreren Gründen sehr viel häufiger Anwendung. Gradientenechos sind nicht sehr SAR-kritisch, zeigen gutmütige Signalvariationen bei HF-Inhomogenitäten und erlauben sehr hohe räumliche Auflösungen bei geringen Messzeiten und hohem SNR. Ein entscheidender weiterer Vorteil von Gradientenecho-Methoden bei hohen Feldern ist der stark mit der Feldstärke zunehmende T2*-Kontrast des Gewebes. Im Gegensatz zu geringeren Feldstärken zeigen Gradientenecho-Daten bereits bei moderaten Echozeiten von 10–20 ms einen sehr deutlichen T2*-Kontrast, da die T2*-Relaxationszeiten des Gewebes stark reduziert sind und somit die Echozeit in der Größe der T2*-Zeiten rückt. Zudem sind die Unterschiede in den T2*-Zeiten aufgrund der Sensitivität für Eisen (zumeist in Form von Ferritin, Hämosiderin oder Desoxyhämoglobin) bei 7 T deutlich höher als bei klinischen Feldstärken. Somit können aufgrund

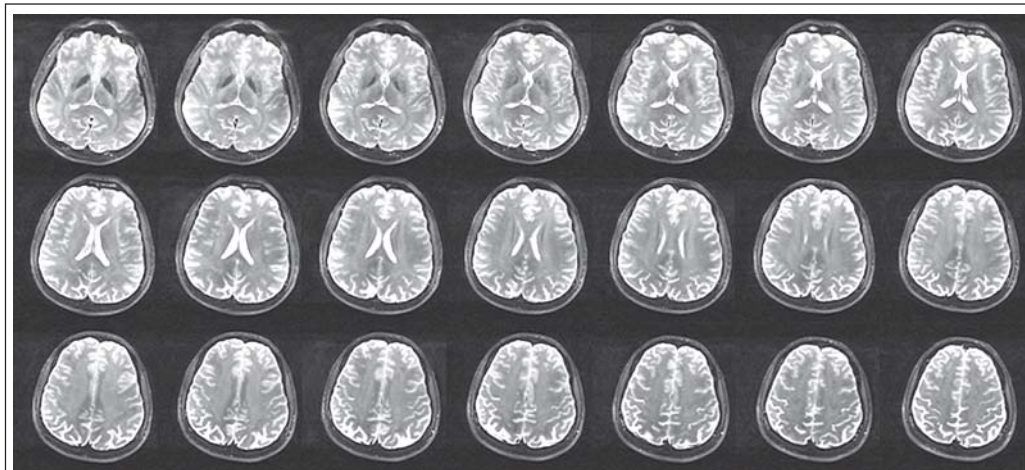


Abbildung 3: Axiale T2-gewichtete Aufnahmen mittels Hyper-Turbo-Spinecho-Bildgebung. Bei dieser Methode werden die Kippwinkel während des Echozuges derart variiert, dass die Hochfrequenzbelastung reduziert wird unter Beibehaltung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und Kontrastes im Bild. Somit sind Aufnahmen von 20 Schichten mit 2 mm Schichtdicke und 300 Mikrometer Auflösung in nur 4 Minuten möglich.

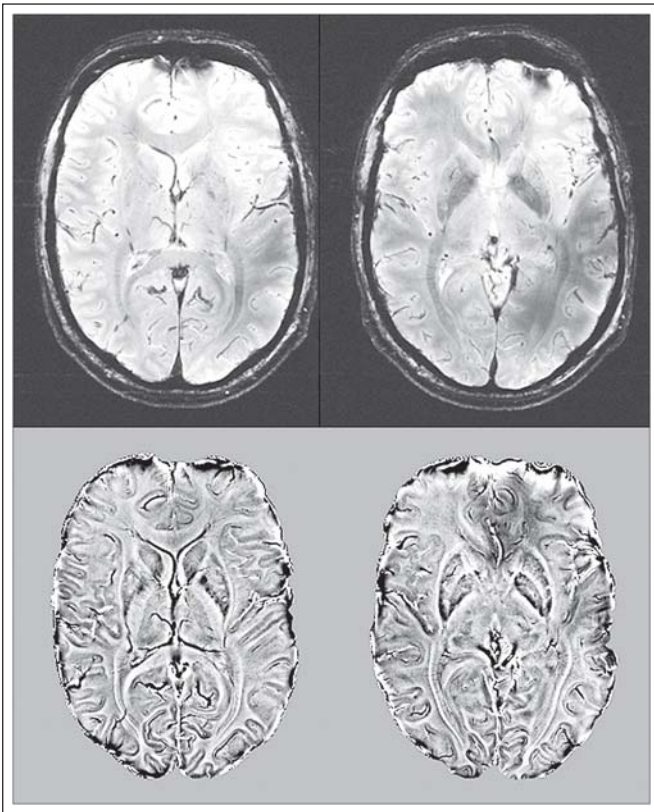


Abbildung 4: Axiale Gradientenecho-Aufnahmen (Wiederholzeit TR = 750 ms, Echozeit TE = 17 ms) mit sehr hoher räumlicher Auflösung (200 Mikrometer bei 2 mm Schichtdicke). In der oberen Reihe sind die üblichen Beträgsbilder dargestellt (2 von 39 Schichten). Diese zeigen bei 7 T aufgrund von Suszeptibilitätsdifferenzen einen sehr viel stärkeren Kontrast als bei niedrigeren Feldstärken. In der unteren Reihe sind die dazugehörigen Phasenbilder dargestellt. Diese zeigen die durch das Gewebe veränderte Magnetfeldverteilung und tragen zum Beträgsbild komplementäre Informationen, bei nochmals erhöhtem Kontrast, insbesondere in der weißen Substanz bei.

der hohen räumlichen Auflösung und des starken Kontrastes sehr detailreiche Aufnahmen der Hirnanatomie entstehen [14]. Noch bemerkenswerter und aktuell intensiv diskutiert ist die bislang weitgehend ignorierte Information, die in der Signalphase kodiert ist. Bei der üblichen Beträgsbildung der MR-Daten wird diese Information aus den Daten entfernt. In Gradientenecho-Daten wird die Phase im Wesentlichen durch das lokale Magnetfeld beeinflusst. Das Magnetfeld wiederum ist als Folge der magnetischen Eigenschaften des Gewebes lokal modifiziert. Somit wird ein Problem der Hochfeldbildgebung (die größere Frequenzverschiebung) als ein kontrastgenerierender Mechanismus genutzt [15]. Nach Filterung globaler Phasenvariationen (Shim) zeigen sich starke Kontraste zwischen grauer und weißer Substanz sowie innerhalb der Basalganglien und innerhalb des Hirnmarks, welche den Kontrast in den Beträgsbildern komplementieren und übertreffen können (Abb. 4). Bislang sind diese Methoden noch in keiner Weise im klinischen Alltag integriert und es ist noch nicht evaluiert, für welche Fragestellungen sie hilfreich sein können. Ein mit großem Interesse verfolgter Bereich ist die Phasenbildgebung bei Patienten mit multipler Sklerose [16–18]. Erste Berichte zeigen, dass Läsionen, die in T2- oder T2*-Gewichtung nicht zu unterscheiden sind, unterschiedliche Repräsentation in Phasendaten zeigen. Zudem ist die Lokalisation der Läsionen um kleinste Venen aufgrund des starken Kontrastes der desoxygenierten Venen gut zu erkennen (Abb. 5).

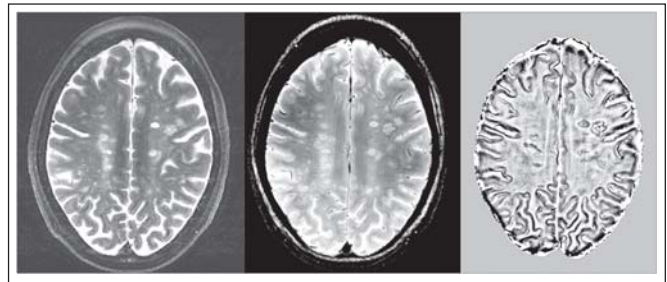


Abbildung 5: Axiale T2-Hyper-Turbo-Spinecho-Aufnahme, sowie T2*- und Phasenkontrastdaten eines Patienten mit multipler Sklerose. Bemerkenswert ist die stark variierende Erscheinung der Läsionen im Phasenkontrast, während diese in T2 und T2* sehr ähnlich zur Darstellung kommen.

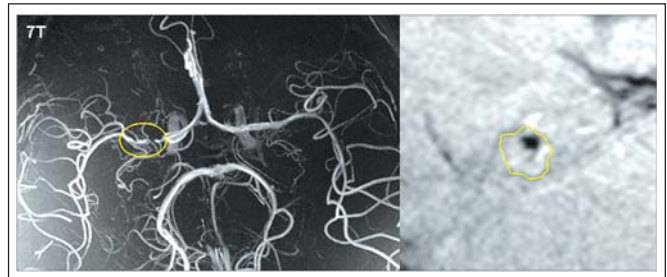


Abbildung 6: Dreidimensionales ToF-Angiogramm (siehe Text) eines Patienten mit einer Stenose der A. cerebri media (Auflösung 0,3 mm isotrop). Das Restlumen kann in der Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) sowie in einer senkrecht zur Stenose geplanten Schnittebene gegenüber dem Plaque deutlich erkannt werden. Der Verlauf der Gefäßwand ist in der rechten Abbildung eingezeichnet.

■ Angiographie

Die Darstellung der Blutgefäße mittels MRT ist für viele klinische Fragestellungen entscheidend. Vor allem für die kleinen Hirngefäße bzw. die korrekte Beurteilung von Stenosen ist die räumliche Auflösung der Messung ein entscheidendes Kriterium. Die Möglichkeit angiographischer Darstellungen ohne die Applikation von Kontrastmitteln profitiert in besonderer Weise von hohen Feldstärken: Zum einen kann aufgrund der höheren Magnetisierung eine höhere räumliche Auflösung erreicht werden und zum anderen ist aufgrund des längeren T1 von Blut und Gewebe der kontrastgenerierende Effekt der Signalerhöhung einfließenden Blutes gegenüber stationärem Gewebe („in-flow effect“ bzw. Zustrom-Effekt) größer und führt zu einer weiteren Steigerung der Sensitivität [19]. Abbildung 6 zeigt ein Beispiel eines Patienten mit Mediastenose, bei welchem das sehr kleine Restlumen in der „Time-of-flight“- (ToF-) Angiographie erkennbar ist und sich auch in einer senkrecht geplanten Spinecho-Aufnahme gegenüber dem Plaque klar darstellt.

Während die Darstellung arterieller Gefäße von den längeren T1-Relaxationszeiten profitiert, verbessert sich auch die Abbildung von venösen Gefäßen bei hohen Feldstärken deutlich. Hier addiert sich zum SNR-Gewinn der steigende Kontrast im Beträgs- wie im Phasenbild aufgrund der hohen Suszeptibilitätsunterschiede zwischen venösem desoxygeniertem Blut und Gewebe, welcher in der Venographie kombiniert wird [20] (Abb. 7). Bereits kurz nach der Vorstellung der Methode wurde der große Gewinn bei Erhöhung der Feldstärke in Anwendungen bei 3 T deutlich [21] und auch auf 7 T erweitert [22]. Hierbei wurden mehrere Vorteile deutlich. Der SNR-Gewinn bei hohen Feldstärken wird, wie theoretisch vorhergesagt, von einem Kontrastgewinn begleitet. Zudem erlauben

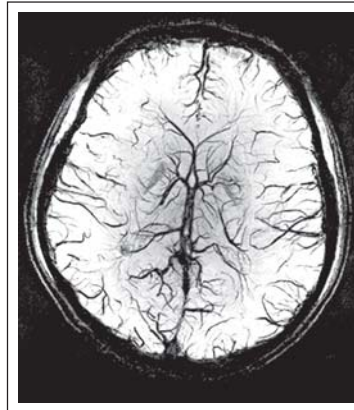


Abbildung 7: Venographie als Minimum-Intensitäts-Projektion aus einer axialen Gradientenecho-Messung mit 200 Mikrometer Auflösung bei 2 mm Schichtdicke. Bei 7 T werden aufgrund der Desoxygenierung des Blutes Voxel mit venösen Gefäßen dunkel dargestellt. Somit können auch Venen erfasst werden, welche deutlich kleiner als die Voxelgröße sind. Bei der Interpretation der Daten ist zu beachten, dass die Gefäße durch diesen Effekt oftmals überrepräsentiert werden.

die kürzeren optimalen Echozeiten bei hohen Feldstärken eine schnellere Aufnahme. Ähnlich der Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) zur Darstellung arterieller Angiogramme stellt eine solche Venographie die venösen Gefäße durch eine Minimum-Intensitäts-Projektion (minIP) über eine definierte Schichtdicke dar. Da die Venen in diesen Daten in ihrem Kaliber überrepräsentiert werden und auch aufgrund der hohen Dichte kleiner Venen prominenter hervortreten als die Arterien in der Angiographie, wird zumeist ein recht dünnes Schichtpaket von wenigen Zentimetern betrachtet.

■ Funktionelle MRT

Eine der Hauptmotivationen für die Nutzung höherer Magnetfeldstärken war und ist die Anwendung in den Neurowissenschaften zur Darstellung von neuronaler Aktivität. Bereits 2001 haben Yacoub et al. gezeigt [2], dass die Sensitivität für die Detektion von neuronaler Aktivität bei hohen Feldstärken zunimmt. In diesen und folgenden Arbeiten wurde zudem über einen Gewinn an räumlicher Lokalisation berichtet. Diese kommt primär nicht (nur) durch eine höhere räumliche Auflösung zustande, sondern vor allem durch eine Verschiebung der Signallokalisation vom venös-vaskulären System hin zu kapillaren Regionen aufgrund der Reduktion der venösen T2*-Zeiten [23]. Für fMRT-Messungen ist jedoch nicht alleine die Erhöhung des SNR entscheidend. Bereits 2001 haben Krüger und Glover gezeigt, dass das „physiologische Rauschen“, also die Signalschwankungen im Kortex, welche nicht mit der Aufgabe korrelieren, ebenfalls mit der Feldstärke zunimmt [24]. Daher bedingt eine Erhöhung des SNR nicht unbedingt eine gesteigerte Sensitivität, insbesondere wenn diese bereits bei niedrigerer Feldstärke durch physiologische Schwankungen limitiert ist. Die optimale Ausnutzung des SNR ist gegeben, wenn das thermische Rauschen (Bild-SNR) und das physiologische Rauschen etwa gleich große Varianzen beitragen [25]. Die Variationen der Signalintensitäten in fMRT-Experimenten ohne Stimulus erlauben Aussagen über die funktionelle Konnektivität verschiedener Hirnregionen, welche parallel Signalschwankungen zeigen [26]. Auch diese Messungen profitieren von hohen Feldstärken durch erhöhte Sensitivität [27]. Die meistgenutzte Methode für fMRT ist die Echo-Planar-Bildgebung (EPI). Bei steigender Feldstärke ist diese durchaus problematisch, da vor allem dephasierungsbedingte Signalauslöschungen und geometrische Verzerrungen mit der Feldstärke zunehmen. Durch die Verwendung paralleler Aufnahmetechniken, geometrischer Verzerrungskorrekturen und moderner Gradientensysteme ist es

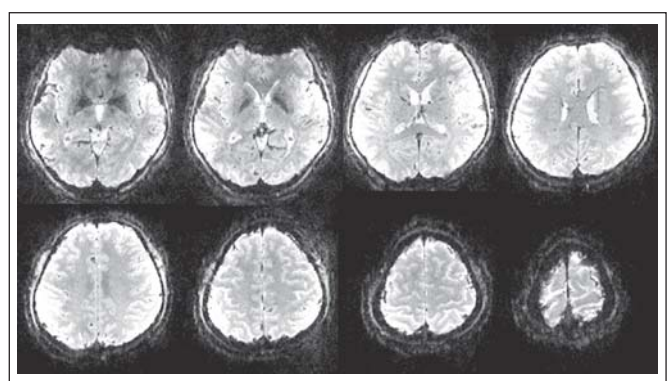


Abbildung 8: Axiale „Single-shot“-Echo-Planar-Daten mit 1 mm isotroper Auflösung. Die Messzeit beträgt lediglich 50 ms pro Schicht (8 Schichten aus einem Datensatz von 60 Schichten). Die Voxelgröße ist gegenüber üblichen fMRT-Auflösungen von 2,5–3 mm um etwa das 20-Fache reduziert. Eine Zuordnung neuronaler Aktivierung zu anatomischen Strukturen kann somit ohne die Notwendigkeit einer weiteren Aufnahme erreicht werden.

mittlerweile möglich, sehr hoch aufgelöste EPI-Daten in Einzelmessungen zu erhalten [28]. Durch die hohe räumliche Auflösung reduzieren sich die Signalauslöschungen und Partialvolumeneffekte. Ähnlich wie in der Venographie profitiert fMRT vom Signalgewinn und dem größeren Signalunterschied desoxygenierten Blutes von Gewebe, welcher die Basis des „Blood oxygenation level dependent“- (BOLD-) Effekts ist. Es ist somit eine deutlich mehr als lineare Steigerung der Sensitivität mit steigender Feldstärke vorhanden. Ein Beispiel für „Single-shot“-EPI-Daten mit 1 mm isotroper Auflösung ist in Abbildung 8 dargestellt. Bei dieser hohen Auflösung zeigen die Daten anatomische Details, welche üblicherweise erst durch die Überlagerung mit hoch aufgelösten T1-Datensätzen zu identifizieren sind. Hierbei ist zu beachten, dass die Gesamtmesszeit für eine einzelne Schicht lediglich 50 ms beträgt.

Mittlerweile wurde in einer großen Anzahl von Publikationen gezeigt, dass fMRT bei 7 T mit deutlich höherer räumlicher Auflösung möglich ist und die Sensitivität erheblich gegenüber niedrigeren Feldstärken steigt [28, 29]. Dieser Sensitivitätsgewinn ist bei hoher räumlicher Auflösung am größten. Die Akzeptanz unter den Neurowissenschaftlern ist jedoch nicht so sprunghaft gestiegen, wie von vielen erwartet wurde. Die meisten Publikationen beschränken sich bislang auf methodische Untersuchungen oder Studien primärer funktioneller Areale.

■ ¹H-Spektroskopie

Die In-vivo-Protonenspektroskopie erlaubt die nicht-invasive quantitative Messung von Metaboliten und wird bei 7 T neben wenigen Anwendungen in der Prostata [30] und in Muskeln [31] bislang vorwiegend im Gehirn genutzt. Durch die hohe Magnetfeldstärke wird neben dem entsprechend erhöhten SNR zudem die Aufspaltung der einzelnen Signale in der Frequenzrichtung vergrößert [32, 33]. Hierdurch lassen sich die spektralen Linien besser separieren und somit mehr Substanzen auch bei geringerer Konzentration detektieren bzw. kleinere Volumina oder kürzere Messzeiten erreichen. Herausforderungen ergeben sich durch die größere chemische Verschiebung bei der Volumenselektion sowie die größeren Magnetfeldinhomogenitäten, welche die Linienbreite erhöhen kön-

nen und somit einen Teil des Vorteils größerer Linienaufspaltung reduzieren. Abbildung 9 zeigt ein Protonenspektrum aus dem Bereich der parietalen weißen Substanz. Die Anzahl der detektierbaren Substanzen ist deutlich höher als in einem vergleichbaren Spektrum bei niedrigerer Feldstärke (siehe z. B. [33]).

■ Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Verbreitung von Ganzkörper-7-T-Systemen hat in den vergangenen 5 Jahren sprunghaft zugenommen und einige der technischen und methodischen Probleme, die zunächst prohibitiv erschienen, konnten bereits überwunden werden. Weltweit existieren zahlreiche Initiativen, um weitere Geräte zu installieren. Der Trend zu höheren Feldstärken kann also als ungebrochen gelten. Zudem gibt es die ersten 9,4-T-Humangeräte, welche den Betrieb aufnehmen, jedoch noch einiger Entwicklung bedürfen, um den Status der 7-T-Geräte in Bezug auf Robustheit und Anwendbarkeit zu erreichen. Darüber hinaus ist eine weitere Steigerung der Feldstärken auf 11,7 T für Humananwendungen bereits klar absehbar und erste Geräte sind in Bau. Möglicherweise müssen wir also bald wieder einmal den Begriff Ultrahochfeld neu definieren. Für die derzeit betriebenen 7-T-Geräte gilt, dass diese mittlerweile einen Status erreicht haben, an dem sie nicht nur zu methodischen und technologischen Entwicklungen genutzt werden, sondern auch als Werkzeuge für klinische und neurowissenschaftliche Anwendungsforschung dienen können.

Von der erhöhten Feldstärke profitieren nicht alle Methoden in gleichem Ausmaß. Derzeit zeichnet sich ab, dass vor allem Methoden, welche auf der Ausnutzung der suszeptibilitätsbedingten Kontraste beruhen, wie fMRT, Gradientenecho-Bildgebung und Venographie, sowie Methoden, welche von langen T₁-Relaxationszeiten begünstigt werden, wie ToF-Angiographie oder Perfusionsmessungen mittels Spinmarkierung („arterial spin labeling“), den größten Gewinn zeigen. Anatomische Bildgebung erreicht den durch die höhere Magnetisierung erwarteten Auflösungsgewinn, wobei jedoch einige Methoden aufgrund von SAR-Begrenzungen oder HF-Inhomogenitäten weniger profitieren. Die wesentlichen technischen Probleme sind die hohe HF-Belastung (SAR-Limits) sowie die Variation der HF-Felder und damit Kippwinkel über das beobachtete Objekt. Oftmals beschränkt sich daher die Untersuchung auf einen kleinen Teilbereich, welcher mit hoher Sensitivität untersucht werden kann. Während dies für Forschungsfragestellungen vielfach ausreichend erscheint, ist für klinische Untersuchungen zumeist eine große Abdeckung gewünscht. Doch auch hier können Fragestellungen mit lokalen Untersuchungen beantwortet werden. Es gilt also, die Anwendungen zu identifizieren, die von der hohen räumlichen Auflösung bzw. Sensitivität entscheidend profitieren. Bereits heute existiert eine Vielzahl von Studien, die Hochfeld-MRT anwenden. Von diesen ist ein großer Anteil technisch ausgerichtet und viele Patientenstudien evaluieren die Machbarkeit bestimmter Untersuchungen bzw. den Gewinn an Bildqualität nach Maßstäben wie etwa räumlicher Auflösung. Aktuelle Entwicklungen lassen erwarten, dass einige der oben genannten limitierenden Herausforderungen in Zukunft möglicherweise gelöst werden können. Methoden für die homogene HF-Anregung mittels B₁-Shimming [34] oder paralleler

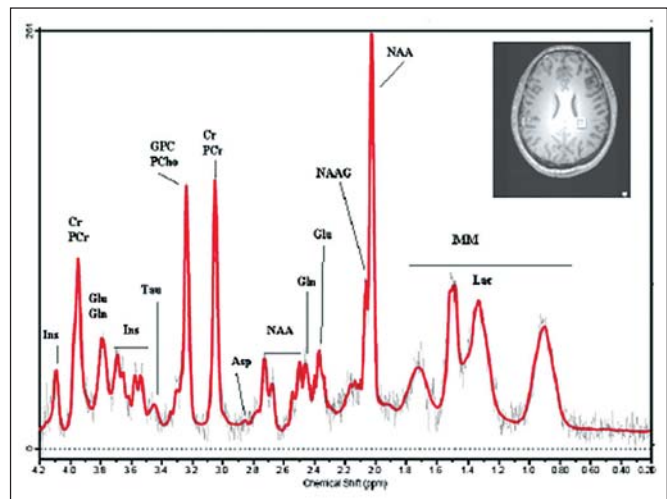


Abbildung 9: Ein Einzelvoxelspektrum aus der parietalen weißen Substanz mit einer Volumengröße von lediglich 1,7 ml. Das Spektrum wurde mit der „Stimulated echo acquisition mode“- (STEAM-) Sequenz mit den Messparametern TE/TM/TR 20/15/3000 ms und 128 Mittelungen aufgenommen. Eine Vielzahl von Metaboliten ist identifizierbar: Ins: Inositol; Cr: Kreatin; PCr: Phosphokreatin; Glu: Glutamat; Gln: Glutamin; Tau: Taurin; GPC: Glycerophosphocholin; PCho: Phosphorylcholin; Asp: Aspartat; NAA: N-Acetylaspartat; NAAG: N-Acetylaspartylglutamat; Lac: Laktat; MM: Makromoleküle.

Anregung [35] erlauben größere Volumenabdeckung und bessere SAR-Kontrolle. Erste Anwendungen außerhalb des Kopfes mit beeindruckenden und lange für unmöglich erachteten Resultaten im Abdomen geben berechtigten Anlass zu Optimismus [36, 37]. Allerdings sind diese noch sehr weit von einer Routineanwendung entfernt. Aktiv abgeschirmte Magnete, welche nun auf den Markt kommen, versprechen einfachere Installationen in klinischen Umgebungen ohne den Zwang zu einem separaten Neubau. Große Bedeutung kommt der Entwicklung von HF-Spulen zu, welche bislang nur für sehr wenige Körperregionen (z. B. Kopf und Knie) kommerziell verfügbar sind.

Für viele wissenschaftliche Anwendungen scheint die Frage nach dem Nutzen von 7 T bereits beantwortet und viele Labore investieren, um die gestiegene Sensitivität vor allem in den Neurowissenschaften einzusetzen. Hier bleibt jedoch abzuwarten, inwieweit sich die bildgebenden Neurowissenschaften auf die derzeitigen Rahmenbedingungen bei 7 T einstellen können. So ist bislang eine Volumenabdeckung des gesamten Gehirns bei sehr hoher räumlicher Auflösung noch nicht mit hoher Zeitauflösung möglich und nicht alle Areale sind mit gleich hoher Sensitivität erfassbar. Somit muss auch hier eine gute Hypothese die Lokalisation leiten. Zudem sind die derzeitigen Auswerteverfahren in den bildgebenden Neurowissenschaften davon getrieben, aus Gruppenstudien an Stichproben Aussagen über die Gesamtheit zu folgern. Hierzu werden die Daten üblicherweise zusammengefasst. Dies bedingt eine räumliche Normalisierung der Anatomie. Residuelle lokale Unterschiede können nur ausgeglichen werden, indem die Daten räumlich gefiltert werden, um eine ausreichende Überlappung zwischen den funktionalen Arealen der Probanden zu erreichen. Diese residuellen Differenzen sind üblicherweise und abhängig von der Hirnregion in der Größenordnung einiger Millimeter bis Zentimeter. Somit geht in einer solchen Auswertung der Vorteil der hohen räumlichen Auflösung weitgehend verloren. Neue Methoden der Datenaus-

wertung sind gefordert, wie etwa die so genannte Dekodierung, welche anhand der räumlich-zeitlichen Muster der Signalverläufe Aussagen über die Beteiligung eines Areals liefert [38]. Hierbei wird die volle räumliche Information genutzt. Allerdings müssen auch hier Verfahren für die Gruppenanalyse weiterentwickelt werden. Diese Herausforderungen mögen ein Grund für die Zurückhaltung bei neurowissenschaftlichen Anwendungen sein.

Für klinische Anwendungen ist eine solche Gruppenauswertung nicht relevant. Am individuellen Patienten sollen Diagnosen gestellt werden. Hierbei ist zunächst zu prüfen, ob höhere räumliche Auflösung bzw. Kontrast einen Nutzen für den Patienten bringen. Wird tatsächlich eine abweichende Diagnose gestellt? Hierzu ist eine Aussage bislang nicht möglich. Es existieren bereits bei 3 T nur wenige systematische Studien zu diesen Aspekten und bislang keine für 7 T. Zudem ist eine weitere Frage, ob eine möglicherweise geänderte Diagnose eine Auswirkung auf die Therapie und letztendlich auf die Gesundheit bzw. Überlebenschancen des Patienten hat. Auch hierzu liegen keinerlei Daten aus wissenschaftlichen Studien vor. Welche Pathologie, die bei 3 T übersehen wird, kann bei 7 T detektiert werden und macht klinisch einen relevanten Unterschied? Hier sind die klinischen Anwender und Forscher gefragt und aufgefordert, entsprechende Studien durchzuführen und wissenschaftliche Evidenzen für den gerechtfertigten Einsatz hoher Feldstärken zu liefern. Eine vielversprechende Anwendung ist die individuelle Planung von hochpräzisen Eingriffen wie z. B. der stereotaktischen Implantation von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation [39]. Zudem sind erste Ergebnisse aus Untersuchungen neurodegenerativer Erkrankungen wie etwa multipler Sklerose [16], Morbus Parkinson [40] oder Morbus Alzheimer [41] erschienen und zeigen Ansätze für mögliche nicht-invasive Methoden zur Frühdiagnose. Bevor ein Einsatz in der klinischen Routine jedoch Realität werden kann, muss die zunehmende Komplexität der Geräte und Methoden für den Anwender überschaubar und beherrschbar werden. Die wachsende Zahl an Methoden und deren Freiheitsgrade eröffnen nicht nur neue Chancen, sondern bergen die Gefahr, den Nutzer zu überfordern. Nicht zuletzt können in Europa bislang Geräte > 4 T aufgrund der aktuellen Richtlinien nicht als Medizinprodukte zugelassen werden.

Unabhängig von dem regulären klinischen Einsatz an Patienten, für welchen eine Kosten-Nutzen-Analyse aufgrund fehlender Daten derzeit nicht erstellt werden kann, ist ein weiterer Aspekt auch für klinische Fragen anzumerken. Mittels hoher Feldstärken können verlässlichere Daten an wenigen Patienten innerhalb gut kontrollierter Studien gewonnen werden, welche hoffentlich die Erkenntnis über Pathologien, Pathomechanismen und Therapien verbessern und somit durch ein besseres Verständnis der Erkrankung einer deutlich größeren Anzahl an Patienten, welche in absehbarer Zeit sicherlich nicht mittels 7 T untersucht werden könnten, einen Vorteil bringt.

■ Interessenkonflikt

Die Institution des Autors hat eine Forschungskooperation mit der Siemens AG.

■ Relevanz für die Praxis

7-T-MRT-Systeme sind „High-end“-Forschungsgeräte, welche bislang für eine beschränkte Zahl von Anwendungen im Gehirn und einigen Extremitäten sehr beeindruckende Ergebnisse liefern. Vor allem die hohe HF-Belastung (SAR) und die inhomogenen Abbildungseigenschaften über größere Volumina schränken die breite Anwendung stark ein. Die Anzahl publizierter Studien steigt rapide an und zeigt derzeit einen langsamen Übergang von stark methodisch orientierten Arbeiten zu ersten klinischen Studien. Eine weite Verbreitung für klinische Anwendungen wird entscheidend von der Identifikation relevanter Anwendungen abhängen, bei welchen der Patient signifikant vom Einsatz dieser hohen Feldstärke profitiert.

Literatur:

- Burgess RE, Yu Y, Abduljalil AM, et al. High signal-to-noise FLASH imaging at 8 Tesla. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 1099–103.
- Yacoub E, Shmuel A, Pfeuffer J, et al. Imaging brain function in humans at 7 Tesla. *Magn Reson Med* 2001; 45: 588–94.
- Ladd ME, van Buchem MA, Rinck PA. Hot Topic Debate: Can 7T go Clinical? *ESMRMB Newsletter* 2010; 9: 19–22.
- Rooney WD, Johnson G, Li X, et al. Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal 1H2O relaxation in vivo. *Magn Reson Med* 2007; 57: 308–18.
- Jezzard P, Duwell S, Balaban RS. MR relaxation times in human brain: measurement at 4 T. *Radiology* 1996; 199: 773–9.
- Hoult DI, Phil D. Sensitivity and power deposition in a high-field imaging experiment. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 46–67.
- Mugler JP 3rd, Brookeman JR. Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magn Reson Med* 1990; 15: 152–7.
- Van de Moortele PF, Auerbach EJ, Olman C, et al. T1 weighted brain images at 7 Tesla unbiased for Proton Density, T2* contrast and RF coil receive B1 sensitivity with simultaneous vessel visualization. *Neuroimage* 2009; 46: 432–46.
- Marques JP, Kober T, Krueger G, et al. MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *Neuroimage* 2010; 49: 1271–81.
- Hennig J, Nauerth H, Friedburg H. RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med* 1988; 3: 823–33.
- Hennig J, Scheffler K. Hyperechoes. *Magn Reson Med* 2001; 46: 6–12.
- Weigel M, Hennig J. Development and optimization of T2 weighted methods with reduced RF power deposition (Hyperecho-TSE) for magnetic resonance imaging. *Z Med Phys* 2008; 18: 151–61.
- Hargreaves BA, Cunningham CH, Nishimura DG, et al. Variable-rate selective excitation for rapid MRI sequences. *Magn Reson Med* 2004; 52: 590–7.
- Cho ZH (ed). 7.0 Tesla MRI brain atlas. In vivo atlas with cryomacrotome correlation. Springer, New York-Dordrecht-Heidelberg-London, 2010.
- Duyn JH, van Gelderen P, Li TQ, et al. High-field MRI of brain cortical substructure based on signal phase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11796–801.
- Kollia K, Maderwald S, Putzki N, et al. First clinical study on ultra-high-field MR imaging in patients with multiple sclerosis: comparison of 1.5T and 7T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 699–702.
- Metcalf M, Xu D, Okuda DT, et al. High-resolution phased-array MRI of the human brain at 7 tesla: initial experience in multiple sclerosis patients. *J Neuroimaging* 2010; 20: 141–7.
- Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, et al. A comparison of 3T and 7T in the detection of small parenchymal veins within MS lesions. *Invest Radiol* 2009; 44: 491–4.
- Ladd ME. High-field-strength magnetic resonance: potential and limits. *Top Magn Reson Imaging* 2007; 18: 139–52.
- Reichenbach JR, Venkatesan R, Schilling DJ, et al. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology* 1997; 204: 272–7.
- Reichenbach JR, Barth M, Haacke EM, et al. High-resolution MR venography at 3.0 Tesla. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 949–57.
- Deistung A, Rauscher A, Sedlacik J, et al. Susceptibility weighted imaging at ultra high magnetic field strengths: theoretical considerations and experimental results. *Magn Reson Med* 2008; 60: 1155–68.
- Shmuel A, Yacoub E, Chaimow D, et al. Spatio-temporal point-spread function of fMRI signal in human gray matter at 7 Tesla. *Neuroimage* 2007; 35: 539–52.
- Kruger G, Glover GH. Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2001; 46: 631–7.
- Triantafyllou C, Hoge RD, Krueger G, et al. Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters. *Neuroimage* 2005; 26: 243–50.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537–41.
- Hale JR, Brookes MJ, Hall EL, et al. Comparison of functional connectivity in default mode and sensorimotor networks at 3 and 7T. *Magma* 2010; 23: 339–49.
- Speck O, Stadler J, Zaitsev M. High resolution single-shot EPI at 7T. *Magma* 2007; 21: 73–86.
- Hoffmann MB, Stadler J, Kanowski M, et al. Retinotopic mapping of the human visual cortex at a magnetic field strength of 7T. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 108–16.
- Klomp DW, Bitz AK, Heerschap A, et al. Proton spectroscopic imaging of the human prostate at 7 T. *NMR Biomed* 2009; 22: 495–501.
- Ren J, Dimitrov I, Sherry AD, et al. Composition of adipose tissue and marrow fat in humans by 1H NMR at 7 Tesla. *J Lipid Res* 2008; 49: 2055–62.

32. Tkáč I, Andersen P, Adriany G, et al. In vivo ¹H NMR spectroscopy of the human brain at 7 T. *Magn Reson Med* 2001; 46: 451–6.
33. Mekle R, Mlynárik V, Gambrota G, et al. MR spectroscopy of the human brain with enhanced signal intensity at ultrashort echo times on a clinical platform at 3T and 7T. *Magn Reson Med* 2009; 61: 1279–85.
34. Mao W, Smith MB, Collins CM. Exploring the limits of RF shimming for high-field MRI of the human head. *Magn Reson Med* 2006; 56: 918–22.
35. Katscher U, Börner P, Leussler C, et al. Transmit SENSE. *Magn Reson Med* 2003; 49: 144–50.
36. Orzada S, Maderwald S, Poser BA, et al. RF excitation using time interleaved acquisition of modes (TIAMO) to address B(1) inhomogeneity in high-field MRI. *Magn Reson Med* 2010; 64: 327–33.
37. Vaughan JT, Snyder CJ, DelaBarre LJ, et al. Whole-body imaging at 7T: preliminary results. *Magn Reson Med* 2009; 61: 244–8.
38. Haynes JD, Rees G. Decoding mental states from brain activity in humans. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 523–34.
39. Voges J, Krauss JK. [Neurological and technical aspects of deep brain stimulation]. *Nervenarzt* 2010; 81: 702–10.
40. Eapen M, Zaid DH, Gatenby JC, et al. Using high-resolution MR imaging at 7T to evaluate the anatomy of the midbrain dopaminergic system. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 688–94.
41. Nakada T, Matsuzawa H, Igarashi H, et al. In vivo visualization of senile-plaque-like pathology in Alzheimer's disease patients by MR microscopy on a 7T system. *J Neuroimaging* 2008; 18: 125–9.

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Speck

1989–1994 Studium der Physik und 1994–1997 Promotion im Fach Physik an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 1997–1999 Post-Doc am „Harbor-UCLA Research & Education Institute“, 1999–2005 Leiter einer Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe am Klinikum der Universität Freiburg, 2005 Habilitation im Fach Medizinphysik, seit 2006 Professor für Biophysik und Leiter der Abteilung Biomedizinische Magnetresonanz an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.



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

Homepage:

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

Tagungspräsident:

Univ.-Prof. Dr. Michael Mokry

Abstractanmeldung:

Deadline: 30. Juni 2012

Abstractformular:

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

Tagungssekretär:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Hans Eder

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

57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)



12.–15. September 2012 • Erlangen



© wikimedia.org/Daniel Arnold

Topics

Translational Neuropathology
Tumors
Neurodegeneration
Brain Inflammation
Vascular Pathology
Muscle and Nerve Pathology

Workshops

Fortbildungsakademie
Deep Sequencing Workshop
Epigenomics Workshop
MTA Workshop „Trouble Shooting“

Universitätsklinikum
Erlangen



Zerebrale durale arteriovenöse Fisteln

A. Gruber

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Durale arteriovenöse Fisteln (dAVF) stellen eine heterogene Gruppe seltener zerebraler Gefäßerkrankungen dar. Im Gegensatz zu arteriovenösen Malformationen (AVM) des Gehirns, welche durch einen Gendefekt angeborene Fehlbildungen mit dysfunktionellen Endoglinrezeptoren darstellen, ist bei dAVFs zumeist von erworbenen Läsionen unterschiedlicher Ätiologie (Trauma, Sinusthrombose, vorangegangene neurochirurgische Operation, Infekt) auszugehen, deren ursächlicher Pathomechanismus in der Öffnung präexistenter, arteriovenöser duraler Shunts als Reaktion auf eine der o. a. auslösenden Noxen besteht. Das pathomorphologische Substrat einer dAVF ist nicht ein räumlicher malformativer Nidus wie bei einer pialen AVM, sondern ein flächiges, arteriovenös shuntendes Duraareal („duraler Nidus“), dessen arterielle Zuflüsse („feeder“) aus nicht-hirnversorgenden Gefäßen (A. carotis externa, intrakavernöse Äste der A. carotis interna, ethmoidale Äste der A. ophthalmica, durale Äste der Vertebralarterien, „tiefe“ Halsgefäße) stammen.

■ Klassifikation

Die heute gebräuchlichste Einteilung der dAVFs geht auf die Klassifikation von Christophe Cognard (Abb. 1) zurück [1], welcher seinerseits unter Anleitung von Jean-Jaques Merland die ursprüngliche Klassifikation von Djindjian [2] adaptiert hat. Der wichtigste, dieser Einteilung zugrunde liegende Parameter ist das angiographische venöse Drainagemuster der dAVF, d. h. ob und in welcher Weise piale zerebrale Venen für die Drainage dieser duralen Gefäßerkrankung herangezogen werden. Die nachfolgend dargestellte Klassifikation ist daher für dAVFs mit beliebiger Lage des duralen Nidus und beliebiger arterieller, nicht-pialer Versorgung anwendbar, sie stellt nur auf das Muster der venösen Drainage und damit auf das Kriterium „Blutungsbereitschaft“ ab.

- Typ I: dAVF mit venöser Drainage in einen duralen Sinus. Im Sinus herrscht ein anterograder regulärer Fluss, es bestehen keine Drainagehindernisse und kein Reflux in piale zerebrale Venen. Es handelt sich quasi um eine extra-zerebrale Erkrankung ohne relevante Blutungsneigung, da arterieller Feeder, duraler Nidus und duraler Sinus mit dem zerebralen Drainagesystem nur mittelbar verbunden sind.
- Typ II: dAVF mit venöser Drainage in einen duralen Sinus mit beeinträchtigtem anterogradem Fluss. Das venöse Drainageproblem kann entweder in einer Sinusstenose bzw. einem thrombotischen Sinusverschluss („outflow restriction“) oder einem die venöse Drainagekapazität übersteigenden arteriovenösen Shuntvolumen der dAVF („high-flow fistula“) bestehen. In beiden Fällen kommt es zu venösem Reflux, welcher ebenfalls klassifiziert wird:
 - Typ IIa: retrograde venöse Drainage in andere durale Sinus
 - Typ IIb: retrograde venöse Drainage in piale zerebrale Venen (blutungsbereite Gefäßerkrankung!)
 - Typ IIc: Kombination von Typ IIa und Typ IIb

- Typ III: dAVF mit direkter venöser Drainage in piale zerebrale Venen (blutungsbereite Gefäßerkrankung!). Der Unterschied zu Typ IIb besteht darin, dass nun die Drainage primär über das venöse System des Gehirns erfolgt und nicht sekundär durch Reflux und retrograde Drainage aus einem duralen Sinus.
- Typ IV: dAVF mit direkter venöser Drainage in ektatische, piale zerebrale Venen (entweder > 5 mm Venendurchmesser oder drainierende Vene im Vergleich zu anderen pialen Venen angiographisch > 3-fach dilatiert; blutungsbereite Gefäßerkrankung!).
- Typ V: Intrakranielle dAVF mit venöser Drainage in das spinale perimedulläre Venensystem.

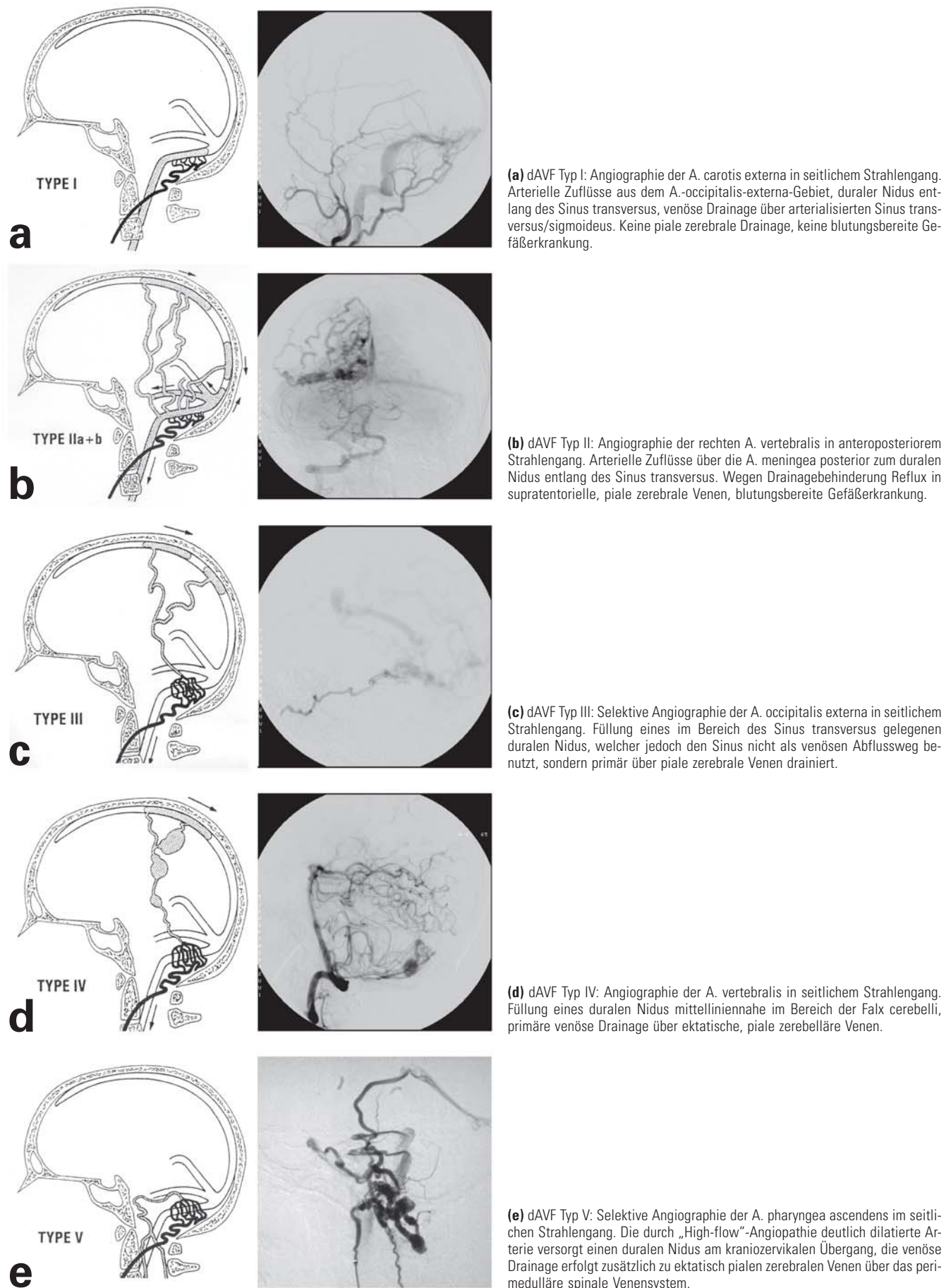
Eine Kombination der beschriebenen Drainagemuster ist häufig. Zusätzlich zum venösen Drainagetyp beeinflusst auch die anatomische Lokalisation des duralen Nidus die Blutungsneigung. Fisteln im Bereich der Frontobasis (ethmoidale dAVF) und am freien Rand des Tentoriums (tentorielle dAVF) werden wegen ihrer höheren Blutungsraten „aggressive“ Fisteln genannt.

Ähnlich der Gefäßanatomie ist auch die klinische Symptomatik der dAVFs heterogen [3]. Klassisch ist die Manifestation von dAVFs an Sinus transversus und sigmoideus mit puls-synchronem Ohrgeräusch, hervorgerufen durch die über Knochenleitung ausgebreiteten Strömungsgeräusche der arteriellen Feeder des A.-occipitalis-externa-Stromgebietes und des arterialisierten Sinus. Unspezifische Symptome wie Kopfschmerz und Müdigkeit können Ausdruck eines kompensiert erhöhten Hirndrucks sein, wie er bei „High-flow“-Fisteln mit Arterialisierung der Sinus und Verschiebung der Resorptions-equilibrien des Liquorsystems möglich ist. Durch Arterialisierung der Sinus und Kongestion der pialen zerebralen Venen sind fokale-neurologische Defizite und hämorrhagische Infarzierungen möglich, welche abhängig vom venösen Drainagemuster in deutlichem Abstand vom duralen Nidus auftreten können („remote hemorrhage“). Wenn die venöse Drainage der dAVF über piale zerebrale Venen erfolgt (Typen IIb, IIc, III und IV), besteht die Gefahr der Ruptur und Blutung aus den arterialisierten Hirnvenen.

■ Therapie

In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik, der Ausdehnung und Lage des duralen Nidus sowie der erwarteten Blutungsneigung stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Das Ziel jeder Behandlung ist der Verschluss des duralen Nidus und im Falle blutungsbereiter dAVFs die so genannte „Diskonnektion“ des Nidus von den pialen Venen, d. h. die Unterbindung der pialen venösen Drainage und somit

Abbildung 1: Cognard-Klassifikation zerebraler, duraler arteriovenöser Fisteln. Graphiken: Nachdruck aus [Cognard C, Gobin YP, Pierot L, et al. Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. Radiology 1995; 194: 671–80. Figure 1] mit Genehmigung der Radiological Society of North America.



die Verhinderung einer möglichen Blutung [4]. In Fällen ausgedehnter dAVFs, deren duraler Nidus in der Sinuswand liegt und welche durch Arterialisierung des Sinus zu einem „funktionalen Sinusverschluss“ geführt haben, ist die Resektion ganzer Sinusabschnitte ohne Beeinträchtigung der zerebralen venösen Drainage möglich. In den meisten Fällen kommt der neurointerventionellen Therapieoption der größte Stellenwert zu [5], neurochirurgische Eingriffe sind oft nur in Kombination mit vorangegangener Embolisation oder in Ausnahmefällen indiziert [6]. Zusätzlich besteht die Möglichkeit zur neuroradiologischen Obliteration problematischer Nidusabschnitte [7].

Factbox

- Zerebrale durale arteriovenöse Fisteln (dAVF) sind im Gegensatz zu pialen arteriovenösen Malformationen keine angeborenen Fehlbildungen, sondern in den meisten Fällen erworbene Läsionen.
- Die gebräuchlichen angiographischen Klassifikationen der dAVFs orientieren sich am Muster der venösen Drainage des duralen Nidus und identifizieren so potenziell blutungsbereite Erkrankungen.
- dAVFs der Typen I und II drainieren in durale Sinus, gegebenenfalls ist ein Reflux in piale zerebrale Venen möglich.
- dAVFs der Typen III und IV drainieren direkt in piale zerebrale Venen und stellen blutungsbereite Gefäß-erkrankungen dar.
- dAVFs vom Typ V drainieren über spinale perimedulläre Venen.
- Die Lage des duralen Nidus beeinflusst zusätzlich die Blutungsneigung, ethmoidale und tentorielle dAVFs werden als aggressive Fisteln bezeichnet.

Die Behandlung ist vorrangig bei blutungsbereiten Subtypen anzustreben, wobei Neurointervention, Neuroradiochirurgie und Neurochirurgie alleine oder Kombination zur Anwendung kommen können.

Literatur:

1. Cognard C, Gobin YP, Pierot L, et al. Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology* 1995; 194: 671–80.
2. Djindjian R, Merland JJ, Theron J. Superselective angiography of the external carotid artery. Springer, New York, 1977; 606–28.
3. Lasjaunias P, Chiu M, Ter Brugge K, et al. Neurological manifestations of intracranial dural arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 64: 724–30.
4. Thompson BG, Doppman JL, Oldfield EH. Treatment of cranial dural arteriovenous fistulae by interruption of leptomeningeal venous drainage. *J Neurosurg* 1994; 80: 617–23.
5. Van Dijk JMC, Ter Brugge KG, Willinsky RA, et al. Selective disconnection of cortical venous reflux as treatment for cranial dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg* 2004; 101: 31–5.
6. Liu JK, Dogan A, Ellegalia DB, et al. The role of surgery for high-grade intracranial dural arteriovenous fistulas: importance of obliteration of venous outflow. *J Neurosurg* 2009; 110: 913–20.
7. Pan D, Chung W, Guo W, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of dural arteriovenous fistulas involving the transverse-sigmoid sinus. *J Neurosurg* 2002; 96: 823–9.

Korrespondenzadresse:

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

IMPRESSUM

Editor für

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

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

Psychiatrie: O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. med. 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. 02031117M

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 Sandoz® Der Weg zur Klarheit

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

**GREEN
BOX**

ab 01.03.2012



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 102

www.sandoz.at



SANDOZ

Eine gesunde Entscheidung

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: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat; Tablettenschicht: 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.

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Redaktion: Univ.-Prof. DI Dr. Ch. Baumgartner
Univ.-Prof. Dr. K. Ungersböck
Univ.-Prof. DDr. S. Kasper

Erscheinungsweise: 4× jährlich

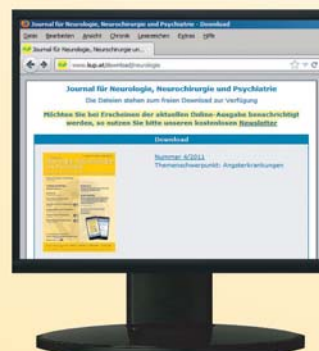
Abo-Bestellung unter: www.kup.at/abo

Preis: EUR 36,- (Studentenrabatt 50 %)

**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



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



Krause & Pachernegg
GmbH

**Achtung
AKTION**

**Abo e-Journal kostenlos „solange Vorrat reicht“:
www.kup.at/gratis-abo**

Moya-Moya-Erkrankung

A. Gruber

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Der Begriff „moyamoya“ (Rauchschwade, „puff of smoke“) beschreibt im Japanischen das angiographische Erscheinungsbild der von dieser Erkrankung betroffenen Hirnarterien [1, 2]. Das pathomorphologische Substrat der Moya-Moya-Erkrankung ist eine an der supraklinoidalen A. carotis interna beginnende, nicht-inflammatorische Intima-Hyperplasie (Abb. 1a), durch deren stadienhafte Progression es zu einer schweren Stenookklusiverkrankung der Arterien des Circulus arteriosus Willisii kommt (Abb. 1b). Während zur Diagnose der eigentlichen Moya-Moya-Erkrankung bilaterale, typische vaskuläre Veränderungen unklarer Genese vorliegen müssen [3, 4], genügt für die Diagnose des Moya-Moya-Syndroms schon der Nachweis unilateraler Läsionen bei bekannter Ätiologie [5].

■ Gefäßanatomische Charakteristika

Wie in Abbildung 2 dargestellt, entwickelt sich die Moya-Moya-Erkrankung stadienhaft unter gleichzeitiger Etablierung kompensatorischer Kollateralkreisläufe [6, 7], welche ischämische Insulte potenziell verhindern können:

1. Kollateralkreisläufe zur transossär transduralen Revaskularisation des Kortex über Äste der A. carotis externa und über ethmoidale Äste der A. ophthalmica.
2. Kollateralkreisläufe über dilatierte striolentikuläre Perforatoren der A. cerebri media und A. cerebri anterior (angiographisch „puff of smoke“), wodurch Blut über „innere Anastomosen“ durch die Stammganglien zu minderversorgten Kortexarealen „geschuntet“ wird.

3. Leptomeningeale Anastomosen aus dem vertebrobasilären Stromgebiet, welches – angiographisch gesprochen um 2 Stadien – später von den stenookklusiven Veränderungen betroffen wird und das bereits kritisch minderperfundierte Karotis-Stromgebiet hämodynamisch entlasten kann [8].

Reichen diese Kompensationsmechanismen nicht aus, ist bereits 2 Jahre nach klinischer Manifestation mit schweren ischämischen Defekten zu rechnen (Mortalität > 10 %, schwere ischämische Morbiditäten > 50 %).

■ Klinische Manifestationen und Verlaufsformen

Abbildung 3 zeigt die typische Altersverteilung der pädiatrisch-ischämischen und der adult-hämorrhagischen Verlaufsform der Moya-Moya-Erkrankung. In der pädiatrischen Gruppe überwiegt durch Progression der stenookklusiven Veränderungen die ischämische Verlaufsform. Gelingt durch die o. a. Mechanismen eine hämodynamische Kompensation ohne schwere ischämische Defekte, so kann sich der Krankheitsverlauf langfristig stabilisieren [7]. Im Erwachsenenalter können hämorrhagische Komplikationen durch die Entwicklung atypischer peripherer Aneurysmen an perforierenden Ästen und Choroidalarterien – d. h. den im Rahmen der frühen „inneren“ Kollateralkreisläufe hämodynamisch meistbelasteten Arterien – hinzutreten. Die Prävalenz zerebraler Aneurysmen bei Moya-Moya-Erkrankung liegt mit 6 % deutlich über jener der kaukasischen Bevölkerung. Das Risiko einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung im Rahmen der

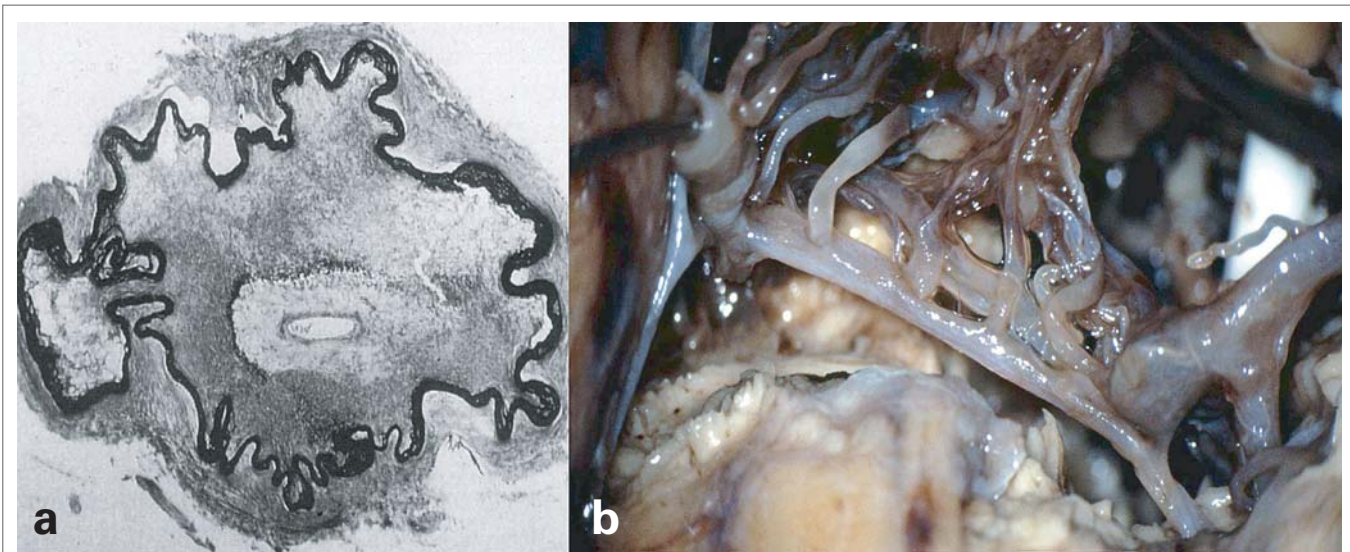


Abbildung 1: Das pathomorphologische Substrat der Moya-Moya-Erkrankung ist eine nicht-inflammatorische Intima-Hyperplasie unklarer Genese, welche zu progressiven stenookklusiven Veränderungen an den basalen Hirnarterien und zur Ausbildung kompensatorischer Kollateralkreislaufsysteme führt. **(a)** Pathologisch-histologisches Präparat mit ausgeprägter Intima-Hyperplasie auf Kosten des Gefäßlumens, **(b)** pathologisch-anatomisches Präparat mit hochgradig stenosierte Mediahauptstamm und kompensatorisch dilatierten, striolentikulär perforierenden Ästen, welche bei diesem Patienten fast das Kaliber des Mediahauptstamms erreichen.

Moya-Moya-Erkrankung steigt von 10 % innerhalb der ersten 30 Lebensjahre auf 60 % innerhalb des Folgezeitraums.

■ Behandlungsmöglichkeiten

Neurochirurgische Therapieansätze zielen auf eine mögliche hämodynamische Rekompensation durch zerebrale Revaskularisationsoperationen in gut selektionierten Patientengruppen ab [3, 5]. Im pädiatrisch-ischämischen Stadium werden bei zerebraler Minderperfusion direkte Anastomosen und indirekte „Synangiosen“ durchgeführt. Die Technik der indirekten Synangiose besteht darin, gestieltes, gut vaskularisiertes Gewebe (invertierte Dura, Temporalmuskel, A. temporalis superficialis) in Kontakt mit dem Kortex zu bringen und die spontane Ausbildung flächenhafter Anastomosen abzuwarten. Die (im Gegensatz zu Erwachsenen) guten Ergebnisse dieser Technik in der pädiatrischen Population werden zumeist durch den hohen TGF- β -Gehalt des Liquors in diesem Alter erklärt. Kortexareale, für welche aus anatomischen Gründen kein geeigneter „donor graft“ für die Synangiose-technik verfügbar ist (mittelliniennahe Areale des A.-cerebri-anterior- und A.-cerebri-posterior-Stromgebietes), können mit der Technik der „multiple burr holes“, welche ebenfalls auf der spontanen Entwicklung indirekter Anastomosen im Bereich der Bohrlöcher beruht, revaskularisiert werden. Wichtig ist der Hinweis auf die in der internationalen Literatur unverändert hohe, perioperative ischämische Komplikationsrate in der pädiatrischen Patientengruppe (10–30 %), welche teilweise durch eine pathologische CO₂-Autoregulation mit überschießender, lang anhaltender Vasokonstriktion als Reaktion auf Hyperventilation („paroxysmale Hemiplegie“) erklärt werden kann [9]. Neben Perioden intraoperativer Hypokapnie ist speziell in der pädiatrischen Gruppe auch die

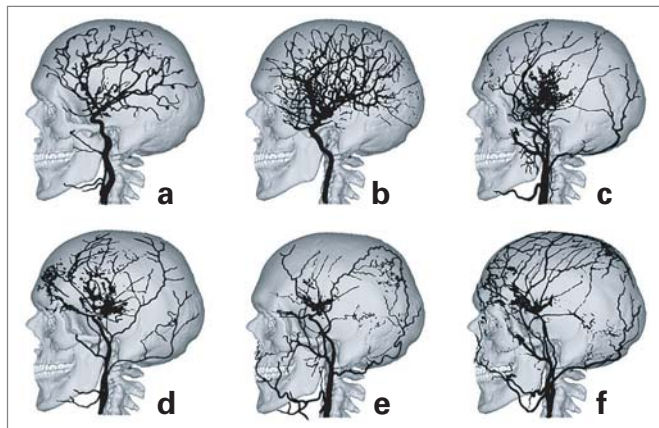


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Stadien der Moya-Moya-Erkrankung nach Suzuki (angiographische Darstellung des A.-carotis-communis-Stromgebietes im seitlichen Strahlengang). (a) Stadium I: diskrete Stenosierung an der distalen Carotis interna sowie am Media- und Anteriorhauptstamm ohne Kollateralkreisläufe und ohne Moya-Moya-typische Gefäße. (b) Stadium II: „Initiierung der Moya-Moya“. Zunahme dieser Veränderungen, erste Moya-Moya-Gefäße („innere“ Kollateralen über striolentikulär perforierende Äste) angiographisch erkennbar. (c) Stadium III: „Intensivierung der Moya-Moya“. Hochgradige stenookklusive Veränderungen an den basalen Hirnarterien, kalibersstarke Moya-Moya-Gefäße („puff of smoke“). (d) Stadium IV: „Minimierung der Moya-Moya“. Rarefizierung der Moya-Moya-Gefäße, die distale Carotis interna sowie Media- und Anteriorhauptstamm sind oft angiographisch nicht mehr darstellbar, Hinzutreten von transossären, ethmoidalen und leptomeningealen Kollateralen. (e) Stadium V: „Reduktion der Moya-Moya“. Äste der A. carotis interna noch kaliberschwächer, zunehmende Rolle der Kollateralkreislaufsysteme an der Hirnversorgung. (f) Stadium VI: „Verschwinden der Moya-Moya“. Große basale Hirnarterien und Moya-Moya-Gefäße angiographisch nicht mehr darstellbar, vollständige Übernahme der Hirnversorgung durch die Kollateralkreislaufsysteme der A. carotis externa und des vertebrobasilären Systems.

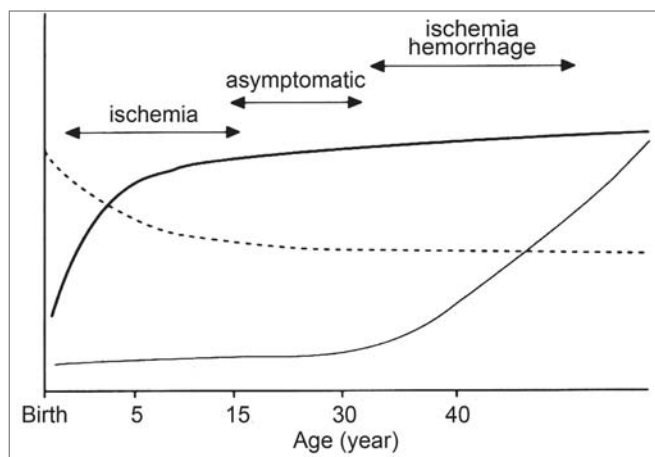


Abbildung 3: Durch Etablierung kompensatorischer Kollateralkreisläufe kann in vielen Fällen eine ausreichende zerebrale Perfusion gesichert, die klinische Manifestation der pädiatrisch-ischämischen Verlaufsform verhindert und der Krankheitsverlauf langfristig stabilisiert werden. Im späteren Krankheitsverlauf können hämorrhagische Komplikationen hinzutreten. Aus [7]. Reprinted with permission from the Japan Neurosurgical Society.

unmittelbar postoperative Phase mit schmerzbedingter Hyperventilation für die Entstehung ischämischer Komplikationen bedeutsam. In japanischen Zentren wird diesem Problem mit spezieller Aufwachraumausrüstung (Sauerstoffzelle u. ä.) begegnet. Im Gegensatz zu den etablierten Operationsindikationen bei der pädiatrisch-ischämischen Verlaufsform ist dieses Vorgehen bei der adult-hämorrhagischen Form weniger gut gesichert. Die Rationale für eine direkte Bypasschirurgie besteht hier in der Entlastung der hämodynamisch wichtigsten – und so für die Entstehung assoziierter Aneurysmen prädestinierten – Moya-Moya-Kollateralkreisläufe, um so (1) bereits bestehende Aneurysmen zur Involution zu bringen, (2) deren Blutungsrisiko zu senken und (3) die Entwicklung neuer Aneurysmen überhaupt zu verhindern. Obwohl in rezenten Publikationen die jährliche Blutungsrate dadurch von 7 % auf < 3 % gesenkt werden konnte, wird derzeit von vorbeugenden Revaskularisationsoperationen abgeraten [10].

Literatur:

1. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "Moya-moya" disease. Arch Neurol 1969; 20: 288–99.
2. Nishimoto A, Takeuchi S. Abnormal cerebrovascular network related to the internal carotid arteries. J Neurosurg 1968; 29: 255–60.
3. Matsushima Y. Moyamoya disease. In: Albright L, Pollack L, Adelson D (eds). Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. Thieme, New York, 1999; 1053–69.
4. Maki Y, Enomoto T. Moyamoya disease. Child's Nerv Syst 1984; 4: 202–12.
5. Ohaegbulam C, Magge S, Scott RM. Moyamoya syndrome. In: Albright L, Pollack L, Adelson D (eds). Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. Thieme, New York, 1999; 1077–92.
6. Ezura M, Shirane R. Angiographic diagnosis. In: Ikezaki K, Loftus CM (eds). Moyamoya disease. American Association of Neurological Surgeons, Rolling Meadows, IL, 2001; 65–75.
7. Houkin K, Yoshimoto T, Kuroda S, et al. Angiographic analysis of Moyamoya disease. How does Moyamoya disease progress? Neurol Med Chir (Tokyo) 1996; 36: 783–8.
8. Miyamoto S, Kikuchi H, Karasawa J, et al. Study of the posterior circulation in moyamoya disease. Clinical and neuroradiological evaluation. J Neurosurg 1984; 61: 1032–7.
9. Ikezaki K, Matsushima T, Kuwabara Y, et al. Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: a perioperative positron emission tomography study. J Neurosurg 1994; 81: 843–50.
10. Scott RM, Roach ES. Surgery for Moyamoya syndrome? Arch Neurol 2001; 58: 128–32.

Korrespondenzadresse:

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

Was immer Ihr Patient vorhat, SIE GEBEN STARTHILFE.



● 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 119



[www.shaping-a-](http://www.shaping-a-future.at)

FUTURE.at

Janssen-Cilag Pharma GmbH

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF *Johnson & Johnson*

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Putting the Efficacy of Psychiatric and General Medicine Medication into Perspective: Review of Meta-Analyses

Leucht S, et al. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 97–106.

Abstract

Background: The efficacy of psychopharmacological treatments has been called into question. Psychiatrists are unfamiliar with the effectiveness of common medical drugs.

Aims: To put the efficacy of psychiatric drugs into the perspective of that of major medical drugs.

Methods: We searched Medline and the Cochrane Library for systematic reviews on the efficacy of drugs compared with placebo for common medical and psychiatric disorders, and systematically presented the effect sizes for primary efficacy outcomes.

Results: We included 94 meta-analyses (48 drugs in 20 medical diseases, 16 drugs in 8 psychiatric disorders). There were some general medical drugs with clearly higher effect sizes than the psychotropic agents, but the psychiatric drugs were not generally less efficacious than other drugs.

Conclusions: Any comparison of different outcomes in different diseases can only serve the purpose of a qualitative perspective. The increment of improvement by drug over placebo must be viewed in the context of the disease's seriousness, suffering induced, natural course, duration, outcomes, adverse events and societal values.

Die Wirksamkeit von Psychopharmakabehandlungen ist infrage gestellt worden. Psychiater sind häufig nicht mit der Erfolgswirksamkeit der verbreiteten medizinischen Medikamente vertraut.

Die Erfolgswirksamkeit von Psychopharmaka soll mit der Erfolgswirksamkeit von verbreiteten medizinischen Medikamenten verglichen werden.

Die Autoren suchten in der Medline und der Cochrane Library für systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von Medikamenten im Vergleich zu Placebo für verbreitete medizinische und psychiatrische Störungen und präsentieren systematisch die Effektstärken für primäre Wirksamkeitsergebnisse.

Sie schlossen 94 Metaanalysen (48 Medikamente bei 20 medizinischen Erkrankungen, 16 Medikamente bei 8 psychiatrischen Erkrankungen) ein. Es gab einige verbreitete medizinische Wirkstoffe mit deutlich höherem Effekt als die der psychotropen Mittel, aber die psychiatrischen Medikamente waren in der Regel nicht weniger wirksam als die anderen Medikamente.

Jeder Vergleich der unterschiedlichen Ergebnisse bei verschiedenen Krankheiten kann nur einer qualitativen Perspektive dienen. Der Zuwachs der Überlegenheit von Medikamenten im Vergleich zu Placebo muss im Kontext der Schwere der Krankheit, des verursachten Leidens, des natürlichen Ver-

laufs, der Dauer, der Therapieergebnisse, der Nebenwirkungen und der gesellschaftlichen Werte gesehen werden.

Relevanz für die Praxis

In jüngerer Vergangenheit wurde eine Reihe von Metaanalysen publiziert, die die Wirksamkeit mancher Psychopharmaka in Zweifel ziehen. Dies hat zu einer starken Verunsicherung der Patienten geführt, die eine Psychopharmakotherapie benötigen. Viele lehnen auch eine Psychopharmakotherapie aufgrund von Stigmatisierungsängsten ab.

Leucht et al. versuchen, die Wirksamkeit von Psychopharmaka und gängigen medizinischen Therapieansätzen gegenüberzustellen, indem sie die Effektstärken der Metaanalysen von Hypertonie, Thrombolyse bei akutem Insult, Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Insult, Prävention von chronischem Herzversagen, Therapie der Migräne, von Asthma, COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), Diabetes mellitus, chronischer Hepatitis C, Refluxösophagitis, Mammakarzinom und Antibiotika bei Mittelohrentzündung sowie Zystitis mit den Effektstärken von Psychopharmaka bei Schizophrenie, bipolarer Störung, Depression, Zwangsstörung, Panikstörung, Demenz und ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) vergleichen.

Diese Vergleiche der Effektstärken bei verschiedenen Erkrankungen mit verschiedenen Outcomes können natürlich nur qualitativer Natur sein, wie die Autoren selbst im Abstract betonen. Dennoch zeigen sich interessante Ergebnisse:

Es gibt einzelne Therapieansätze, wie die Interferontherapie bei chronischer Hepatitis C, die sehr hohe Effektstärken aufweisen. Die Effektstärken der Psychopharmaka (Median 0,41; MW 0,49; 95 %-CI: 0,41–0,57) schwanken jedoch in einem ähnlichen Bereich wie die gängigen medizinischen Therapien (Median 0,37; MW 0,45; 95 %-CI: 0,37–0,53). Von einer geringeren Wirkstärke der Psychopharmaka gegenüber Placebo in Metaanalysen im Vergleich zu den verbreiteten medizinischen Therapien kann also keinesfalls die Rede sein.

Um die Adhärenz für eine Psychopharmakotherapie zu stärken und um gegen die Stigmatisierung der psychiatrischen Therapie anzugehen, kann es für die Behandler ein wichtiges Argument sein, die Effektstärken verschiedener medizinischer Therapien zu kennen und diese auch in eine Relation zu den Effektstärken der psychiatrischen Therapie setzen zu können.

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



Bayer HealthCare

**Neue
Option**

**Xarelto® 15mg und 20mg
seit 01. Juni in der gelben Box (RE1)**

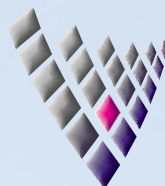
1× täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto®
rivaroxaban

■ Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischaemic Attack: A Subgroup Analysis of ROCKET AF

Hankey GJ, et al. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315–22.

Abstract

Background: In ROCKET AF, rivaroxaban was non-inferior to adjusted-dose warfarin in preventing stroke or systemic embolism among patients with atrial fibrillation (AF). We aimed to investigate whether the efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin is consistent among the subgroups of patients with and without previous stroke or transient ischaemic attack (TIA).

Methods: In ROCKET AF, patients with AF who were at increased risk of stroke were randomly assigned (1:1) in a double-blind manner to rivaroxaban 20 mg daily or adjusted dose warfarin (international normalised ratio 2.0–3.0). Patients and investigators were masked to treatment allocation. Between Dec 18, 2006, and June 17, 2009, 14,264 patients from 1178 centres in 45 countries were randomly assigned. The primary endpoint was the composite of stroke or non-CNS systemic embolism. In this substudy we assessed the interaction of the treatment effects of rivaroxaban and warfarin among patients with and without previous stroke or TIA. Efficacy analyses were by intention to treat and safety analyses were done in the on-treatment population. ROCKET AF is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00403767.

Findings: 7468 (52 %) patients had a previous stroke ($n = 4907$) or TIA ($n = 2561$) and 6796 (48 %) had no previous stroke or TIA. The number of events per 100 person-years for the primary endpoint in patients treated with rivaroxaban compared with warfarin was consistent among patients with previous stroke or TIA (2.79 % rivaroxaban vs 2.96 % warfarin; hazard ratio [HR] 0.94, 95 % CI 0.77–1.16) and those without (1.44 % vs 1.88 %; 0.77, 0.58–1.01; interaction $p = 0.23$). The number of major and non-major clinically relevant bleeding events per 100 person-years in patients treated with rivaroxaban compared with warfarin was consistent among patients with previous stroke or TIA (13.31 % rivaroxaban vs 13.87 % warfarin; HR 0.96, 95 % CI 0.87–1.07) and those without (16.69 % vs 15.19 %; 1.10, 0.99–1.21; interaction $p = 0.08$).

Interpretation: There was no evidence that the relative efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin was different between patients who had a previous stroke or TIA and those who had no previous stroke or TIA. These results support the use of rivaroxaban as an alternative to warfarin for prevention of recurrent as well as initial stroke in patients with AF.

Vorhofflimmern ist häufig und einer der Hauptrisikofaktoren für den Schlaganfall. Aus der Literatur ist bekannt, dass nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit einem 5-fach erhöhten Schlag-

anfallrisiko und eine rheumatische Herzerkrankung mit chronischem Vorhofflimmern mit einem 17-fach erhöhten Schlaganfallrisiko vergesellschaftet ist. Patienten mit Vorhofflimmern, die bereits eine TIA oder einen Schlaganfall in der Anamnese hatten, haben ein ca. 12-fach erhöhtes Risiko, erneut ein zerebrovaskuläres Ereignis zu erleiden.

Daher analysierten Hankey et al. in der vorliegenden Subgruppenanalyse der ROCKET-AF-Studie Patienten mit vorangegangener TIA oder Schlaganfall hinsichtlich des primären Endpunkts erneuter Schlaganfall bzw. systemisches embolisches Ereignis. In der ROCKET-AF-Studie konnte gezeigt werden, dass Rivaroxaban, ein Faktor-Xa-Inhibitor, in einer Dosierung von 20 mg 1×/d einer dosisadaptierten Warfarin-Gabe zur Prophylaxe eines Schlaganfalls oder systemischen Embolisation nicht unterlegen (allerdings auch nicht überlegen) war. Von den 14.264 eingeschlossenen Patienten hatten 52 % einen vorangegangenen Schlaganfall oder eine TIA. Die Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre betrug, den primären Endpunkt betreffend, 2,79 % in der Gruppe mit vorangegangenem Ereignis unter Rivaroxaban versus 2,96 % mit vorangegangenem Ereignis unter Warfarin-Therapie (HR 0,94; 95 %-CI 0,77–1,16). Die Blutungsraten in beiden Gruppen waren vergleichbar.

Die Autoren schließen, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban verglichen mit Warfarin bei Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall oder TIA vergleichbar denen ohne vorangegangenes Ereignis ist.

Relevanz für die Praxis

Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall oder TIA und nicht-valvulärem Vorhofflimmern haben ein 12-fach erhöhtes Risiko, erneut einen Schlaganfall zu erleiden. Eine Therapie mit Rivaroxaban zur Prävention eines neuerlichen Ereignisses ist einer Therapie mit Warfarin in dieser Indikation nicht unterlegen.

In Kürze stehen 3 Substanzen zur Verfügung: der direkte Thrombinantagonist Dabigatran (bereits zugelassen), der Faktor-Xa-Antagonist Rivaroxaban (bereits zugelassen) und der Faktor-Xa-Antagonist Apixaban (wird im Herbst zugelassen). Alle zeigen gute Ergebnisse in der Sekundärprävention systemischer Embolisationen, sind aber aufgrund des Studiendesigns nicht direkt vergleichbar. In der Entscheidung, welches Medikament am ehesten geeignet ist, hilft eventuell folgende Überlegung: Rivaroxaban muss nur 1×/d gegeben werden, war aber dafür einer Therapie mit Warfarin nicht überlegen (aber auch nicht unterlegen); Dabigatran zeigte eine Überlegenheit gegenüber Warfarin bei der Verhinderung eines neuerlichen Schlaganfalls oder einer systemischen Embolisation, zeigte aber auch eine gering höhere Rate an gastrointestinalen Blutungen und möglicherweise auch von Myokardinfarkten, und Apixaban zeigte eine deutliche Überlegenheit gegenüber Warfarin in der Verhinderung einer systemischen Embolisation, aber nicht eines ischämischen Schlaganfalls.

■ High-Dose Methotrexate with or without Whole Brain Radiotherapy for Primary CNS Lymphoma (G-PCNSL-SG-1): A Phase 3, Randomised, Non-Inferiority Trial

Thiel E, et al. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1036–47.

Abstract

Background: High-dose methotrexate is the standard of care for patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. The role of whole brain radiotherapy is controversial because delayed neurotoxicity limits its acceptance as a standard of care. We aimed to investigate whether first-line chemotherapy based on high-dose methotrexate was non-inferior to the same chemotherapy regimen followed by whole brain radiotherapy for overall survival.

Methods: Immunocompetent patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma were enrolled from 75 centres and treated between May, 2000, and May, 2009. Patients were allocated by computer-generated block randomisation to receive first-line chemotherapy based on high-dose methotrexate with or without subsequent whole brain radiotherapy, with stratification by age (< 60 vs ≥ 60 years) and institution (Berlin vs Tübingen vs all other sites). The biostatistics centre assigned patients to treatment groups and informed local centres by fax; physicians and patients were not masked to treatment group after assignment. Patients enrolled between May, 2000, and August, 2006, received high-dose methotrexate (4 g/m²) on day 1 of six 14-day cycles; thereafter, patients received high-dose methotrexate plus ifosfamide (1.5 g/m²) on days 3–5 of six 14-day cycles. In those assigned to receive first-line chemotherapy followed by radiotherapy, whole brain radiotherapy was given to a total dose of 45 Gy, in 30 fractions of 1.5 Gy given daily on weekdays. Patients allocated to first-line chemotherapy without whole brain radiotherapy who had not achieved complete response were given high-dose cytarabine. The primary endpoint was overall survival, and analysis was per protocol. Our hypothesis was that the omission of whole brain radiotherapy does not compromise overall survival, with a non-inferiority margin of 0.9. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00153530.

Findings: 551 patients (median age 63 years, IQR 55–69) were enrolled and randomised, of whom 318 were treated per protocol. In the per-protocol population, median overall survival was 32.4 months (95 % CI 25.8–39.0) in patients receiving whole brain radiotherapy (n = 154), and 37.1 months (27.5–46.7) in those not receiving whole brain radiotherapy (n = 164), hazard ratio 1.06 (95 % CI 0.80–1.40; p = 0.71). Thus our primary hypothesis was not proven. Median progression-free survival was 18.3 months (95 % CI 11.6–25.0) in patients receiving whole brain radiotherapy, and 11.9 months (7.3–16.5; p = 0.14) in those not receiving whole brain radiotherapy. Treatment-related neurotoxicity in patients with sustained complete response was more common in patients receiving whole brain radiotherapy (22/45, 49 % by clinical assessment; 35/49, 71 % by neuroradiology) than in those who did not (9/34, 26 %; 16/35, 46 %).

Interpretations: No significant difference in overall survival was recorded when whole brain radiotherapy was omitted from first-line chemotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma, but our primary hypothesis was not proven. The progression-free survival benefit afforded by whole brain radiotherapy has to be weighed against the increased risk of neurotoxicity in long-term survivors.

Primäre ZNS-Lymphome sind seltene Tumorerkrankungen. Das mittlere Überleben wird in der Literatur mit bis zu 20 Monaten angegeben. Die wirkungsvollste Chemotherapie ist hochdosiertes Methotrexat. In jüngerer Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Ganzhirnbestrahlung die mittlere Überlebenszeit auf bis zu 60 Monate verlängern konnte. Allerdings kam es vermehrt zu neurotoxischen Nebenwirkungen, vor allem zu kognitiven Leistungseinbußen. Die hier vorliegende Studie ist die größte bisher, die sich der Fragestellung widmet, ob das Nichtdurchführen einer Ganzhirnbestrahlung in der Erstlinientherapie des ZNS-Lymphoms bzw. das Durchführen erst bei einem Rezidiv einer kombinierten Chemo- und Strahlentherapie nicht unterlegen ist.

Es wurden 551 Patienten eingeschlossen, diese erhielten direkt nach der histologischen Diagnosesicherung eine Chemotherapie mit 6 Zyklen und anschließend entweder eine Ganzhirnbestrahlung mit 30× 1,5 Gy oder engmaschige Verlaufskontrollen. Primärer Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit und sekundäre Endpunkte, unter anderem progressionsfreies Überleben oder Neurotoxizität. 411 Patienten waren die Intention-to-treat-Gruppe (erhielten zumindest die Therapie des ersten Behandlungsabschnittes) und 318 Patienten waren die Per-protocol-Gruppe, diese erhielten auch die Therapie des zweiten Behandlungsschritts. In der Per-protocol-Gruppe zeigte sich ein Gesamtüberleben von 37,1 Monaten in der Gruppe mit Strahlentherapie versus 32,4 Monate in der Vergleichsgruppe und somit kein Unterschied in beiden Therapiearmen. Für den sekundären Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich ein Trend zugunsten der Gruppe ohne Strahlentherapie und auch die klinischen Zeichen einer Neurotoxizität waren in dieser Gruppe geringer.

Relevanz für Praxis

Die hier vorliegende, bisher größte Studie zur Therapie der seltenen Erkrankung des primären ZNS-Lymphoms zeigt, dass die initiale Kombination einer Chemotherapie mit Ganzhirnbestrahlung die Gesamtüberlebenszeit nicht verbessert (solange sie in der Rezidivsituation aber sehr wohl eingesetzt wird). Das Studienziel konnte aber nicht erreicht werden, die Nichtunterlegenheit des Behandlungsarms ohne Strahlentherapie hinsichtlich des primären Endpunkts war nicht statistisch signifikant. Dennoch ist dies ein wichtiger Ansatz bei der individuellen Therapieentscheidung dieser Erkrankung, da die Neurotoxizität der Ganzhirnbestrahlung nicht unterschätzt werden sollte.

Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Ferrari

Abt. f. Neurologie, KH der Barmherzigen Brüder

A-1020 Wien, Große Mohrengasse 9

E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at

Neue Antikoagulantien zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern*

T. Höchtl¹, M. Frick², H. Alber², K. Huber¹

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, Wien und der ²Universitätsklinik für Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck

■ Einleitung

Um Probleme, die sich bei der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ergeben, und um die damit einhergehenden regelmäßigen Gerinnungskontrollen vermeiden zu können, wurden in den vergangenen Jahren mögliche Alternativen zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern erforscht und klinisch getestet. Als „Goldstandard“ der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern galten bisher aufgrund der positiven Datenlage aus mehreren klinischen Studien [1–4] (relative Risikoreduktion bis zu 62 % [5]) ausschließlich die Coumarin-Derivate Phenprocoumon, Acenocoumarol sowie Warfarin (letzteres vor allem in den USA). Als Voraussetzung für deren Einsatz musste mehr als ein kardiovaskulärer Risikofaktor vorhanden sein, entsprechend einem CHADS₂-Score von ≥ 2 [6]. Als mögliche alternative Therapieoption wurde eine duale Plättcheninhibition mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure getestet, diese war aber der herkömmlichen oralen Antikoagulation unterlegen (ACTIVE-W-Studie) [7–9]. In den aktualisierten ESC-Leitlinien [10] wird zwar nach wie vor die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten an erster Stelle genannt, es wurde jedoch bereits Dabigatran als mögliche Therapiealternative erwähnt. Darüber hinaus empfehlen die rezenten Leitlinien die Verwendung des CHADS₂-Vasc-Score, welcher jüngere Altersgruppen (65–75 Jahre), weibliches Geschlecht sowie bekannte vaskuläre Erkrankungen als Risikofaktoren mit berücksichtigt [10].

Die Probleme einer oralen Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten, die zu individuellen Schwankungen im therapeutischen Zielbereich (INR-Zielbereich: 2,0–3,0) führen, bestehen aus Interaktionen mit der Nahrung und/oder bestimmten Medikamenten, dem langsamen An- und Abfluten der Wirkung, aber auch in individuellen Schwankungen ohne erkennbaren Grund. Patienten präsentieren sich in der täglichen Praxis nicht selten unter- oder überdosiert.

Mit direkten oralen Thrombininhibitoren oder direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitoren – in allen Fällen wurde gegen den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin verglichen – haben sich in den vergangenen Jahren mehrere klinische Studien befasst. Die Studien, die initial auf Nicht-Unterschiedlichkeit zu Warfarin ausgelegt waren, haben die Erwartungen aber durch eine verbesserte Effektivität bei geringeren, klinisch fatalen Blutungskomplikationen übertroffen. Dadurch könnte eine massive Änderung bei der antithrombotischen Therapie von Vorhofflimmern bewirkt werden.

■ Neue Antikoagulantien

Dabigatran

Nachdem der erste direkte Thrombininhibitor, Ximelagatran, zwar eine mit Coumarinen vergleichbare Effektivität hinsichtlich der Prävention thromboembolischer Ereignisse zeigte, jedoch wegen lebertoxischer Nebenwirkungen vom Markt genommen werden musste [11, 12], scheint Dabigatran, ein weiteres direktes Antithrombin, die antithrombotische Therapie von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern revolutionieren zu können.

Die oral eingenommene inaktive Vorstufe (die „Pro-Drug“ Dabigatran-Etexilat) wird durch Serum-Esterasen in die aktive Substanz Dabigatran umgewandelt, welche im Anschluss Thrombin auf direktem und kompetitivem Weg hemmt. Die Bioverfügbarkeit beträgt nur zwischen 4 und 7 %, die Ausscheidung erfolgt zu ca. 80 % über die Nieren. Wegen der Serum-Halbwertszeit von 12–17 Stunden muss die Substanz 2× täglich eingenommen werden. Regelmäßige Laborkontrollen zur Überwachung eines therapeutischen Blutspiegels sind nicht erforderlich [13]. Darüber hinaus konnte bei einer Dosierung von 150 mg 2× täglich in Dosisfindungsstudien eine relevante Lebertoxizität ausgeschlossen werden [14].

Entscheidend für die weltweite Zulassung der Substanz sowie für die Aufnahme in die rezenten Leitlinien ist die RE-LY- (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy-) Studie [15], welche als so genannte PROBE-Studie („prospective randomized open study with blinded endpoints“) durchgeführt wurde [16]. Während die Randomisierung bei mit Warfarin oder Dabigatran behandelten Patienten nicht verblindet war, wurden 2 unterschiedliche Dosierungen des neuen Antithrombins (110 mg 2× tgl. bzw. 150 mg 2× tgl.) in verblindeter Form untersucht. Insgesamt wurden > 18.000 Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von 2 Jahren beobachtet, wobei zwischen den Patientengruppen hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Aspirin-Komedikation (40 % zum Zeitpunkt des Einschlusses) oder Komorbiditäten kein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Voraussetzung für einen Einschluss in die Studie war die Indikation zur oralen Antikoagulation bei Vorliegen von mindestens einem zusätzlichen zerebrovaskulären Risikofaktor, sodass in allen 3 Studienarmen der durchschnittliche CHADS₂-Score bei 2,1 lag. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus dem Auftreten von ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen sowie von systemischen Embolien im gesamten Beobachtungszeitraum. Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Pulmonalembolien, Myokardinfarkte sowie schwere Blutungskomplikationen (v. a. intrazerebrale

* Nachdruck aus J Kardiologie 2012; 19 (3–4): 55–62.

und andere tödliche intrakranielle Blutungen), weiters Leberfunktionsstörungen und andere Nebenwirkungen erfasst. Zusätzlich wurde das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, Myokardinfarkten, Todesfällen und schweren Blutungskomplikationen (Abfall des Hämoglobins um mindestens 2 g/dl, Verabreichung von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten) als klinischer Netto-Endpunkt definiert.

In der höheren Dosis (2× 150 mg/Tag) war Dabigatran dem Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts (ischämischer oder hämorrhagischer Insult; periphere Embolie) signifikant überlegen, während die 2× 110 mg/Tag-Dosierung nicht unterlegen war (Abb. 1). Lebensbedrohliche Blutungen (2× 110 mg/Tag: 1,22 %/Jahr; 2× 150 mg: 1,45 %/Jahr; Warfarin: 1,80 %/Jahr; $p < 0,05$) und intrakranielle Blutungen (2× 110 mg/Tag: 0,23 %/Jahr; 2× 150 mg/Tag: 0,30 mg/Tag; Warfarin: 0,74 mg/Tag; $p < 0,05$) traten unter Dabigatran signifikant seltener auf. Die Ereignisraten beim klinischen Netto-Endpunkt waren zwischen 2× 110 mg/Tag Dabigatran (7,09 %/Jahr) und Warfarin (7,64 %/Jahr) statistisch vergleichbar ($p = 0,10$), jedoch signifikant geringer unter 2× 150 mg/Tag Dabigatran (6,91 %/Jahr; $p = 0,04$) als unter Warfarin.

Als unerwünschter Nebeneffekt wurde vor allem für die 2× 150 mg/Tag-Dosierung von Dabigatran eine Häufung gastro-intestinaler Blutungen im Vergleich zu Warfarin nachgewiesen: Warfarin 0,9 %; Dabigatran 2× 110 mg/Tag: 1,12 % ($p = 0,43$); Dabigatran 2× 150 mg/Tag: 1,50 % ($p < 0,001$). Allerdings standen nur 15 % der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts unter einer Protonenpumpenhemmertherapie. Tendenziell kam es unter Dabigatran auch zu einer höheren Inzidenz an Myokardinfarkten (2× 110/2× 150 mg/Tag: 0,72/0,74 %/Jahr vs. Warfarin: 0,53 %/Jahr; $p = 0,07$). Ähnliche Ereignisraten wurden allerdings auch unter dualer Antiplättchentherapie beschrieben: ACTIVE-A-Studie [17]: 0,7 %/Jahr; ACTIVE-W-Studie [7]: 0,86 %/Jahr. Damit relativiert sich die Bedeutung der erhöhten Myokardinfarktrate unter Dabigatran. Besonders erwähnenswert ist das gehäufte Auftreten von Dyspepsien unter Dabigatran (Warfarin 5,8 % vs. 11,3 %/11,8 % für 2× 110/2× 150 mg/Tag Dabigatran), was zu einer 4-fach höheren Rate von Studienabbrüchen führte.

Mehrere Subgruppenanalysen belegen die zukünftige Bedeutung von Dabigatran. Bei Hochrisikopatienten mit vorausgegangenem zerebralen Insult oder transitorisch-ischämischer Attacke zeigte sich bezüglich des primären kombinierten Endpunkts kein statistischer Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsarmen: Warfarin: 2,78 %/Jahr; Dabigatran 2× 110 mg/Tag: 2,32 %/Jahr (OR 0,84; CI: 0,58–1,20); Dabigatran 2× 150 mg/Tag: 2,07 %/Jahr (OR 0,75; CI: 0,52–1,08). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Blutungsereignisse zeigte sich analog zur Hauptstudie eine signifikante Reduktion unter der niedrigeren Dabigatran-Dosierung (OR 0,66; 95 %-CI: 0,48–0,90) und eine vergleichbare Ereignisrate unter der höheren Dosierung (OR: 1,01; 95 %-CI: 0,77–1,34) gegenüber Warfarin [18].

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde die Wirkung von Dabigatran der Qualität der INR-Einstellung im therapeutischen Bereich in den Studienzentren gegenübergestellt [19].

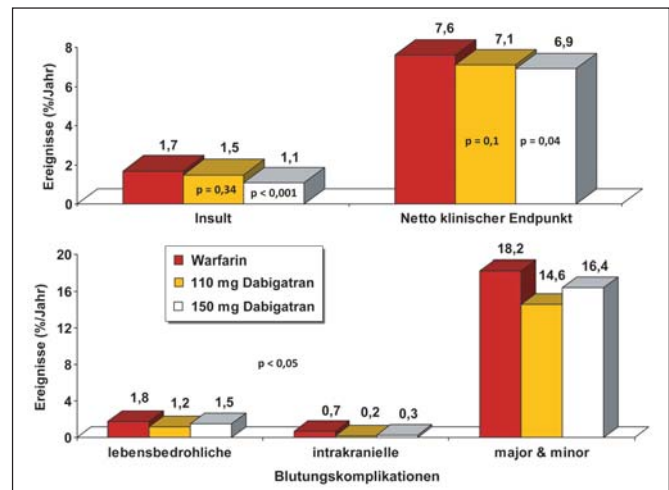


Abbildung 1: Ergebnisse der RE-LY-Studie

Dabigatran zeigte seine signifikante Überlegenheit hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts nur in Zentren, deren INR-Kontrollen < 65 % der Zeit im therapeutischen Bereich („time in therapeutic range“ [TTR]) lagen. Mit steigender Qualität der INR-Einstellung wurde der Effektivitätsunterschied geringer. Allerdings war nach wie vor eine Reduktion, vor allem schwerwiegender/fataler Blutungsereignisse unter Dabigatran gegenüber Warfarin, unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung, nachweisbar.

Bei jenen Patienten, die während der Studiendauer einer elektrischen Kardioversion unterzogen wurden, war das Auftreten thromboembolischer Ereignisse und schwerer Blutungen vergleichbar zu Warfarin [20].

Eine weitere Subgruppenanalyse ergab, dass der positive Effekt, vor allem der höheren Dosierung von Dabigatran, bei allen Schweregraden des CHADS₂-Scores nachweisbar ist [21].

Aufgrund der Ergebnisse der RE-LY-Studie empfiehlt sich die Verwendung der Dosierung 2× 110 mg/Tag bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und eingeschränkter Nierenfunktion (bei einer GFR von < 30 ml/Min. besteht eine absolute Kontraindikation). Häufig werden davon ältere Patienten betroffen sein. Bei bekannter eingeschränkter Nierenfunktion sind regelmäßige Kontrollen erforderlich, um potenzielle Überdosierungen zu vermeiden [22].

Rivaroxaban

Rivaroxaban, ein oraler direkter und kompetitiver Faktor-Xa-Inhibitor, ist generell gut verträglich und weist einen raschen Wirkungseintritt auf [23, 24]. Rivaroxaban wird als aktive Substanz zu $1/3$ direkt über die Nieren ausgeschieden – $2/3$ der aktiven Substanz werden in der Leber inaktiviert. Die in der Leber inaktivierte Substanz wird dann je zur Hälfte über Faeces und Niere ausgeschieden. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind bei Rivaroxaban eher selten [25, 26]. Im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten ist kein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring erforderlich und eine 1× tägliche Verabreichung ist ausreichend, um suffiziente Wirkspiegel aufrechtzuerhalten. In Phase-II- und -III-Studien hat Rivaroxaban seine Überlegenheit gegenüber niedermolekularen Heparinen sowohl in der Thromboembolie-

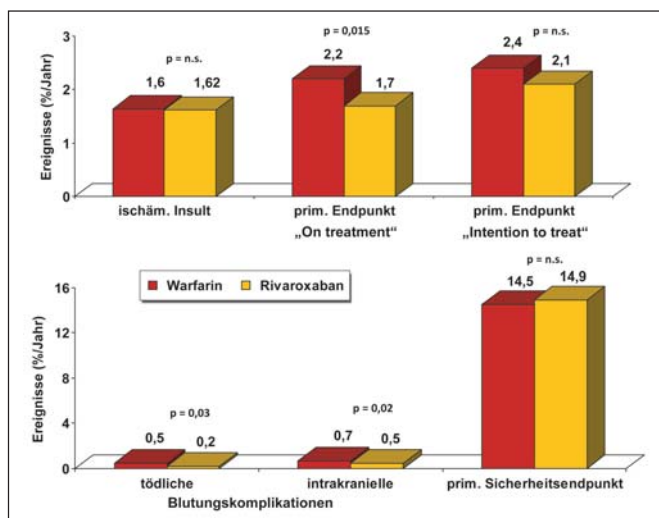


Abbildung 2: Ergebnisse der ROCKET-AF-Studie

prophylaxe bei Patienten nach orthopädischen Eingriffen [27, 28] als auch in der Behandlung thromboembolischer Komplikationen [29] bewiesen. Blutungskomplikationen waren in diesen Studien zwischen den Prüfsubstanzen vergleichbar und dosisabhängig.

In der doppelblinden randomisierten ROCKET-AF-Studie (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) wurde eine 1× tägliche Gabe von Rivaroxaban in einer Dosierung von 20 mg (15 mg bei reduzierter Nierenfunktion) bei 14.264 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern gegenüber einer konventionellen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, Ziel-INR 2,0–3,0) verglichen (Abb. 2) [30]. Ziel der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit des neuen Antithrombins. Als primärer kombinierter Endpunkt galt das Auftreten eines zerebralen Insults oder einer systemischen (peripheren) Embolie. Unterschiedliche Blutungskomplikationen wurden im primären Sicherheitsendpunkt zusammengefasst. Die Patienten der beiden Studienarme unterschieden sich weder hinsichtlich allgemeiner Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht) noch hinsichtlich des Vorliegens von Komorbiditäten. Der durchschnittliche CHADS₂-Score lag in beiden Behandlungsgruppen mit 3,5 im Median relativ hoch (es waren mindestens 2 zerebrovaskuläre Risikofaktoren für den Einschluss erforderlich). Zum Zeitpunkt der Randomisierung standen bis zu 60 % der Patienten bereits unter einer oralen Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten, nur 40 % waren nicht vorbehandelt („warfarin-naïve“). In der „On treatment“-Analyse errechnete sich bezüglich des primären Endpunkts eine statistische Überlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin (1,7 %/Jahr vs. 2,2 %/Jahr; HR 0,79; 95 %-CI: 0,66–0,96; p = 0,015) mit einer relativen Risikoreduktion von 21 %. In der „Intention-to-treat“-Analyse (alle randomisierten Patienten unabhängig von der Einnahme der Studienmedikation) ließ sich kein statistischer Unterschied zwischen den Substanzen nachweisen, wohl aber ein Trend zugunsten einer besseren Wirksamkeit von Rivaroxaban (2,1 %/Jahr vs. 2,4 %/Jahr; HR 0,88 [95 %-CI: 0,74–1,03]; p = 0,12). In beiden Fällen wurde das primäre Studienziel (= Nicht-Unterlegenheit von

Rivaroxaban gegenüber dem Goldstandard) signifikant erreicht (p < 0,001) und dies unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung bei den Warfarin-behandelten Patienten. Weder beim sekundären kombinierten Endpunkt „Insult, systemische Embolie oder Tod vaskulärer Ursache“ (Rivaroxaban 4,5 % vs. Warfarin 4,8 %) noch bei der Mortalität zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Während die Rate des ischämisch bedingten Schlaganfalls in beiden Armen vergleichbar war (1,62 % vs. 1,64 %; OR 0,99; CI: 0,82–1,20), konnte Rivaroxaban gegenüber Warfarin die Inzidenz des hämorrhagischen Insults deutlich senken (0,26 % vs. 0,44 %; OR 0,58; CI: 0,38–0,89; p = 0,012). Ebenso war Rivaroxaban mit einer signifikant geringeren Rate an intrakraniellen Blutungen (0,5 % vs. 0,7 %; p = 0,02), kritischen Organblutungen (0,8 % vs. 1,2 %; p = 0,007), sowie tödlicher Blutungskomplikationen (0,2 % vs. 0,5 %; p = 0,03) im Vergleich zu Warfarin assoziiert. Dem gegenüber war der primäre Sicherheitsendpunkt (schwere und prinzipiell nicht-schwere, aber klinisch relevante Blutungskomplikationen) zwischen beiden Randomisierungsarmen vergleichbar (14,9 % vs. 14,5 %; OR 1,03; CI: 0,96–1,11; p = 0,44).

Aufgrund der hepatischen und renalen Eliminationsmöglichkeit ist Rivaroxaban auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gut einsetzbar. In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/Min.) zeigten sich sowohl für den primären kombinierten Endpunkt (2,32 %/Jahr vs. 2,77 %/Jahr; HR: 0,84; 95 %-CI: 0,57–1,23), den primären Sicherheitsendpunkt (17,82 %/Jahr vs. 18,28 %/Jahr; p = 0,76), sowie für die Rate an intrakraniellen Blutungsereignissen (0,71 %/Jahr vs. 0,88 %/Jahr; p = 0,54) vergleichbare Daten, während tödliche Blutungen (0,28 % vs. 0,74 %; p = 0,047) weiterhin signifikant seltener unter Rivaroxaban auftraten.

Auf eine Dosisreduktion (15 mg/Tag) bei chronischer Niereninsuffizienz ist zu achten, obwohl eine echte Kontraindikation erst ab einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/Min. besteht, Rivaroxaban hat damit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine breitere Indikation als Dabigatran. Auch die 1× tägliche Gabe ist gegenüber den Konkurrenzprodukten als vorteilhaft anzusehen.

Apixaban

Apixaban ist, analog zu Rivaroxaban, ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor mit hoher Bioverfügbarkeit, die Elimination erfolgt in ähnlichem Ausmaß wie bei Rivaroxaban über die Leber und die Nieren. Erste Daten zur Anwendung der Substanz (Dosierung 5 mg 2× tgl.) bei Patienten mit Vorhofflimmern, die initial für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten nicht infrage kamen (weil der Patient oder der behandelnde Arzt Einwände hatten) und zum Zeitpunkt des Einschusses zumindest einen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse aufwiesen, lieferte die AVERROES-Studie (Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES) [31], wobei als Vergleichssubstanz Acetylsalicylsäure (ASS) (81–324 mg) verwendet wurde. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen, nachdem in einer Zwischenanalyse ein deutlicher klinischer Benefit für Apixaban nachgewiesen worden war. Der primäre Endpunkt (Insult und systemische Embolie) konnte im

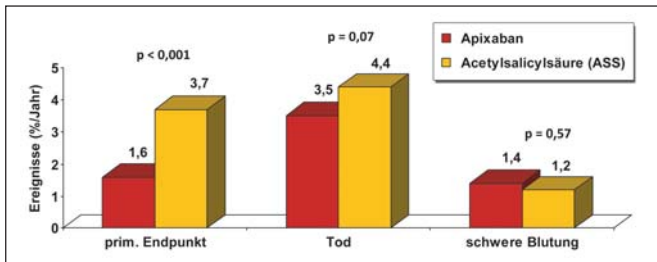


Abbildung 3: Ergebnisse der AVERROES-Studie

Beobachtungszeitraum bei Apixaban-behandelten Patienten gegenüber ASS-behandelten Patienten um 54 % reduziert werden (1,6 %/Jahr vs. 3,7 %/Jahr; OR: 0,45; 95 %-CI: 0,32–0,62; $p < 0,001$). Es wurde auch die Mortalität günstig – wenn auch knapp nicht-signifikant – beeinflusst (3,5 %/Jahr vs. 4,4 %/Jahr; $p = 0,07$). Während die Rate an Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen im Apixaban-Arm signifikant geringer ausfiel als im ASS-Arm (12,6 % vs. 15,9 %; $p < 0,001$), stieg das Risiko für schwere Blutungskomplikationen unter dem neuen Antithrombin nur tendenziell um 13 % an (1,4 % vs. 1,2 %; OR: 1,13; 95 %-CI: 0,74–1,75; $p = 0,57$) [31] (Abb. 3). ASS, welches noch immer häufig bei Patienten mit fraglichen Gründen gegen eine Antikoagulation in der klinischen Routine zum Einsatz kommt, zeigte sich somit als weniger wirksam bei vergleichbar hohen Blutungskomplikationen und sollte in Zukunft bei diesen Patienten nicht mehr zum Einsatz kommen.

Die Ergebnisse der an > 18.000 Patienten (durchschnittlicher CHADS₂-Score 2, die Einschlusskriterien verlangten zumindest einen zerebrovaskulären Risikofaktor) durchgeführten, doppelblinden randomisierten ARISTOTLE-Studie [32] (Apixaban for the Reduction In STroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation) zeigen ebenfalls vielversprechende Daten zugunsten von Apixaban. Apixaban zeigte sich gegenüber Warfarin hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts (Schlaganfall oder systemische Embolie) nicht nur nicht unterlegen, sondern statistisch signifikant überlegen (1,27 %/Jahr vs. 1,60 %/Jahr; HR: 0,79; 95 %-CI: 0,66–0,95; $p = 0,01$). Ähnlich sah es bei der Mortalitätsreduktion (3,52 %/Jahr vs. 3,94 %/Jahr; HR: 0,89; 95 %-CI: 0,8–0,99; $p = 0,047$) und bei der Reduktion schwerer Blutungskomplikationen aus (2,13 %/Jahr vs. 3,09 %/Jahr; HR: 0,69; 95 %-CI: 0,60–0,80; $p < 0,001$). Vor allem intrakranielle Blutungen konnten massiv reduziert werden (0,33 %/Jahr vs. 0,8 %/Jahr; HR: 0,42; 95 %-CI: 0,30–0,58; $p < 0,001$). Darüber hinaus konnte trotz einer gelegentlich auftretenden Dyspepsie die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen gesenkt werden. Während die Rate von hämorrhagisch bedingten Insulten unter Apixaban signifikant geringer ausfiel (0,24 %/Jahr vs. 0,47 %/Jahr; HR: 0,51; 95 %-CI: 0,35–0,75; $p < 0,001$), zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf ischämische Schlaganfälle (0,97 %/Jahr vs. 1,05 %/Jahr; HR: 0,92; 95 %-CI: 0,74–1,13; $p = 0,42$) [32]. Abbildung 4 veranschaulicht die wichtigsten Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie.

■ Diskussion

Auf der Suche nach gleich gut wirksamen oder effizienteren, aber gleichzeitig sichereren oralen Antikoagulantien als Al-

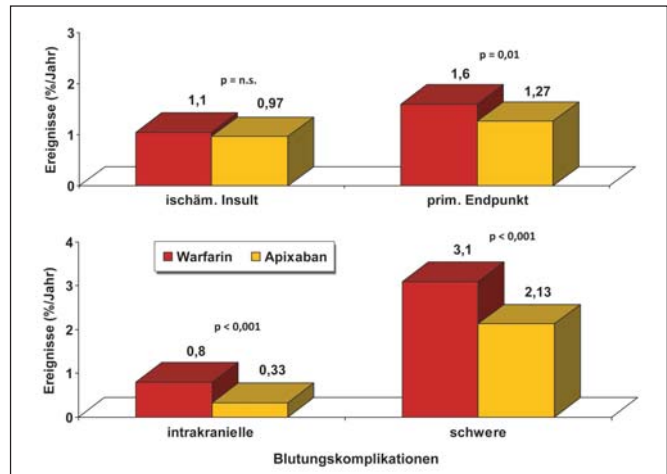


Abbildung 4: Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie

ternative zu Vitamin-K-Antagonisten in der antithrombotischen Therapie von Vorhofflimmerpatienten scheinen mit den 3 neuen Substanzen Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban die Erwartungen nicht nur erfüllt, sondern sogar übertroffen worden zu sein. Alle Substanzen sind mit hoher Signifikanz ($p < 0,001$) gegenüber der Vergleichssubstanz Warfarin im primären kombinierten Effektivitätseffekt nicht unterlegen, sondern in Abhängigkeit von der Dosierung oder der statistischen Auswertung sogar signifikant überlegen (Abb. 5). Besonders wichtig erscheint die Tatsache, dass alle neuen Antikoagulantien intrazerebrale und andere fatale Blutungsereignisse hochsignifikant vermindern (Abb. 6, 7). So gesehen kann man insgesamt von einer vergleichbar guten Effektivität und Sicherheit der neuen Antikoagulantien ausgehen. Da direkte Vergleichsstudien fehlen und die Patientenkollektive der 3 besprochenen Studien nicht vergleichbar sind, ist auch das Hervorheben der einen über die andere Substanz nicht zielführend.

Trotzdem können einige Überlegungen zu möglichen Unterschieden angestellt werden: Von den 3 Substanzen konnte nur Dabigatran – und hier nur die Dosierung von 150 mg 2× tgl. – den harten Endpunkt ischämischer Schlaganfall signifikant reduzieren (Abb. 8). Rivaroxaban und Apixaban zeigen hier eine mit Warfarin vergleichbare Effektivität, reduzieren aber wie Dabigatran auch die Rate an hämorrhagischen Insulten. Gastrointestinale Blutungen waren vor allem unter Apixaban verringert. Rivaroxaban dürfte wegen seiner geringen renalen Elimination der Wirksubstanz für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besonders geeignet sein. Die nur 1× täglich nötige Einnahme dürfte einer besseren Patientencompliance entgegenkommen.

Wir stehen aber erst am Beginn einer neuen Ära in der Schlaganfallprävention von Vorhofflimmern und müssen durch die konsequente und überprüfte klinische Anwendung der neuen Antikoagulantien noch einiges an Erfahrung gewinnen, um alle eventuellen Probleme, die sich aus dem routinemäßigen Gebrauch der modernen Antithrombinmedikation ergeben, lösen zu können. Beispielsweise kann sich das allgemein als Vorteil gesehene Wegfallen routinemäßiger Laborkontrollen in gewissen Situationen auch als nachteilig erweisen, da in der klinischen Praxis die Kenntnis therapeutischer Wirkspiegel Therapieentscheidungen erleichtert und eine Kontrolle der

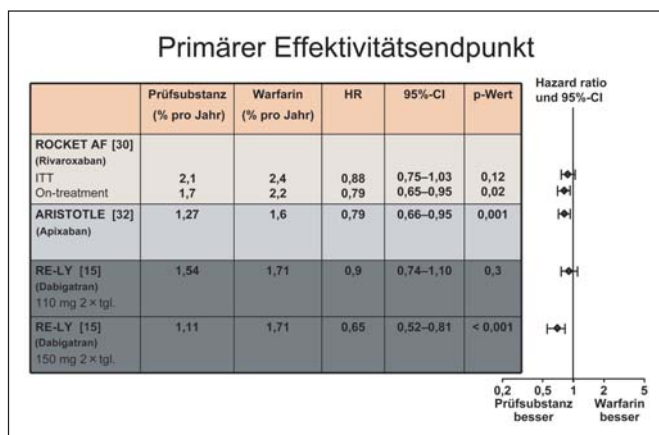


Abbildung 5: Vergleich der Studien bezüglich des primären Endpunkts.

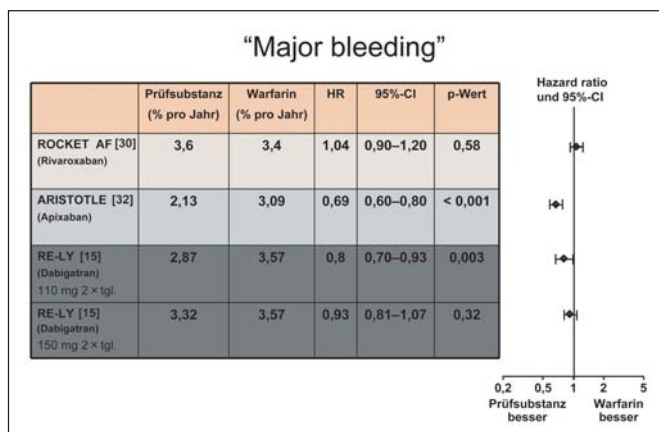


Abbildung 6: Vergleich der Sicherheit der Substanzen bezüglich schwerer Blutungsereignisse.

Patientencompliance ermöglicht. Auch die im Vergleich zu Warfarin fehlende Möglichkeit einer Antagonisierung der Wirkung der neuen Antikoagulantien ist zu erwähnen, ein Umstand, der im Falle einer schweren Blutung zumindest zur Steigerung der Unsicherheit von Ärzten beiträgt. Offen ist auch, ob die neuen Substanzen in einer Kombination mit dualer Plättchenmedikation (ASS, Clopidogrel) eingesetzt werden sollen. Prinzipiell würde man das (in möglicherweise niedrigeren Dosierungen) erwarten, da ja die Blutungsneigung geringer ist, aber es fehlen dazu Daten und es gibt dazu vorerst nur indirekte Erfahrungen aus Studien an Patienten mit akutem Koronarsyndrom [33–35] oder vage Empfehlungen von Expertengremien (zu Dabigatran) [36]. Das zeitgerechte Absetzen der Substanzen vor Operationen und der Wiederbeginn postoperativ wird zwar in den Produktbeschreibungen erwähnt, es fehlen aber auch hierzu klinische Daten.

■ Zusammenfassung

Mit den neuen Substanzen stehen in Kürze 3 mögliche Alternativen zur herkömmlichen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. Dabigatran und Rivaroxaban sind bereits zugelassen und Apixaban wird bald folgen. Die Indikationen entsprechen dabei in der Regel den Einschlusskriterien für die Zulassungsstudien. Aufgrund gewisser Unterschiede im pharmakologischen Profil der Substanzen wird die Zukunft zeigen, welcher der Substanzen der Vorzug gegeben wird, wobei mit einem individualisierten Einsatz zu rechnen ist. Bedingt durch die geringere Rate an intrazerebralen

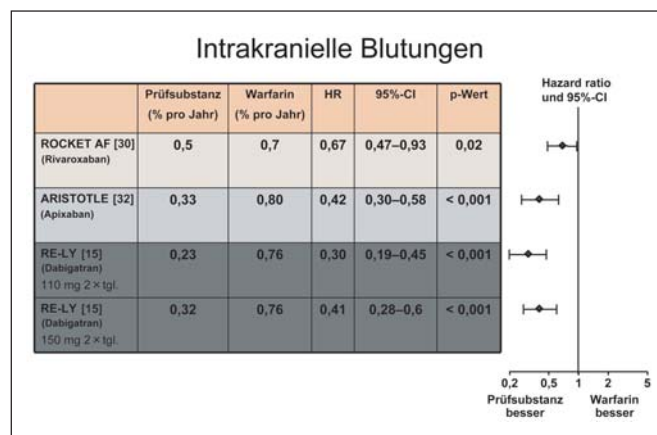


Abbildung 7: Vergleich der Studien bezüglich intrakranieller Blutungsinzidenzen.

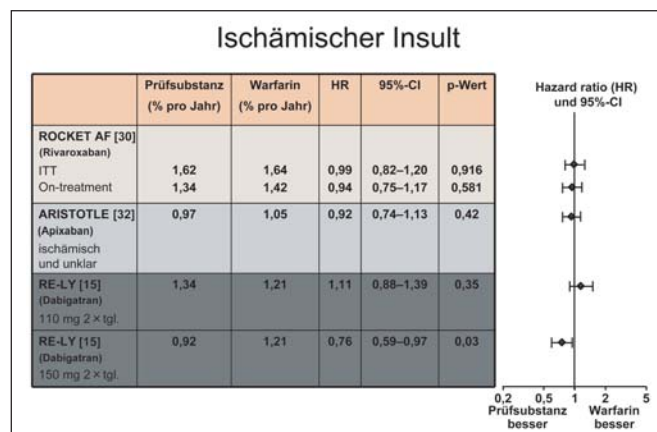


Abbildung 8: Vergleich der Studien bezüglich ischämischer Insultrate.

und fatalen Blutungskomplikationen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten ist zu hoffen, dass die neuen Antikoagulantien verstärkt bei jenen Patienten zum Einsatz kommen, bei denen keine absolute Kontraindikation gegenüber einer Antikoagulation besteht, die aber bisher aus Angst vor Blutungen und/oder der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen des therapeutischen Blutspiegels unter Vitamin-K-Antagonisten nicht antikoaguliert wurden. Dieser verbreitete Einsatz der neuen Antithrombine könnte dazu beitragen, die Gesamt-Insultrate bei Vorhofflimmern zu reduzieren. Weitere Indikationen betreffen Patienten, die sich nur mühsam mit Vitamin-K-Antagonisten einstellen bzw. kontrollieren lassen, aber auch Ersteinstellungen. Aktive Umstellungen optimal unter Vitamin-K-Antagonisten eingestellter Patienten auf die neuen Substanzen sollten derzeit noch mit Zurückhaltung erfolgen.

■ Interessenkonflikt

TH kein Interessenkonflikt. KH hat Vortragshonorare von Boehringer-Ingelheim, Bayer und Bristol-Myers Squibb bzw. Pfizer erhalten.

Literatur:

1. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505–11.
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527–39.
3. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406–12.
4. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of war-

farin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175–9.

5. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.

6. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651–745.

7. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.

8. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687–91.

9. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.

10. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.

11. Albers GW. Stroke prevention in atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V trials. *Am J Manag Care* 2004; 10: S462–S469.

12. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): random-

ised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691–8.

13. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285–95.

14. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1419–26.

15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.

16. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. Prospective Randomized Open Blinded End-Point. *Blood Press* 1992; 1: 113–9.

17. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.

18. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–63.

19. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–83.

20. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–6.

21. Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 660–7.

22. Legrand M, Mateo J, Aribaud A, et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1285–6.

23. Kubitz D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of

single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 412–21.

24. Kubitz D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873–80.

25. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 981–90.

26. Kubitz D, Becka M, Zuehlendorf M, et al. Effect of food, an antacid, and the H₂ antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 549–58.

27. Lassen MR, Agno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–86.

28. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–80.

29. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood* 2008; 112: 2242–7.

30. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular

atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.

31. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.

32. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.

33. 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.

34. Gibson CM, Mega JL, Burton P, et al. Rationale and design of the anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 161: 815–21.

35. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor dorexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32: 2541–54.

36. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011; 106: 572–84.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber, FESC, FACC

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und

Internistischer Notaufnahme

Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

5. Kaskaden-Symposium Kassel

75 Jahre Zentrum für
Parkinson-Syndrome
Elena-Klinik
Kassel

31.08.–01.09.2012 • Stadthalle • Kassel

31.08.2012

Basic Movement Disorder Course zum Thema
„Parkinson und Bewegungsstörungen“

01.09.2012

Key Note Lectures

Der aktuelle Behandlungsstand bei Morbus Parkinson
und neue Forschungen zur Therapie und Diagnostik



www.kaskaden-symposium-kassel.de



Pharma-News

Neu! Das erste Aricept®-Generikum vom Originalhersteller

Nach Patentablauf von Aricept® (Donepezil) im Februar 2012 bringt Pfizer nun das erste Donepezil-Generikum in Österreich auf den Markt. Donepezil Pfizer kommt mit 1. Juni 2012 in die Erstattung und ist ebenso wie Aricept® in der Gelben Box gelistet.

Die Donepezil Pfizer Filmtabletten kommen aus derselben Produktionsstätte wie die Originalfilmtabletten (Aricept®). Sie besitzen daher genau die-

selben Inhaltsstoffe wie das Original und sind in Farbe und Größe ident. Der Arzt hat nun volle Wahlfreiheit zwischen Original und Generikum!

Donepezil Pfizer Filmtabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ. Sie stehen in den Wirkstärken 5 mg/14 und 10 mg/28 Stück zur Verfügung. Die Darreichungsform der Schmelztablette wird es von Pfizer nur als Original (Aricept® Evess) geben.

Die Preisgestaltung von Donepezil Pfizer Filmtabletten richtet sich



nach den österreichischen Generikapreisrichtlinien.

Patientensicherheit und Produktqualität haben bei Pfizer oberste Priorität. Neben innovativen Pfizer-Originalen besteht für den Arzt nun auch die Möglichkeit, bewährte Substanzen in der gewohnten Originalqualität zum Generikapreis zu verschreiben. Die generischen Produkte von Pfizer finden Sie unter dem Wirkstoffnamen + Pfizer (z. B. Donepezil Pfizer).

Im Jahr 2012 werden noch weitere Eigenmoleküle generisch auf den Markt gebracht, unter anderem: Atorvastatin Pfizer (Originalpräparat: Sortis®) und Sertralin Pfizer (Originalpräparat: Tresleen®).



Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Mag. (FH) Katharina Pindeus
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: katharina.pindeus@pfizer.com

Fachkurzinformationen zu dieser Seite und zum Inserat auf Seite 87:

Aricept® 5 mg/10 mg Filmtabletten / Aricept® Evess 5 mg/10 mg Schmelztabletten. Zusammensetzung: Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 5 mg/10 mg Donepezil Hydrochlorid entsprechend 4,56 mg/9,12 mg Donepezil als freie Base. 1 Filmtablette enthält 87,17 mg/174,33 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** 5 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Macrogol, Hypromellose, Titandioxid (E171). 10 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Macrogol, Hypromellose, Titandioxid (E171). **Eisenoxid gelb (E172).** Schmelztabletten: 1 Schmelztablette enthält 5 mg/10 mg Donepezil-Hydrochlorid entsprechend 4,56 mg/9,12 mg Donepezil als freie Base. **Liste der sonstigen Bestandteile:** 5 mg: Mannitol, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carrageen, Polyvinylalkohol. 10 mg: Mannitol, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carrageen, Polyvinylalkohol, Eisenoxid (gelb) „E172“. **Anwendungsgebiete:** Aricept Filmtabletten/Aricept Evess Schmelztabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ. **Gegenanzeigen:** Aricept ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Donepezil Hydrochlorid, Piperidinderivate oder einen der anderen Inhaltsstoffe der Filmtabletten/Schmelztabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidementiva; Cholinesterase-Hemmer; ATC-Code: N06DA02. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Filmtabletten: Juni 2011. Schmelztabletten: Januar 2012. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Donepezil Pfizer 5 mg/10 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 5 mg/10 mg Donepezil Hydrochlorid entsprechend 4,56 mg/9,12 mg Donepezil als freie Base. 1 Filmtablette enthält 87,17 mg/174,33 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** 5 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Macrogol, Hypromellose, Titandioxid (E171). 10 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Macrogol, Hypromellose, Titandioxid (E171). **Eisenoxid gelb (E172).** **Anwendungsgebiete:** Donepezil Pfizer Filmtabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ. **Gegenanzeigen:** Donepezil Pfizer ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Donepezil Hydrochlorid, Piperidinderivate oder einen der anderen Inhaltsstoffe der Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidementiva; Cholinesterase-Hemmer; ATC-Code: N06DA02. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Juni 2011. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**



EUROTHROMBOSIS

summit

2012 October 11th-13th
Vienna, Austria



Update on Thrombosis

Meeting of the Working Group on Thrombosis
European Society of Cardiology

Local Organisation

Kurt Huber, MD, FESC, FACC
Director, 3rd Department of Medicine
Cardiology & Emergency Medicine
Wilhelminenhospital, Montleartstrasse 37
A-1160 Vienna, Austria
Phone: (+43/1) 49 150-2301
Fax: (+43/1) 49 150-2309
E-mail: kurt.huber@wienkav.at

Johann Wojta
Head of Research
Department of Internal Medicine II
Medical University of Vienna
Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Vienna
Phone: (+43/1) 40400 73500
Fax: (+43/1) 40400 73586
E-mail: johann.wojta@meduniwien.ac.at

Thrombosis

ESC Working Group



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

www.cardio-congress.at

Levebon 500 mg-Filtabletten, Levebon 1000 mg-Filtabletten. Zusammensetzung: 1 Filtablette enthält 500 mg Levetiracetam. 1 Filtablette enthält 1000 mg Levetiracetam. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Maisstärke, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. *Filmüberzug:* 500 mg: Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum (E 553b), Eisenoxid gelb (E 172). 1000 mg: Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum (E 553b). **Anwendungsgebiete:** Levebon ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. Levebon ist indiziert zur Zusatzbehandlung • partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. • myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie. • primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, Levetiracetam. ATC-Code: N03AX14 **Inhaber der Zulassung:** Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H., 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 30 und 60 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!**

Levebon 100 mg/ml-Lösung zum Einnehmen. Zusammensetzung: 1 ml enthält 100 mg Levetiracetam. Sonstige Bestandteile: Maltitol-Lösung 300,0 mg. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol 85%, Maltitol-Lösung, Kaliumsorbat, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Sucralose (E 955), Pfefferminzaroma, Kirscharoma, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Levebon ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. Levebon ist indiziert zur Zusatzbehandlung • partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. • myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie. • primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, Levetiracetam. ATC-Code: N03AX14 **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 300 ml. **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!**

Rebif® 8,8 Mikrogramm und Rebif® 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen. Rebif® 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen. Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen. Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml und Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml Injektionslösung in einer Patrone. Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze (0,2 ml) bzw. jeder Fertigpen (0,2 ml) Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 8,8 µg (2,4 M.I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze (0,5 ml) bzw. jeder Fertigpen (0,5 ml) Rebif® 22 Mikrogramm enthält 22 Mikrogramm (6 M.I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze (0,5 ml) bzw. jeder Fertigpen (0,5 ml) Rebif® 44 Mikrogramm enthält 44 µg (12 M.I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertig-Patrone Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1ml und Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta 1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). Jede Fertig-Patrone Rebif® 22 Mikrogramm/0,5ml enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.) Interferon beta 1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml). Jede Fertig-Patrone Rebif® 44 Mikrogramm/0,5ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta 1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). **Anwendungsgebiete:** Rebif® 22 Mikrogramm bzw. Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml wird zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. Rebif® 8,8 und 22 Mikrogramm, bzw. Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1ml und Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml wird zur Behandlung von Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess verwendet, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt. Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. Rebif® 44 Mikrogramm bzw. Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml wird zur Behandlung von: • Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess verwendet, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt. • Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. **Gegenanzeigen:** Beginn der Behandlung während einer Schwangerschaft, Überempfindlichkeit auf natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der sonstigen Bestandteile, akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb:** Merck GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Januar 2012. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Trobalt 50 mg Filtabletten, Trobalt 100 mg Filtabletten, Trobalt 200 mg Filtabletten, Trobalt 300 mg Filtabletten, Trobalt 400 mg Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Trobalt 50 mg Filtabletten:* Jede Filtablette enthält 50 mg Retigabin. *Trobalt 100 mg Filtabletten:* Jede Filtablette enthält 100 mg Retigabin. *Trobalt 200 mg Filtabletten:* Jede Filtablette enthält 200 mg Retigabin. *Trobalt 300 mg Filtabletten:* Jede Filtablette enthält 300 mg Retigabin. *Trobalt 400 mg Filtabletten:* Jede Filtablette enthält 400 mg Retigabin. Sonstige Bestandteile: *Tablettenkern:* *Trobalt 50 mg Filtabletten, Trobalt 100 mg Filtabletten, Trobalt 200 mg Filtabletten, Trobalt 300 mg Filtabletten, Trobalt 400 mg Filtabletten:* Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose. *Filmüberzug:* *Trobalt 50 mg Filtabletten, Trobalt 100 mg Filtabletten, Trobalt 200 mg Filtabletten, Trobalt 300 mg Filtabletten, Trobalt 400 mg Filtabletten:* Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Talkum (E553b). *Trobalt 50 mg Filtabletten:* Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), Carmin (E120), Hydrierte Phospholipide (Soja), Xanthangummi; *Trobalt 100 mg Filtabletten:* Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132); Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Hydrierte Phospholipide (Soja), Xanthangummi; *Trobalt 200 mg Filtabletten:* Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), Carmin (E120) Hydrierte Phospholipide (Soja), Xanthangummi; *Trobalt 300 mg Filtabletten:* Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Hydrierte Phospholipide (Soja), Xanthangummi; *Trobalt 400 mg Filtabletten:* 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

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, Dinatrium-hydrogenphosphat, 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.**

Xarelto 15 mg/20 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Rivaroxaban. Vor Verschreibung Fachinformation beachten. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Macrogol (3350), Hypromellose, Titanoxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AX06. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Rivaroxaban oder einen der sonstigen Bestandteile, klinisch relevante akute Blutungen, Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind, Schwangerschaft und Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Die Anwendung von Rivaroxaban wird nicht empfohlen bei Patienten: – die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); – zur Behandlung der akuten Lungenembolie; – unter 18 Jahren oder mit künstlichen Herzklappen oder die gleichzeitig mit Dronedaron behandelt werden, da keine Daten vorliegen. **Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten:** – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min); – mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die potente CYP3A4-Hemmer sind; – die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten; – die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten; – mit erhöhtem Blutungsrisiko. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine angemessene prophylaktische Behandlung erwogen werden. Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung gelten spezielle Dosisempfehlungen. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Synkope, Augeneinblutungen, Tachykardie, Hypotonie, Hämaturie, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, abdominale und gastrointestinale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, Schmerzen in den Extremitäten, Blutungen im Urogenitaltrakt, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Postoperative Blutungen, Bluterguss. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Hämoptoe, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, kutane und subkutane Blutung, Hämarthrose, Einschränkung der Nierenfunktion, Unwohlsein, lokale Ödeme, Wundsekretion, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase im Blut, LDH, Lipase, Amylase, GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, Anstieg von konjugiertem Bilirubin. **Häufigkeit nicht bekannt:** Bildung eines Aneurysma spurium nach perkutaner Intervention, Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer 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: Dezember 2011

ABILIFY 5 mg Tabletten, ABILIFY 10 mg Tabletten, ABILIFY 15 mg Tabletten, ABILIFY 30 mg Tabletten, ABILIFY 10 mg Schmelztabletten, ABILIFY 15 mg Schmelztabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX12 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** ABILIFY 5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil: 67 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 10 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil: 62,18 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 15 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil: 57 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 30 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol. Sonstiger Bestandteil: 186,54 mg Lactose je Tablette. ABILIFY 10 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 10 mg Aripiprazol. Sonstige Bestandteile: 2 mg Aspartam (E951) je Schmelztablette ABILIFY 15 mg Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 15 mg Aripiprazol. Sonstige Bestandteile: 3 mg Aspartam (E951) je Schmelztablette. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tabletten: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Magnesiumstearat. ABILIFY 5 mg Tabletten: Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), ABILIFY 10 mg und 30 mg Tabletten: Eisen(III)-oxid (E172). ABILIFY 15 mg Tabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Schmelztabletten: Calciummetasilicat, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Siliciumdioxid, Xylitol, Mikrokristalline Cellulose, Aspartam (E951), Acesulfam-Kalium, Vanille-Aroma (enthält Vanillin und Ethylvanillin), Weinsäure, Magnesiumstearat. ABILIFY 10 mg Schmelztabletten: Eisen(III)-oxid (172). ABILIFY 15 mg Schmelztabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **ANWENDUNGSGEBIETE:** ABILIFY ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre angezeigt. ABILIFY ist für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Patienten angezeigt, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

ABILIFY 7,5 mg/ml Injektionslösung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX12 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml enthält 7,5 mg Aripiprazol. Jede Durchstechflasche enthält 9,75 mg Aripiprazol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Heptakis-O-(4-sulfo-butyl)cyclomaltoheptaose, Heptanatriumsalz Weinsäure (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** ABILIFY Injektionslösung ist zur schnellen Kontrolle von Agitiertheit und Verhaltensstörungen bei Patienten mit Schizophrenie oder bei Patienten mit manischen Episoden der Bipolar-I-Störung angezeigt, wenn eine orale Therapie nicht angebracht ist. Sobald es klinisch angebracht ist, sollte die Behandlung mit Aripiprazol-Injektionslösung beendet und mit der oralen Anwendung von Aripiprazol begonnen werden. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

INHABER DER ZULASSUNG: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House, Highbridge Business Park, Oxford Road Uxbridge – Middlesex UB8 1HU – Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +431-60143-0 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **STAND DER INFORMATION:** 01/2011 **Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Für Ihre Patienten mit
Bipolar-I-Störung



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

Fachkurzinformation siehe Seite 119



ABILIFY®
Aripiprazol

Heute für morgen behandeln