

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie

S. Kasper, A. Schosser-Haupt, R. Lanzenberger

NEUROLOGIE

**Die frontotemporale Lobärdegeneration: Ein
Syndrom mit variabler klinischer Manifestation**

S. Jesse, A. C. Ludolph

NEUROCHIRURGIE

**Der Wert von Proliferationsmarkern bei der
Behandlung von Hypophysenadenomen**

G. Widhalm, S. Wolfsberger, E. Knosp

PSYCHIATRIE

**Bipolare Störung und Schwangerschaft: Risiken
und Möglichkeiten der Psychopharmakotherapie**

S. Krüger

Steckbrief seltener Krankheitsbilder

Auf einen Blick

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Buchbesprechungen

Pharma-News



www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Member of the



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,-

Alles in einer Linie.

Mit der Psychiatriepalette von Pfizer



EFECTIN[®] ER
Venlafaxin

Tresleen[®]
Serotonin

ZELDOX[®]
(Ziprasidon)

LYRICA[®]
PREGABALIN

Temesta[®]
Lorazepam

Xanor[®]
alprazolam

Halcion[®]
Triazolam



Für Sie zum Download

Olanzapin Sandoz® Der Weg zur Klarheit¹

alle Formen –
von 2,5 mg bis
20 mg – in der
GREEN BOX

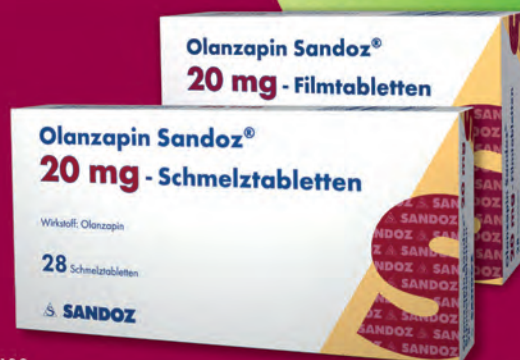
Das starke Olanzapin bei
Schizophrenie, manischen Episoden
und bipolaren Störungen.^{2,3}

Fachkurzinformation siehe Seite 203

¹ Klarheit z.B. als Fähigkeit, sich in die mentale Lage anderer zu versetzen: Savina I, Schizophr Res. 2007;94:128-138

² Olanzapin Sandoz® ist in den Stärken 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg und auch 20 mg erhältlich.

³ Detaillierte Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.



www.sandoz.at



SANDOZ

Eine gesunde Entscheidung

Inhalt

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie

Bildgebung und Genetik in der Psychiatrie – quo vadis? 168

S. Kasper, A. Schosser-Haupt, R. Lanzenberger

NEUROLOGIE

Die frontotemporale Lobärdegeneration: Ein Syndrom mit variabler klinischer Manifestation 170

S. Jesse, A. C. Ludolph

NEUROCHIRURGIE

Der Wert von Proliferationsmarkern bei der Behandlung von Hypophysenadenomen 177

G. Widhalm, S. Wolfsberger, E. Knosp

PSYCHIATRIE

Bipolare Störung und Schwangerschaft: Risiken und Möglichkeiten der Psychopharmakotherapie 182

S. Krüger

RUBRIKEN

Steckbrief seltener Krankheitsbilder

Das Charles-Bonnet-Syndrom 187

A. Höflich, P. Baldinger, R. Lanzenberger, S. Kasper, D. Winkler

Auf einen Blick

Burn-out-Syndrom und Depression: Eine oder zwei Seiten einer Medaille? 190

E. Akimova, S. Kasper

News-Screen Neurologie 194

News-Screen Psychiatrie 196

Buchbesprechungen 199

Pharma-News 203

Impressum 198

Hinweise für Autoren 202

Titelbild: Einsatz der endoskopisch-transsphenoidalen Operationstechnik bei Hypophysenadenomen.
Aus: Widhalm G. et al., S. 178, Abb. 1A.

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
C. Rados, Villach
H. Schanda, Göllersdorf
M. Schmidbauer, Wien
G. Wenning, Innsbruck
D. Winkler, Wien
F. Zimprich, Wien

Bildgebung und Genetik in der Psychiatrie – quo vadis?

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



In den vergangenen Jahren haben sich die Daten zum Verständnis psychiatrischer Erkrankungen vor allem bei den bildgebenden Verfahren [1] sowie der Genetik [2] eindrucksvoll vermehrt. Man kann davon ausgehen, dass beide Methoden auch in der Zukunft helfen werden, die

psychiatrische Diagnostik krankheits- und damit patientengerechter zu revidieren. Denkt man daran, dass die Computertomographie in den 1980er-Jahren nur selten bei psychiatrischen Patienten angewendet wurde, gehört es nun zur Routine, dass bei der erstmaligen Diagnose einer psychiatrischen Erkrankung ein bildgebendes Verfahren – Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie – als Routineuntersuchung durchgeführt wird, vorwiegend zum Ausschluss weiterer organmedizinischer Erkrankungen. Viele Krankenhäuser sind bereits dazu übergegangen, auch genetische Daten bei ihren Patienten zu erheben, um dadurch z. B. einen Rückschluss auf die für eine Medikation wichtige Stoffwechsellage (z. B. Cytochrom-Enzyme zu Verstoffwechselung der Medikamente) zu erhalten.

Die **Durchführung von bildgebenden Verfahren**, wie sie heute durch die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT), funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Positronen-Emissionstomographie (PET) sowie die „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT) gegeben ist, steht vielen Schwerpunktkrankenhäusern zur Verfügung. Verschiedene klinische Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass man mit diesen Methoden bei unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen deutliche Veränderungen finden kann. Dabei stehen derzeit meist nur in den Universitätskrankenhäusern aufwendigere und spezifische Methoden wie Neurorezeptorquantifizierung mit PET und funktionelle MRT zur Verfügung, während in den anderen Krankenhäusern die Bildgebung mit CT, MRT und FDG-PET für die topologische Messung des Glukoseverbrauchs im Gehirn vorherrscht. Obwohl verschiedene, strukturelle, funktionelle und neurochemische Auffälligkeiten dargestellt werden können, sind diese jedoch für die einzelnen psychiatrischen Erkrankungen nicht spezifisch genug, um sie im Einzelpatienten auch diagnostisch verwerten und in der Therapieplanung umsetzen zu können. In nächster Zukunft werden jedoch die in der Forschung zurzeit verfügbaren Ergebnisse auch Eingang in die klinische Routine finden und eventuell dadurch die Diagnostik und vor allem die Therapieplanung verändern.

Siehe Printversion

Abbildung 1: Funktionale Veränderungen bei Depressionen.

Am **Beispiel der Depression** sei aufgezeigt, dass durch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) Ergebnisse dargestellt werden können, die z. B. sowohl eine Hypoaktivität im anterioren zingulären Kortex, aber auch eine Hyperaktivität im Mandelkern anzeigen (Abb. 1). Wenn man nun weiß, dass durch Antidepressiva diese Hyperaktivität im Mandelkern bei depressiven Patienten verringert werden kann [3], mag dies für die Erklärung des Therapie-mechanismus auch als kausale, direkt in die Pathophysiologie eingreifende Maßnahme verdeutlicht und den Patienten bzw. deren Angehörigen abhängig vom Krankheitsstadium entsprechend erklärt werden.

Die pathophysiologischen Veränderungen unter einer sowohl pharmakologischen als auch psychotherapeutischen Behandlung sind zurzeit Gegenstand von verschiedenen Forschungsvorhaben. Die dabei gewonnenen Ergebnisse sind sehr heterogen und derzeit noch inkonklusiv. Insgesamt gesehen lassen methodische Unzulänglichkeiten eines Großteils dieser Untersuchungen eine richtungsweisende Beurteilung derzeit noch nicht zu. Für die medikamentöse antidepressive Therapie hat sich vor Kurzem in einer standardisierten kontrollierten PET-Untersuchung an der Medizinischen Universität Wien darstellen lassen, dass die Konzentration des Serotonintransporters in den Raphé-kernen mit dem Ansprechen auf eine antidepressive serotonerge Medikation korreliert [4]. Bei Therapiestudien sollte gewährleistet sein, dass konstante Bedingungen vorliegen, was z. B. bei Medikamentengabe und einer Kontrollgruppe mit Placebo bei gleichzeitiger Messung von Blutspiegeln der Fall ist. Bei der Magnetresonanztomographie kommt den funktionellen Verfahren (fMRT), bei denen das Gehirn mit einem quantifizierbaren Stimulus topologisch spezifisch angeregt werden kann, eine besonders vielversprechende Rolle zu [3]. Darüber hinaus werden Netzwerkanalysen der komplexen neuronalen Abläufe weiter zum Verständnis beitragen [5]. Eine Voraussetzung

Siehe Printversion

Abbildung 2: Überschneidungen der genetischen Dispositionen bei psychiatrischen Erkrankungen. Reprinted with permission from Macmillan Publishers Ltd: [Nature Reviews Genetics. Burmeister M, McInnis MG, Zoellner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. vol 9, issue 7, © 2008].

für die Interpretation der erhobenen Daten ist die Erarbeitung einer normativen Datenbasis der für psychiatrische Erkrankungen relevanten Strukturen, wie z. B. bestimmter Proteine und Neurotransmitter-Bindungsstellen, wie dem Serotonin-1A-Rezeptor [6].

Die **Rolle der Genetik** bei psychiatrischen Erkrankungen wird seit Jahren intensiv untersucht. Kausal scheint eine Beteiligung mehrerer Gene und deren Interaktion mit nicht-genetischen Umweltfaktoren vorzuliegen, d. h. wir haben es bei psychiatrischen Erkrankungen mit einer multifaktoriellen Genese zu tun. Obwohl vereinzelt immer wieder Befunde, auch von großen Kohorten, publiziert werden, muss man festhalten, dass es in genetischer Hinsicht große Überschneidungen der verschiedenen diagnostischen Gruppierungen gibt (Abb. 2), was auch im Einklang mit Überschneidungen diverser klinischer Symptome steht (z. B. psychotische Symptomatik sowohl bei affektiven Erkrankungen als auch bei Schizophrenie, Angstsymptome sowohl bei Angsterkrankungen als auch bei Depression). Hinsichtlich der Rolle der Pharmakogenetik haben sich in jüngerer Vergangenheit interessante Befunde darstellen lassen, die sowohl bei nordamerikanischen als auch bei europäischen Studien gefunden wurden [7]. Da etwa 70 % der Patienten auf die gegebene antidepressive Therapie ansprechen, hat sich das Forschungsinteresse auf die restlichen 30 % der Patienten verlagert, die ungenügend bzw. sehr schlecht auf die antidepressive Therapie ansprechen [8]. Eine große europäische Verbundstudie [9], bei der auch die Wiener Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie eine führende Rolle innehat, hat vor Kurzem zusammenfassend die daraus hervorgehenden Ergebnisse vorgestellt. Für

die Genetik kann man daraus entnehmen, dass verschiedene Kandidatengene im Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die antidepressive Therapie stehen können, insgesamt jedoch die Varianz von lediglich 3–5 % erklären und dadurch für den Einsatz in der täglichen Routine noch ungeeignet sind, aber für weitere Subgruppierungen, die in einem prospektiven Design untersucht werden können, geeignet sein können.

Beide methodische Ansätze, die funktionelle und neurochemische Bildgebung des Gehirns [1] und die genetischen Charakterisierungen [7], entwickeln sich eindrucksvoll weiter, sodass z. B. mit dem neuen, an der Medizinischen Universität Wien verfügbaren 7-Tesla-MRT-Scanner, neuen PET-Radioliganden bzw. mit differenzierteren genetischen Analysen in den nächsten Jahren weitere Einsichten in die Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen zu erwarten sind, mit dem Ziel, eine patientengerechte Charakterisierung und Individualisierung für das Ansprechen auf eine spezifische Therapie zur Verfügung zu haben.

Literatur:

1. Höflich A, Baldinger P, Savli M, Lanzenberger R, Kasper S. Imaging treatment effects in depression. *Rev Neurosci* 2012; 23: 227–52.
2. Burmeister M, McInnis MG, Zoellner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 527–40.
3. Windischberger C, Lanzenberger R, Holik A, Spindelegger C, Stein P, Moser U, Gerstl F, Fink M, Moser E, Kasper S. Area-specific modulation of neural activation comparing escitalopram and citalopram revealed by pharmacofMRI: A randomized cross-over study. *Neuroimage* 2010; 49: 1161–70.
4. Lanzenberger R, Kranz G, Häusler D, Akimova E, Savli M, Hahn A, Wadsak W, Spindelegger C, Philippe C, Fink M, Mitterhauser M, Kasper S. Prediction of SSRI treatment response in major depression based on serotonin transporter interplay between median raphe nucleus and projection areas. *Neuroimage* 2012; 63: 874–81.
5. Hahn A, Wadsak W, Windischberger C, Baldinger P, Höflich A, Losak J, Nics L, Philippe C, Kranz GS, Kraus C, Mitterhauser M, Karanikas G, Kasper S, Lanzenberger R. Differential modulation of the default mode network via serotonin-1A receptors. *PNAS* 2012; 109: 2619–24.
6. Savli M, Bauer A, Mitterhauser M, Ding YS, Hahn A, Kroll T, Neumeister A, Häusler D, Ungersböck J, Henry S, Attaripour Isfahani A, Rattay F, Wadsak W, Kasper S, Lanzenberger R. Normative database of the serotonergic system in healthy subjects using multi-tracer PET. *Neuroimage* 2012; 63: 447–59.
7. Schosser A, Kasper S. The role of pharmacogenetics in the treatment of depression and anxiety disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24: 277–88.
8. Schläpfer T, Agren H, Monteleone P, Gasto C, Pitchot W, Rouillon F, Nutt D, Kasper S. The hidden third: improving outcome in treatment resistant depression. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 587–602.
9. Schosser A, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Montgomery S, Kasper S. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 453–68.

O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. Siegfried Kasper
(Editor Psychiatrie),
Ass.-Prof. Dr. Alexandra Schosser-Haupt,
Assoc.-Prof. PD Dr. Rupert Lanzenberger

Die frontotemporale Lobärdegeneration: Ein Syndrom mit variabler klinischer Manifestation

S. Jesse, A. C. Ludolph

Kurzfassung: Die frontotemporalen Lobärdegenerationen (FTD) als dritthäufigste degenerative Demenzform nach der Alzheimer-Demenz und der Lewy-Body-Demenz lassen sich anhand ihres klinischen Profils in 3 Varianten einteilen: (1) Die frontale Verlaufsform (bvFTD) mit im Vordergrund stehender Änderung der Persönlichkeit und des Sozialverhaltens, (2) die semantische Demenz (SD) mit vornehmlich bitemporaler kortikaler Atrophie und korrespondierend defizitärem Wissen über Wortbedeutungen, allgemeines Faktenwissen sowie einer visuell-gnostischen Störung und (3) die progressive nicht-flüssige Aphasie (PNFA) mit einer meist nicht-flüssigen Aphasie und frontal-operkulär betonter zerebraler Atrophie. Die genannten klinischen Symptomatiken der FTD lassen sich mit den üblichen neuropsychologischen Testverfahren zur Erfassung demenzieller Syndrome anfangs nur sehr schwer diagnostizieren, sodass hier quantifizierbare Verhaltens- und Sprachtests eine bessere

Diagnosestellung erlauben. Therapeutisch steht die Psychoedukation Angehöriger sowie in die Pflege involvierter Personen im Vordergrund, eine medikamentöse Therapie beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen.

Schlüsselwörter: frontotemporale Lobärdegeneration mit Verhaltensauffälligkeiten (bvFTD), semantische Demenz (SD), primär-progressive nicht-flüssige Aphasie (PNFA), Diagnose, Therapie

Abstract: Fronto-Temporal Lobar Degenerations: A Syndrome Exhibiting Various Clinical Manifestations. Among dementia syndromes, fronto-temporal lobar degenerations (FTD) represent the third most frequent form of degenerative dementias after Alzheimer's disease and Lewy Body Dementia. According to their clinical presentation, 3 different subgroups of FTDs can be distinguished: (1) the behavioural variant (bvFTD), clinically characterized by changes

in personality and social conduct, (2) semantic dementia (SD) with bi-temporal cortical atrophy and loss of knowledge about semantics, facts, and visual agnosia as well as (3) progressive non-fluent aphasia (PNFA), characterized by non-fluent aphasia and left-side accentuated frontal opercular atrophy. In spite of their categorization into dementia syndromes, routine neuropsychological test batteries covering cognitive decline are not meaningful in early stages of the disease, and are better replaced by test batteries addressing behaviour and language. Concerning therapy, psychoeducation of relatives and caregivers is important while drug treatment remains symptom-oriented. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (4): 170–6.**

Key words: behavioural variant of frontotemporal lobar degeneration (bvFTD), semantic dementia (SD), progressive non-fluent aphasia (PNFA), diagnosis, therapy

■ Einleitung

Die frontotemporalen Lobärdegenerationen (FTD) werden den demenziellen Syndromen zugeordnet und stellen in industrialisierten Ländern nach der Alzheimer-Demenz sowie der Lewy-Body-Demenz die dritthäufigste Demenzform dar. Sie zeichnen sich durch einen relativ frühen Krankheitsbeginn meist zwischen dem 45. und dem 65. Lebensjahr aus [1–3]. Obwohl sie zu den demenziellen Syndromen zählen, lassen sich bemerkenswerterweise kognitive Einschränkungen erst in fortgeschrittenen Stadien nachweisen, diese sind initial nicht führend. Vielmehr stehen Verhaltensänderungen mit oft sozial inadäquatem Inhalt oder Sprachstörungen im Vordergrund. Analog zu anderen demenziellen Syndromen mit unterschiedlichen neuropsychologischen Auffälligkeiten lassen sich auch für die FTD regionale Verteilungsmuster pathoanatomischer Veränderungen nachweisen, welche sich in Atrophien frontotemporaler Strukturen zeigen. Ein Fallbeispiel findet sich im Anhang.

■ Anamnese und klinische Einteilung

Die klassische Einteilung der FTD nach Neary et al. [1], Mesulam et al. [4] und Gorno-Tempini et al. [5] beinhaltet je nach klinischer Prägnanz die 3 Subtypen der frontotemporalen Verlaufsform (FTD), der semantischen Demenz (SD) sowie der primär progressiven nicht-flüssigen Aphasie (PNFA).

Inzwischen haben sich zudem 2 weitere Unterformen etabliert, welche neben der typischen FTD-Komponente entweder extrapyramidale Zeichen im Sinne eines Parkinson-Syndroms aufweisen (FTDP-17) oder mit einer koexistenten Motoneuronerkrankung einhergehen (FTD-MND) [6, 7]. Einen Überblick über die klinische Symptomatik der FTD gibt Tabelle 1.

Frontotemporale Demenz mit primären Verhaltensauffälligkeiten (bvFTD)

Bei dieser Form der FTD fallen die Patienten initial klassischerweise durch Wesensänderungen im Sinne reduzierter sozialer Kompetenz sowie im weiteren Krankheitsverlauf durch repetitive und stereotype Handlungen und Sprechweisen auf, welche zum einen zu einer Einschränkung sequenziell motorischer Handlungen durch Perseverationsneigung, zum anderen zu Echolalien führen können. Hierbei sind sprachliche Aspekte wie Satz-Morphologie, Syntax und Semantik nicht beeinträchtigt, auch Perzeption sowie räumliche und praktische Fertigkeiten bleiben im Krankheitsverlauf im Allgemeinen erhalten, die Sprache kann jedoch monoton und gepresst wirken. Die Gedächtnisfunktionen sind dahingehend eingeschränkt, dass die Ausführung effektiver organisatorischer Handlungen, welche Abstraktions- und Planungsvermögen voraussetzen, eingeschränkt ist.

Klinisch-neurologisch zeigen sich in der Untersuchung gelegentlich Primitivreflexe, wie ein positiver Greifreflex, im weiteren Verlauf der Erkrankung lassen sich möglicherweise extrapyramidale Symptome mit hypokinetisch-rigidem Syndrom nachweisen. Häufig findet sich eine Inkontinenz, in einigen Fällen ergeben sich Hinweise für eine koexistente Affektion des ersten und/oder zweiten Motoneurons.

Eingelangt am 28. März 2011; angenommen nach Revision am 8. Oktober 2011; Pre-Publishing Online am 6. Dezember 2011

Aus der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Sarah Jesse, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Ulm, D-89081 Ulm, Oberer Eselsberg 45; E-Mail: sarah.jesse@uni-ulm.de

Tabelle 1: Darstellung der wichtigsten klinischen Charakteristika der frontotemporalen Lobärdegenerationen mit den Subgruppen bvFTD, SD und PNFA. Nach [5, 8].

bvFTD	SD	PNFA
Dissoziales Verhalten	Inhaltsarme flüssige Spontansprache	Nicht-flüssige Aphasie
Wesensänderung	Verlust des Wissens über Wortbedeutungen	Agrammatismus
Emotionale Indifferenz	Benennstörung für Einzelwörter und Objekte	Sprechapraxie
Affektverflachung	Semantische Paraphasien	Phonematische Paraphasien
Fehlende Krankheitseinsicht	Visuelle Agnosie	Benennstörung bei erhaltenem Verständnis für Einzelwörter und Objekte
Vermehrte Ablenkbarkeit	Prosopagnosie	Stottern
Reduzierte Ausdauer	Objektagnosie	Alexie und Agraphie
Änderung des Essverhaltens	Erhaltene Fähigkeit, Objekte anhand ihrer Gestalt einzuordnen, Zeichnungen zu kopieren	Mutismus in fortgeschrittenen Stadien
Perseveration	Dyslexie	
Stereotypien	Dysgraphie	
Utilisationsverhalten		
Manipulation von Gegenständen		
Sprachantriebsstörung		

bvFTD: „behavioural variant of frontotemporal lobar degeneration“; SD: semantische Demenz; PNFA: progressive nicht-flüssige Aphasie

Neuropathologisch/bildmorphologisch stellen sich eine bilaterale und meist symmetrische, frontotemporale kortikale Atrophie, in einigen Fällen auch eine asymmetrische Verteilung mit Einbeziehung der perisylvischen Furche sowie gelegentlich eine Degeneration striataler Neurone dar. Patienten mit klinisch im Vordergrund stehender Hyperaktivität und Dysinhibition weisen häufig eine Beteiligung des orbito-medialen Frontallappens auf, wohingegen Betroffene mit vornehmlicher Antriebsstörung und Apathie in der Regel atrophe Veränderungen des dorsolateralen frontalen Kortex aufweisen [9].

Frontotemporale Demenz mit assoziierter Motoneuronerkrankung (FTD-MND)

Etwa 5 % der MND-Patienten weisen diese Variante auf, welche mit einem rascheren Krankheitsverlauf im Vergleich zur ALS assoziiert zu sein scheint. Das klinische Krankheitsbild ist mit einem häufigeren Vorkommen psychotischer Symptome wie beispielsweise Halluzinationen besonders in frühen Krankheitsstadien assoziiert, welche im Verlauf abnehmen und von FTD- bzw. MND-typischen Auffälligkeiten abgelöst werden, wobei bei letzteren insbesondere bulbäre Symptome im Vordergrund stehen [10–12].

Im Vergleich zur FTD liegt histopathologisch meist eine geringer ausgeprägte frontale Atrophie vor, welche häufig orbito-mediale sowie anterior-temporale Regionen des Frontallappens betrifft. Des Weiteren stellen sich degenerative Veränderungen des Hypoglossuskerns sowie eine Rarefizierung der Vorderhornzellen intraspinal dar [10]. Typischerweise finden sich Ubiquitin-positive, Tau-negative und TDP43- oder FUS-positive Einschlüsse im frontalen Kortex sowie im Gyrus dentatus [10, 13–15].

Frontotemporale Demenz mit assoziiertem Parkinson-Syndrom (FTDP-17)

Typisch für diesen Subtyp ist eine frühe klinische Manifestation in jungem Patientenalter etwa ab dem 25. Lebensjahr. Es sind sowohl sporadische als auch familiäre Formen beschrie-

ben, wobei letztere eine Penetranz von fast 100 % aufweisen. Klinisch zeigen die Betroffenen exekutive Dysfunktionen sowie Wesens- bzw. Verhaltensänderungen; neben aphasischen Symptomen finden sich zusätzlich Parkinson-typische Beschwerden. Analog zu den übrigen FTD-Unterformen stehen auch hier die kognitiven Einschränkungen nicht im Vordergrund [16]. Neuropathologisch stellen sich frontal und/oder temporal betonte Atrophien in sowohl symmetrischer als auch asymmetrischer Verteilung dar, zudem konnten mittels SPECT-/PET-Untersuchungen Hypoperfusionen im Thalamus sowie den Basalganglien nachgewiesen werden [17]. Als histopathologisches Korrelat finden sich Tau-positive Einschlüsse in Neuronen und Gliazellen, bei den familiären Formen konnten genetische Mutationen im MAPT-Gen [18] sowie im PGRN-Gen [19] nachgewiesen werden. Beide Gene sind auf Chromosom 17 in benachbarter Lage lokalisiert [20].

Semantische Demenz (SD)

Das semantische Gedächtnis umfasst das Sprachverständnis, Benennen von Objekten, das Wissen über Wortbedeutungen, Funktionen und Aussehen von Objekten und das Erkennen von Gegenständen und Personen. Entsprechend stehen bei der semantischen Demenz eine flüssige, aber inhaltsarme Sprache, Wortfindungsstörungen sowie eine Sprachverständnisstörung im Vordergrund [5]. Pathoanatomisch korreliert die klinische Symptomatik mit einer bitemporalen, meist linksseitig betonten Atrophie [21].

Primär progressive nicht-flüssige Aphasie (PNFA)

Korrelierend zur pathoanatomisch nachweisbaren, frontotemporalen lobären Atrophie lassen sich klinisch initial eine isolierte, nicht-flüssige agrammatikalische Aphasie, Sprechapraxie und Benennstörung bei erhaltenem Verständnis für Einzelwörter und Objektbenennung eruieren [5], in geringer Ausprägung können auch Zeichen einer frontalen Beteiligung mit Wesensänderung auftreten, diese stehen jedoch nicht im Vordergrund. Pathoanatomisch lassen sich Atrophien der linksseitigen Inselregion, des Gyrus frontalis inferior sowie des prä- und supplementärmotorischen Kortex erfassen [22, 23].

■ Diagnostik

Zur Erfassung der typischen klinischen Symptome ist bei meist fehlender Krankheitseinsicht der Betroffenen die Anamnese nur sehr eingeschränkt verwertbar, sodass die Fremdanamnese einen wichtigen Stellenwert einnimmt. Folgende Aspekte sollten erfragt werden:

- Alltagsbewältigung für Routine- und anspruchsvolle Aktivitäten
- Hinweise für das Vorliegen von Gefahren im Alltag (z. B. Autofahren und Bedienen von Elektrogeräten)
- Neurologische Symptome wie Gangstörung, eingeschränkte Motorik und Koordination
- Psychovegetative Beschwerden wie Inkontinenz, Schlafstörungen, Änderungen des Essverhaltens, rasche Erschöpfung
- Gedächtnisleistung im Alltag
- Änderung der Sprache
- Psychiatrische Auffälligkeiten wie Wahnsymptome, Affektlabilität oder depressive Verstimmung
- Krankheitsbewusstsein des Patienten
- Wesensänderungen

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung sollte besonders auf zusätzliche extrapyramidale Symptome, Primitivreflexe oder Zeichen einer Beteiligung des ersten und/oder zweiten Motoneurons geachtet werden, um eine mögliche koexistente MND oder ein Parkinson-Syndrom zu erfassen.

Die weitere Diagnosesicherung ist mithilfe der gängigen neuropsychologischen Testverfahren zur Einordnung demenzieller Syndrome nur eingeschränkt möglich, da diese die typischen Verhaltensauffälligkeiten nicht erfassen. Besser geeignet sind quantifizierbare Verhaltenstests zur Prüfung der kognitiven Flexibilität sowie der Exekutivfunktionen (Wisconsin Card Sorting Test, TAP-Reaktionstest sowie Motoriktests wie der Lurija-Test) [24–26] mit Erfassung folgender Teilbereiche:

- Störungen exekutiver Leistungen mit Einschränkung von Wortflüssigkeit und Sprachtempo
- Fehlendes Vermögen der Interferenzunterdrückung
- Einschränkungen von im verzögerten Intervall zu wiederholenden Begriffen, welche vorgegeben wurden
- Defizite des planenden, analytischen und zielgerichteten Denkens

Eine ergänzende Labordiagnostik sollte zum Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen erfolgen und folgende Parameter enthalten:

- Basisprogramm, bestehend aus: Blutbild, CRP oder Blutsenkung, TSH, Transaminasen, CK und Kreatinin
- Ergänzend bei begründetem Verdacht: Vitaminstatus (Transketolase, TPP-Effekt und Methylmalonsäure), Lues-Suchttest, Differenzialblutbild, HIV- und Borrelien-Serologie, Kalzium und Phosphat, ein immunologisches Screening einschließlich Schilddrüsen-Antikörpern, Drogen-Screening, HbA_{1c}, Kupfer-Clearance im 24-Stunden-Urin sowie Hormonspiegel (Kortisol, Parathormon)

Eine zerebrale Bildgebung erfolgt im Rahmen der Ausschlussdiagnostik mit Nachweis einer frontal, frontal-operkulären

und/oder temporal-anterior, mediobasal oder polar gelegenen, gegebenenfalls auch inneren Atrophie mit Beteiligung des Marklagers. SPECT/FDG-PET-Untersuchungen sollten klinisch nicht eindeutigen Fällen vorbehalten sein, typischerweise lässt sich mit diesen Techniken eine Hypoperfusion bzw. ein Hypometabolismus frontal, frontotemporal oder temporal [27] nachweisen.

Bei bestimmten Fragestellungen (z. B. differenzialdiagnostische Abgrenzung einer FTD vs. Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung) ist die Durchführung eines EEG oder einer Lumbalpunktion (Bestimmung der Demenzmarker Tau-Protein und Amyloid- β als Hinweis auf das Vorliegen einer differenzialdiagnostisch infrage kommenden Alzheimer-Demenz) hilfreich. Bei positiver Familienanamnese kann eine genetische Untersuchung (Progranulin, Tau, evtl. TDP43) erfolgen.

■ Differenzialdiagnosen

Abgesehen von einer erhöhten *a-priori*-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer FTD je niedriger das Erkrankungsalter des Patienten ist, sind nach Levy et al. die Kardinalsymptome Euphorie, Disinhibition, Apathie und repetitives zwanghaftes Verhalten die besten klinischen Merkmale einer FTD, um diese von einer AD zu differenzieren [28]. Zudem stehen bei Patienten mit vorliegender AD bei insgesamt gut erhaltener Persönlichkeit mnestische Symptome, visuell-räumliche Defizite sowie Benenn- und Wortfindungsstörungen initial im Vordergrund. Bildgebend lassen sich eine temporo-parietale Atrophie/Hypoperfusion bzw. ein Hypometabolismus mit früher Dilatation der Seitenventrikel-Unterhörner durch Atrophie der Hippokampi nachweisen.

Eine Abgrenzung der FTD gegenüber einer vaskulären Demenz (VD) kann in Fällen mit starker frontaler Marklager-schädigung schwierig sein. Hierbei weisen die Patienten neben einer meist längjährig bestehenden arterieller Hypertonie häufig auch weitere klinische Symptome wie Gangstörung, Inkontinenz, unsystematischen Schwindel und rezidivierende Stürze auf. Insgesamt imponiert die VD langsam, zum Teil auch stufenweise progredient, und kann bei lakunären Infarkten mit einer apoplektiformen Verschlechterung einhergehen. Neuropsychologisch weisen die Patienten eine psychomotorische Verlangsamung und Auffassungsstörung auf, Teilbereiche des Wiedererkennens von Gedächtnisinhalten, der Raumorientierung, des Uhrenlesens sowie der Sprache sind erhalten.

Eine wichtige Differenzialdiagnose stellt ein depressives Syndrom dar, wobei hier die subjektive kognitive Einschränkung meist relativ akut auftritt und in ihrer Ausprägung von den Betroffenen mit fluktuierender Symptomatik beschrieben wird. Die Patienten weisen häufig somatische Beschwerden, wie etwa Schlafstörungen, auf und geben häufig Ängste, Gedankenkreisen und Konzentrationsstörungen an. Insgesamt besteht im Gegensatz zur FTD die Tendenz zur Aggravation der Beschwerden, bei Wahnsymptomen imponieren diese meist synthym. Neuropsychologisch lassen sich oft keine Auffälligkeiten der kognitiven Funktionen, der visuell-räumlichen Gnosis und der Orientierung nachweisen. In den meisten Fällen ist durch eine antidepressive Medikation oder Schlafentzug eine Besserung der Symptomatik zu erreichen.

Tabelle 2: Genmutationen und phänotypische Charakteristika der FTD.

Lokus	Name des Gens	Pathologie
17q21.32	MAPT (Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau)	FTD mit Tau-positiven Einschlüssen
17q21.32	PRN (Progranulin)	FTD mit Ubiquitin-/TDP-43 positiven Einschlüssen
9p13.3	VCP („valosin-containing protein“)	FTD, IBM, M. Paget mit Ubiquitin-/TDP-43 positiven Einschlüssen
3p11.2	CHMP2B („charged multivesicular body protein 2B“)	FTD mit Ubiquitin und TDP-43 negativen Einschlüssen

■ Neuropathologie/Pathophysiologie/Genetik

Immunhistochemische Färbungen gegen Tau, FUS, TDP-43 oder Ubiquitin lassen eine histochemische Einteilung der frontalen Lobärdegenerationen zu (Tab. 2), welche in die 2 Hauptgruppen der FTD mit Tau-positiven Einschlüssen (FTD-Tau) sowie der FTD mit Ubiquitin-positiven, Tau-negativen Einschlüssen (FTD-U) eingeteilt werden können, letztere häufig koexistent mit einer Motoneuronenerkrankung (FTD-U-MND). Bei Tau-Protein-Negativität lässt sich in den Einschlüssen TAR-DNA-bindendes Protein 43 (TDP-43) detektieren, welches unter physiologischen Bedingungen an der Transkription beteiligt ist (FTD-TDP). Dieses Protein stellt zudem die Hauptkomponente der Ubiquitin-immunoreaktiven Einschlüsse der sporadischen und familiären FTD-U sowohl mit als auch ohne MND und die sporadische ALS dar [7, 29, 30]. Pathobiochemisch lässt sich ein abnorm phosphoryliertes, ubiquitiniertes und C-terminal-fragmentiertes TDP-43 nachweisen, welches in zytoplasmatisch gelegenen Einschlüssen des Hippokampus, Neokortex und Myelons detektiert werden kann [31]. Intrazelluläre Einschlüsse hingegen finden sich bevorzugt bei familiären Fällen der FTD-U, besonders bei Mutationen im Progranulin-Gen auf Chromosom 17, wobei TDP-43 in diesen Fällen hyperphosphoryliert und trunkiert ist, dabei jedoch nicht nur in der weißen sondern auch grauen Substanz detektiert werden kann; neuropathologisch finden sich Ubiquitin-positive Einschlüsse, jedoch kein Tau-Protein [19].

Etwa 5–20 % der FTD-U sind TDP-43-negativ [32], die intra-zytoplasmatischen Einschlüsse weisen hier das Protein FUS („fused in sarcoma“) auf (FTD-FUS) [33, 34], ein DNA/RNA-bindendes Protein. Das klinische Erscheinungsbild zeichnet sich durch einen frühen Symptombeginn mit einem mittleren Alter von etwa 38 Jahren, schweren Verhaltensauffälligkeiten sowie einer gelegentlich MR-tomographisch nachweisbaren Atrophie des Nucleus caudatus aus [34].

Weitere seltene, autosomal dominant vererbte Mutationen betreffen das Gen des „valosin-containing protein“ (VCP), welches sich klinisch abseits einer FTD mit einer koinzidenten Einschlusskörper-Myopathie (IBM) oder einem M. Paget manifestieren kann [35]. VCP stellt ein wichtiges Chaperon-Molekül bei der Proteindegradierung, dem programmierten Zelltod und der Funktion des Ubiquitin-Proteasom-Komplexes dar.

Der Genlocus des CHMP2B („charged multivesicular body protein 2B“), welches als Bestandteil des endosomal sekretorischen Komplexes fungiert, wurde bei FLTD-Patienten als Mutation detektiert. Diese Variante wird zu den Ubiquitinopathien, jedoch nicht zu den Tauopathien gezählt. Bezüglich

einer FTD mit assoziierter MND konnten außer Mutationen im MAPT- (Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau-) und PGRN- (Progranulin-) Gen auch Mutationen auf Chromosom 9p bei einer familiären FTD-MND detektiert werden. Hier spielt das intraflagellare Transportprotein (IFT) 74 eine Rolle, welches für den vesikulären Transport zwischen Nukleus und Dendriten entlang des Axons mitverantwortlich ist [36].

■ Therapie

Im Gegensatz zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit demenziellem Syndrom, bei welchen eine medikamentöse Behandlung eine Rolle spielt, stellt die Psychoedukation als therapeutische Maßnahme bei den FTD im Vordergrund und beinhaltet insbesondere die Aufklärung, Anleitung sowie Beratung der Angehörigen und des zuständigen Pflegepersonals über die Erkrankung selbst sowie die damit verknüpften therapeutischen und sozialen Konsequenzen. Entsprechende Studien zur Alzheimer-Demenz belegen dabei einen positiven Effekt der Aufklärungsarbeit in Hinblick auf die Angehörigenbelastung, welche konsekutiv mit einer reduzierten Pflegeheimweisung einhergeht [37]. Zudem sollten die Inanspruchnahme von Schulungsprogrammen bezüglich des Umgangs mit den Patienten und Wege zur Verhaltensbeeinflussung durch Prävention oder Vermeidung von Stimuli aufgezeigt werden; hierbei entscheidend ist ein vorwurfsfreier und respektvoller Umgang mit den Betroffenen. Des Weiteren sollte auf entlastende Dienste, wie etwa Tagespflege oder Betreuungsgruppen, Anpassung des Wohnraums sowie technische Hilfsmittel verwiesen werden.

Bei häufig fehlender Krankheitseinsicht der Patienten sollten frühzeitig eine mögliche Geschäftsunfähigkeit (hiervon ausgenommen sind die häufige SD und die PNFA) sowie die damit einhergehende Verantwortung der Angehörigen thematisiert und Problemsituationen wie Autofahren, Betreuung Abhängiger (insbesondere Kinder) oder Übernahme beruflicher wie privater Verantwortung für die eigene Person und andere gesondert angesprochen werden. Hierbei sind häufig die Aufklärung über eine Patientenverfügung und eventuell die Einleitung von Betreuungsmaßnahmen hilfreich, um die nicht-krankheitseinsichtigen und unkritischen Patienten vor Fehlhandlungen und deren Konsequenzen zu bewahren.

Eine medikamentös orientierte Therapie steht bei der FTD im Gegensatz zur AD im Hintergrund, es existieren aktuell keine auf klinischen Studien basierten oder zugelassenen Optionen zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs [38]. Somit beschränkt sich die Pharmakotherapie lediglich auf eine symptomatische Therapie der vorherrschenden Beschwerden. Klassische Acetylcholinesterasehemmer finden bei fehlendem cholinergem Defizit keine Verwendung [39–41], Studien

zu dem nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten Memantine zeigen keinen einheitlich positiven Effekt [42–44]. Bei nachweislich serotonerger Mangel [45] weisen Studien zu Fluoxetine [46], Fluvoxamin [47], Sertralin [48, 49] sowie Trazodon [50] mögliche positive Effekte auf Verhaltensauffälligkeiten (insbesondere Depression, Zwänge, Stereotypien, Disinhibition sowie Änderungen des Essverhaltens) auf, sind jedoch mit kleinen Fallzahlen durchgeführt sowie meist nicht placebokontrolliert. Für Patienten mit Verhaltensauffälligkeiten, die nicht auf die klassischen SSRI und SNRI ansprechen, ist die Verordnung von atypischen Neuroleptika eine Alternative, hierzu existieren wenige Studien mit geringer Fallzahl zu Olanzapin [51], Risperidon [52] und Aripiprazol [53]. Dabei ist eine oft vorzunehmende Dosisanpassung/-erniedrigung bei verlängerter Halbwertszeit und erhöhtem Kumulationsrisiko des Pharmakons zu berücksichtigen. Zudem kann eine Medikation mit letztgenannten Medikamenten mit einer erhöhten Mortalität [54–59] sowie mit extrapyramidalen Nebenwirkungen [60] verbunden sein.

Zur Behandlung von Schlafstörungen, welche nicht nur Insomnien sondern auch eine Umkehr des Schlaf-/Wachrhythmus beinhalten, sollten zunächst konservative Methoden wie verbesserte Schlafhygiene (Lichtexposition und körperliche Aktivität) und erst sekundär Medikamente verwendet werden, wobei es laut den S3-Leitlinien für Demenzerkrankungen keine Empfehlung für den Einsatz von Melatonin oder anderen pharmakologischen Ansätzen gibt [26].

Relevanz für die Praxis

Die frontotemporalen Lobärdegenerationen sind klinisch-neuropsychologisch heterogen und stellen nach der Alzheimer- sowie der Lewy-Body-Demenz die dritthäufigste degenerative Demenzform dar, wobei die FTD in initialen Stadien oft unterdiagnostiziert sind. Charakteristisch sind im frühen Krankheitsverlauf Wesens- oder Sprachveränderungen, kognitive Defizite werden trotz Zuordnung zu den demenziellen Syndromen erst in fortgeschrittenen Stadien manifest. Wegweisende, zur Diagnose führende Eigenschaften sind in Tabelle 1 dargestellt. Therapeutisch stehen insbesondere die Psychoedukation und Hilfestellung für die Angehörigen im Vordergrund, eine Pharmakotherapie erfolgt zur symptomatischen Behandlung alltagsrelevanter Beschwerden.

Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Neary D, Snowden J. Fronto-temporal dementia: nosology, neuropsychology, and neuropathology. *Brain Cogn* 1996; 31: 176–87.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–54.
- Snowden JS, Neary D, Mann DM. Fronto-temporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 140–3.
- Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49: 425–32.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–14.
- Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 602–11.
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314: 130–3.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–54.
- Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, et al. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain* 2005; 128: 2612–25.
- Bak TH. Motor neuron disease and frontotemporal dementia: One, two, or three diseases? *Ann Indian Acad Neurol* 2010; 13: S81–S88.
- Brion S, Psimaras A, Chevalier JF, et al. [Association of Pick's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Pathological study of one case and review of the literature (author's transl)]. *Encephale* 1980; 6: 259–66.
- Meyer A. About a disease resembling amyotrophic lateral sclerosis with psychological disturbances. *Zeitschr gesamte Neurologie Psychiatrie* 1929; 121: 107–38.
- Yan Y, Deng HX, Siddique N, et al. Frame-shift and novel mutations in FUS in familial amyotrophic lateral sclerosis and ALS/dementia. *Neurology* 2010; 75: 807–14.
- Sun Z, Diaz Z, Fang X, et al. Molecular determinants and genetic modifiers of aggregation and toxicity for the ALS disease protein FUS/TLS. *PLoS Biol* 2011; 9: e1000614.
- Geser F, O'Dwyer L, Hardiman O, et al. On the development of markers for pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis with and without dementia. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 649–62.
- Kertesz A, Davidson W, McCabe P, et al. Primary progressive aphasia: diagnosis, varieties, evolution. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 710–9.
- Rossor MN, Revesz T, Lantos PL, et al. Semantic dementia with ubiquitin-positive tau-negative inclusion bodies. *Brain* 2000; 123: 267–76.
- Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393: 702–5.
- Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006; 442: 916–9.
- Rosenberg RN. Progranulin and tau gene mutations both as cause for dementia: 17q21 finally defined. *Arch Neurol* 2007; 64: 18–9.
- Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, et al. Patterns of cerebral atrophy in primary progressive aphasia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 89–97.
- Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55: 335–46.
- Josephs KA, Duffy JR, Strand EA. Clinico-pathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006; 129: 1385–98.
- Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal Behavioural Inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 29–36.
- Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, et al. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 460–8.
- Deuschl G, Maier W. Leitlinien der DGN – S3-Leitlinie Demenzen. 2009. <http://www.dgn.org/inhalte-kapitel/1192-leitlinien-der-dgn-s3-leitlinie-demenzen.html> [gesehen 22.11.2011].
- Diehl J, Grimmer T, Drzezga A, et al. Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 1051–6.
- Levy ML, Miller BL, Cummings JL, et al. Alzheimer disease and frontotemporal dementias: behavioral distinctions. *Arch Neurol* 1996; 53: 687–90.
- Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 602–11.
- Davidson Y, Kelley T, Mackenzie IR, et al. Ubiquitinated pathological lesions in frontotemporal lobar degeneration contain the TAR DNA-binding protein, TDP-43. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 521–33.
- Kwong LK, Neumann M, Sampathu DM, et al. TDP-43 proteinopathy: The neuropathology underlying major forms of sporadic and hereditary frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 63–70.
- Mackenzie IR, Foti D, Woulfe J, et al. Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. *Brain* 2008; 131: 1282–93.
- Lagier-Tourenne C, Cleveland DW. Rethinking ALS: the FUS about TDP-43. *Cell* 2009; 136: 1001–4.
- Neumann M, Rademakers R, Roeber S, et al. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain* 2009; 132: 2922–31.
- Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004; 36: 377–81.
- Morita M, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66: 839–44.
- Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, et al. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 1592–9.
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4., überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2008.
- Hansen LA, Deteresa R, Tobias H. Neocortical morphometry and cholinergic neurochemistry in Pick's disease. *Am J Pathol* 1988; 131: 507–18.
- Meier-Ruge W, Iwagoff P, Reichle K. Neurochemical enzyme changes in Alzheimer's and Pick's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 1984; 3: 161–5.
- Yates CM, Simpson J, Maloney AFJ. Neurochemical observations in a case of Pick's disease. *Neurol Sci* 1980; 48: 257–63.
- Boxer AL, Lipton AM, Womack K, et al. An open label study of memantine in three sub-types of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 211–7.
- Diehl-Schmid J, Förstl H, Pernecky R, et al. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 754–9.
- Swanberg MM. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 164–6.
- Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *J Neurology* 2006; 66: 17–22.
- Swartz JR, Miller BL, Lesser IM. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 212–6. Erratum in: *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 275.
- Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar

degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 117–21.

48. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172: 400–8.

49. Moretti R, Torre P, Antonello RM. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol* 2003; 49: 13–9.

50. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C. Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 355–9.

51. Moretti R, Torre P, Antonello RM. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2003; 18: 205–14.

52. Curtis RC, Resch DS. Case of Pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 384–5.

53. Fellgiebel A, Muller MJ, Hiemke C. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 123–6.

54. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 151–7.

55. Gill SS, Seitz DP. Association of antipsychotics with mortality among elderly patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 983–4.

56. Layton D, Harris S, Wilton LV. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 473–82.

57. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191–210.

58. Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167: 1269–70.

59. Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004; 170: 1395.

60. Pijnenburg YAL, Sampson EL, Harvey RJ, et al. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 67–72.

Professor Dr. Albert C. Ludolph

Geboren 1953. 1979–1984 Assistenzarzt an der Klinik für Neurologie und Psychiatrie, Universität Münster. 1984–1985 Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft am Institute of Neurotoxicology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York. 1987 Habilitation und C2-Professur an der Universität Münster. 1993–1996 C3-Professur für Neurologie und stellvertretender Abteilungsleiter an der Abteilung für Neurologie, Humboldt-Universität Berlin. 1996 C4-Professur für Neurologie, Abteilung für Neurologie, Universität Ulm.



Wissenschaftliche Schwerpunkte: Klinische Studien zu neurodegenerativen Erkrankungen, präklinische Forschung zu neurodegenerativen Erkrankungen, Genetik und Pathogenese von ALS/MND, Neurotoxikologie (Metabolismus, Pharmakologie).

■ Anhang: Fallbeispiel

Anamnese

Ein 62-jähriger Patient stellte sich in Begleitung seiner Ehefrau in unserer Gedächtnisambulanz vor. Dabei wird die Exploration zum einen aufgrund sprachlicher Barrieren primär als Fremdanamnese erhoben, zum anderen gibt der Patient auf Nachfrage an, vollständig gesund zu sein und keinerlei Probleme zu haben. Er sei nur auf Drängen der Angehörigen vorstellig geworden. Die Ehefrau berichtet über eine langsam progrediente Wesensänderung über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren mit initial verbaler, inzwischen auch körperlicher Aggressivität und Feindseligkeit gegenüber nahestehenden Personen sowie schnell aufbrausendem Verhalten und Missgestimmtheit, insbesondere bei Meinungsverschiedenheiten. Daneben seien auch ein sozialer Rückzug, eine gewisse Gleichgültigkeit sowie Interessenverlust aufgefallen. Besorgniserregend sei das verschwenderische Verhalten des Patienten, welcher gerne Geschenke mache und Käufe tätige, für welche keine finanziellen Mittel zur Verfügung stünden. Auf Nachfrage wird über einen verstärkten Alkoholkonsum bei früher nur gelegentlichem Konsum von Alkoholika berichtet, eine Einnahme von Drogen oder das Vorliegen einer Spielsucht wird verneint.

Eigenanamnese

Bezüglich der Eigenanamnese lassen sich an kardiovaskulären Risikofaktoren eine arterielle Hypertonie sowie ein nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 und ein Nikotinabusus eruieren. Psychiatrische Vorerkrankungen lassen sich nicht erheben.

Familienanamnese

Die Familienanamnese gibt Hinweise auf ein demenzielles Syndrom der Mutter des Patienten in höherem Lebensalter,

Tabelle 3: Eingenommene Medikamente zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung.

Rosiglitazon/Metformin 2 mg/1000 mg	1	0	0	0
Venlafaxin 75 mg	1	0	1	0
Escitalopram 20 mg	1	0	0	0
Clonazepam 0,5 mg	0	0	0	3
Lisinopril/Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg	1	0	0	0
Amlodipin 10 mg	1	0	0	0

wobei dieses nicht näher eingeordnet oder therapiert wurde. Auf Nachfrage nach vorliegenden Symptomen der Mutter wird über eine Wesensänderung mit Antriebsarmut und sozialem Rückzug berichtet.

Soziale Anamnese

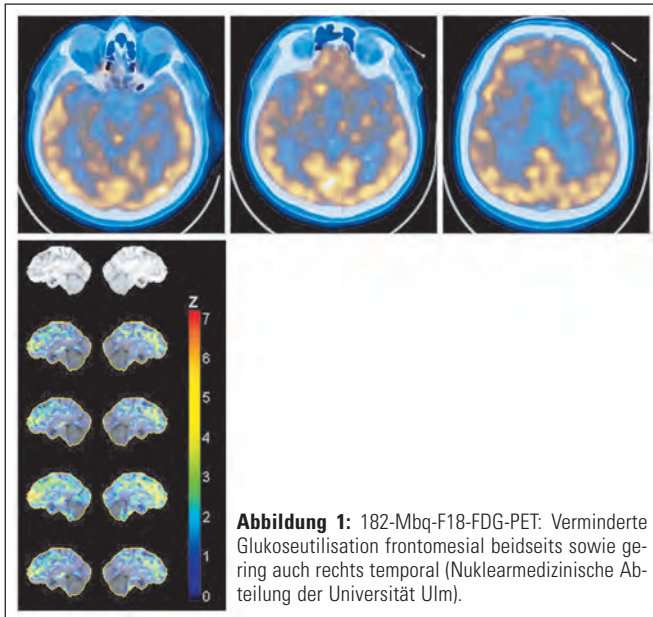
Der Patient ist verheiratet und hat 3 Kinder. Eine berufliche Ausbildung erfolgte zum Schweißer, diese Tätigkeit wurde bis vor kurzem ausgeübt, jedoch habe das sozial inkompetente Verhalten des Patienten zur Kündigung und aktuellen Arbeitslosigkeit geführt.

Medikamenteneinnahme

Siehe Tabelle 3.

Neurologische/neuropsychologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung sowie die neuropsychologische Untersuchung (letztere aufgrund der sprachlichen Barriere mit Übersetzungshilfe der Ehefrau durchgeführt), beinhalten die klassischen Testverfahren zur Erfassung eines demenziellen Syndroms mit MMST, Buchstabieren, Orientierung, Buschke Memory Impairment Screen, Wisconsin Card-Sorting Test (WCST), Beck's Depression Inventory, Boston-Naming Test, Uhrentest nach Shulman, Wortflüssigkeit,



Münchener verbaler Gedächtnistest, Trail-Making Test, Wechsler Memory Figurenabzeichnen, ADAS-cog und Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Gonogo sind unauffällig.

Laborchemische Untersuchung

Erhöhung des HbA_{1c} auf 7,8 % (4,0–6,0 %), des Homocysteins auf 15,8 µmol/l (5,0–12,0 µmol/l), leichte Erhöhung des Gesamtcholesterins auf 5,5 mmol/l (< 5,0 mmol/l), der Triglyzeride auf 2,6 mmol/l (< 1,6 mmol/l) sowie des LDL auf 3,3 mmol/l (< 3,0 mmol/l). Die Werte für BB, Gerinnung, Elektrolyte, Nierenretentions- und Leberparameter, Zink, Kupfer, Eisen, Hormonstatus, Vitaminscreening und Schilddrüsenparameter waren im Normbereich.

Lumbalpunktion

Die Routineparameter Zellzahl, Laktat, Gesamteiweiß, Albuminquotient und oligoklonale Banden sind unauffällig. Das

Tau-Protein ist mit 396 pg/ml (< 300 pg/ml) leicht erhöht, Amyloid β 1-42 befindet sich mit 1159 pg/ml (> 550 pg/ml) im Normbereich.

Eine extern durchgeführte zerebrale MRT-Untersuchung weist eine frontallappenbetonte kortikale Atrophie auf. Darüber hinaus stellen sich vereinzelte unspezifische Marklagerläsionen sowie eine kleine lakunäre Läsion pontin dar.

182-Mbq-F18-Fluor-Deoxyglukose- (FDG-) PET-Untersuchung

Hier stellt sich ein verminderter Glukoseverbrauch frontomesial beidseits sowie gering auch temporal rechts bei ansonsten unauffälliger Glukoseutilisation dar (Abb. 1).

Beurteilung

Anhand der Anamnese und erhobenen Befunde ordneten wir die Symptomatik des Patienten mit Wesensänderung, verbaler/körperlicher Aggressivität, fehlender Impulskontrolle, gleichzeitig vorliegender Antriebsstörung, unauffälliger kognitiver Leistungsfähigkeit und frontaler Atrophie/verminderter Glukoseutilisation in der bildgebenden Diagnostik im Rahmen einer frontotemporalen Lobärdegeneration ein. Therapeutisch medikamentös war die Negativsymptomatik (sozialer Rückzug/Interesselosigkeit) bereits von Seiten des Hausarztes mittels Escitalopram und Venlafaxin zufriedenstellend gebessert, für oben genannte Positivsymptomatik, welche vor allem für die nahestehenden Familienmitglieder sehr belastend war, wurde eine Ein- und Aufdosierung des atypischen Neuroleptikums Quetiapin bei gleichzeitigem Ausschleichen von Clonazepam besprochen. Darüber hinaus wurden sowohl Patient als auch Angehörige mit einer Einschränkung der Fahrtauglichkeit konfrontiert und ausführlich aufgeklärt sowie eine medizinisch-psychologische Untersuchung bei der TÜV-Prüfstelle empfohlen. Bei sicherlich vorliegender eingeschränkter Geschäftsfähigkeit des Patienten wurde zudem auf die frühzeitige Initiierung einer Betreuungsvollmacht hingewiesen.

Der Wert von Proliferationsmarkern bei der Behandlung von Hypophysenadenomen

G. Widhalm, S. Wolfsberger, E. Knosp

Kurzfassung: In der vorliegenden Publikation wird der Stellenwert von Proliferationsmarkern bei Hypophysenadenomen analysiert. Es wurden zahlreiche Proliferationsmarker untersucht, als wichtigster hat sich dabei Ki-67 bzw. MIB-1 in der klinischen Routine bei Hirntumoren und im Speziellen bei Hypophysenadenomen als Goldstandard etabliert. Bei Hypophysenadenomen besteht eine signifikante Korrelation des Ki-67/MIB-1 mit der Wachstumsrate, der Invasivität und des Auftretens eines postoperativen Rezidivs bzw. der Progression eines bekannten Resttumors. Der Proliferationsindex mittels Ki-67/MIB-1 stellt somit einen wichtigen Zusatzpara-

meter beim postoperativen Patientenmanagement von Hypophysenadenomen dar.

Schlüsselwörter: Hypophysenadenom, Proliferationsmarker, Ki-67, MIB-1, postoperatives Patientenmanagement

Abstract: Value of Proliferation Markers in the Treatment of Pituitary Adenomas. This paper analyses the value of proliferation markers in pituitary adenomas. Several proliferation markers have been assessed and Ki-67/MIB-1 has turned out to be the most important marker in clinical routine for brain tumors and the gold

standard of proliferation markers in pituitary adenomas. In pituitary adenomas, Ki-67/MIB-1 has shown a significant correlation with growth rate, invasiveness, and the occurrence of either a recurrent adenoma or progression of a known residual adenoma. The proliferation index assessed by Ki-67/MIB-1 is therefore an important additional parameter in the postoperative management of patients with pituitary adenomas. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (4): 177–81.**

Key words: pituitary adenomas, proliferation index, Ki-67, MIB-1, postoperative patient management

■ Einleitung

Hypophysenadenome stellen die häufigsten Tumoren der Sellaregion dar und machen 10–15 % aller intrakraniellen Neoplasien aus [1]. Sie werden anhand der endokrinologischen Aktivität bzw. des Färbeverhaltens in der Immunhistologie eingeteilt. Die gängige immunhistologische Klassifizierung der WHO geht auf die Arbeiten von Kovacs zurück [2, 3]. Aufgrund der neuen histologischen Erkenntnisse sowie der zunehmenden Erfahrung wurde eine präzisere Beurteilung der Dignität von Tumoren möglich. Vor knapp 30 Jahren gelang durch die Entwicklung von Proliferationsmarkern eine entscheidende Verbesserung in der Beurteilung der Wachstumsrate von Tumoren. In den Einsatz von Proliferationsmarkern wurde speziell bei Hypophysenadenomen große Hoffnungen gesetzt.

Nach Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Ki-67 im Jahre 1983 wurde diese Technologie früh auch von uns bei Hypophysenadenomen eingesetzt [4, 5]. Das erklärte Ziel in der Behandlung von Hypophysenadenomen ist, die Endokrinopathie zu heilen, neurologische Defizite wie z. B. Sehstörungen zu beheben und die Funktion der Normaldrüse zu normalisieren, falls diese gestört ist. Dieses Ziel kann medikamentös, chirurgisch oder radiochirurgisch erreicht werden, gelegentlich ist eine Kombination der Methoden notwendig.

Ein wesentlicher Faktor in Bezug auf postoperative Remissionsraten ist die Größe des Adenoms, sodass eine Unterscheidung zwischen Mikroadenomen (≤ 1 cm) und Makroadenomen (> 1 cm) üblich ist. Ein weiterer entscheidender

Faktor bezüglich der Remissionsraten ist der Umstand, ob das Hypophysenadenom invasiv wächst oder nicht. Studien konnten eine Korrelation zwischen Invasivität und Tumorgroße nachweisen [6, 7]. Eine Infiltration des Sinus cavernosus ist aufgrund der Nahebeziehung zur Arteria carotis interna ein weiterer wesentlicher Faktor für inkomplette Tumoresektionen.

Durch eine endoskopisch-transsphenoidale Operation hat sich die Beurteilbarkeit der Sella und vor allem des parasellären Raumes wesentlich verbessert (Abb. 1). Daraus resultieren bessere Ergebnisse bei geringeren Komplikationsraten.

Rezidivraten bzw. Resttumor nach transsphenoidaler Operation werden in Abhängigkeit von der Tumorgroße und des Tumorwachstums mit 12–41 % angegeben [8, 9].

■ Problematik der Hypophysenadenome

Invasivität

Hypophysenadenome können sowohl makroskopisch als auch histologisch in paraselläre Gewebestrukturen (Dura mater, Sinus cavernosus, Knochen) invasiv einwachsen, wodurch die vollständige Entfernung des Adenoms erschwert bzw. unmöglich wird. Eine intraoperative makroskopische Invasivität in den Sinus cavernosus wurde in der Literatur in 10 % [10] und in die Dura mater bzw. den Knochen in 35 % [11] der Fälle beschrieben. Die histologische Invasivität wurde in 46–85 % der Adenome beobachtet [12, 13]. In eigenen Untersuchungen war die histologische Invasivität in 66 % der Fälle vorhanden [5]. Von erfahrenen Chirurgen wurde eine intraoperative Invasivität bei 39 % der Patienten detektiert [7].

Wachstumsrate

Das Wachstum von Hypophysenadenomen ist sehr unterschiedlich: Es werden Adenome beobachtet, die über einen langen Zeitraum stabil bleiben bzw. nur langsam wachsen, andere Adenome zeigen hingegen eine extrem rasche Wachstumstendenz.

Eingelangt am 29. Februar 2012; angenommen nach Revision am 30. März 2012; Pre-Publishing Online am 19. Juni 2012

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Georg Widhalm, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: georg.widhalm@meduniwien.ac.at

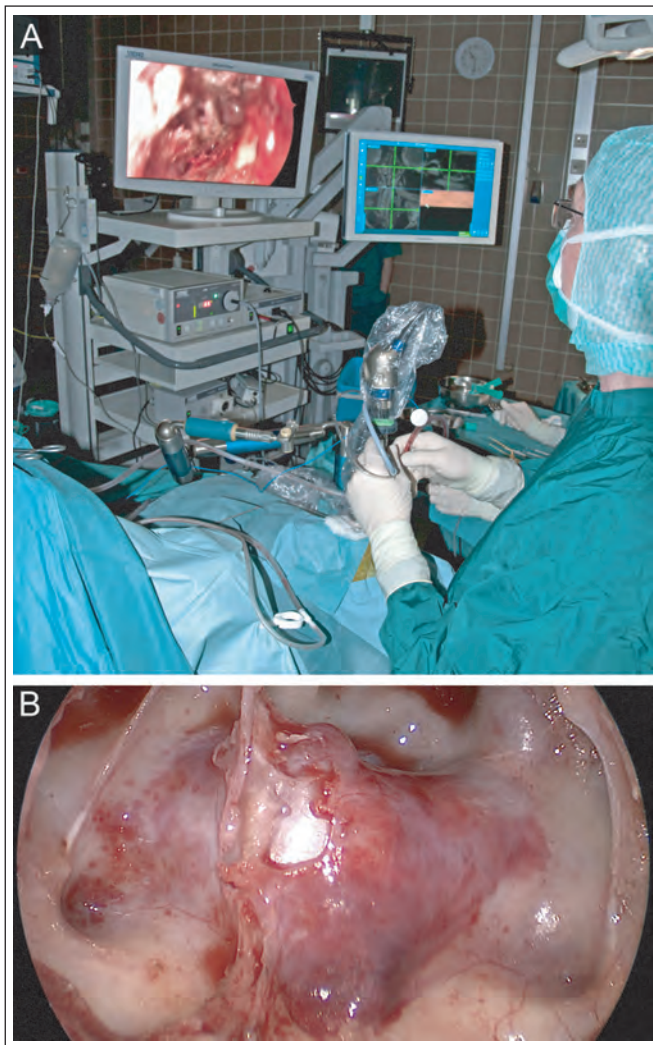


Abbildung 1: (A) Einsatz der endoskopisch-transsphenoidalen Operationstechnik bei Hypophysenadenomen. (B) Durch die endoskopische Technik wird die Beurteilbarkeit der Sella und vor allem des parasellären Raumes deutlich verbessert.

Auftreten von Rezidiven bzw. Progression eines postoperativen Resttumors

Trotz kompletter Entfernung des Adenoms können Rezidive im postoperativen Follow-up auftreten. Zusätzlich kann ein inkomplett entfernter Tumor eine Progression zeigen.

Prognostische Parameter zur Abschätzung der Invasivität und der Wachstumsrate von Hypophysenadenomen sowie des Auftretens von Rezidiven bzw. der Progression eines bekannten Resttumors sind somit von großer Bedeutung für die Planung des postoperativen Managements.

■ Proliferationsindex mittels Ki-67/MIB-1

Das im Zellkern lokalisierte Ki-67-Antigen ist ein Nicht-Histon-Protein, das nur in proliferierenden Zellen, jedoch nicht in ruhenden Zellen exprimiert wird: Detaillierte Zellzyklusanalysen zeigten eine Ki-67-Antigenexpression ausschließlich in der G1-, S-, G2-Phase und Mitose, jedoch nicht in der G0-Phase [14].

Gerdes et al. konnten 1983 einen Ki-67-Antikörper identifizieren, der direkt gegen das Ki-67-Antigen gerichtet ist. Dabei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper der

IgG1-Subklasse, der jedoch nur für Gefrierschnitte und Smear-Präparationen verwendet werden kann [4].

Gerdes et al. entwickelten 1992 den MIB-1-Antikörper, der auch bei der routinemäßig durchgeführten Paraffinfixierung angewendet werden kann [15].

Der MIB-1-Antikörper wird heutzutage routinemäßig zur Beurteilung der Proliferationsrate von verschiedenen Tumor-entitäten verwendet. Bereits 1987 konnten Landolt et al. eine Immunreaktivität des Ki-67-Antikörpers erstmals in Hypophysenadenomen nachweisen [16]. Auch an unserer Klinik wurde der Stellenwert des Ki-67-Antikörpers bei Hypophysenadenomen frühzeitig analysiert [5].

Homogene Verteilung des Ki-67-Proliferationsindex bei Hypophysenadenomen

Anhand der histologischen Analyse von mehreren Tumorproben aus demselben Hypophysenadenom konnte 2004 durch Wolfsberger et al. gezeigt werden, dass der Ki-67-Proliferationsindex intratumoral homogen verteilt ist [17]. Somit ist eine einzelne Tumorprobe repräsentativ für den Proliferationsindex des gesamten Adenoms.

Korrelation des Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 bei Hypophysenadenomen mit klinischen Parametern

Der Proliferationsindex bei Hypophysenadenomen wurde mittlerweile in zahlreichen Studien untersucht und mit verschiedenen klinischen Parametern korreliert.

Geschlecht

Es konnte nachgewiesen werden, dass der Proliferationsindex geschlechtspezifische Unterschiede aufweist: Das weibliche im Vergleich zum männlichen Geschlecht zeigt einen signifikant höheren MIB-1-Proliferationsindex [7].

Alter

Weiters zeigte sich in der Literatur ein signifikant erhöhter Proliferationsindex bei jungen Patienten, besonders in der Altersgruppe von 21–40 Jahren im Vergleich zu den älteren Patientengruppen [7, 18].

Größe des Hypophysenadenoms

Obwohl in den meisten Studien kein signifikanter Unterschied im Proliferationsindex zwischen Mikro- und Makroadenomen nachgewiesen werden konnte, konnten wir einen signifikant höheren MIB-1-Proliferationsindex bei Adenomen mit einer Größe von ≥ 3 cm als bei kleineren Adenomen mit einer Größe < 3 cm beobachten [7].

Der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 ist bei hormonaktiven Hypophysenadenomen erhöht

In der Studie von Landolt et al. aus dem Jahre 1987 wurde der Proliferationsindex mittels Ki-67-Antikörper bei 31 Hypophysenadenomen analysiert [16]. Es zeigte sich dabei ein höherer Proliferationsindex bei hormonaktiven im Vergleich zu hormoninaktiven Adenomen. Dies konnte in mehreren Studien bestätigt werden [7, 19]. In unserem Krankengut beobachteten wir dabei den höchsten MIB-1-Proliferationsindex bei ACTH- und prolaktinproduzierenden Adenomen [7].

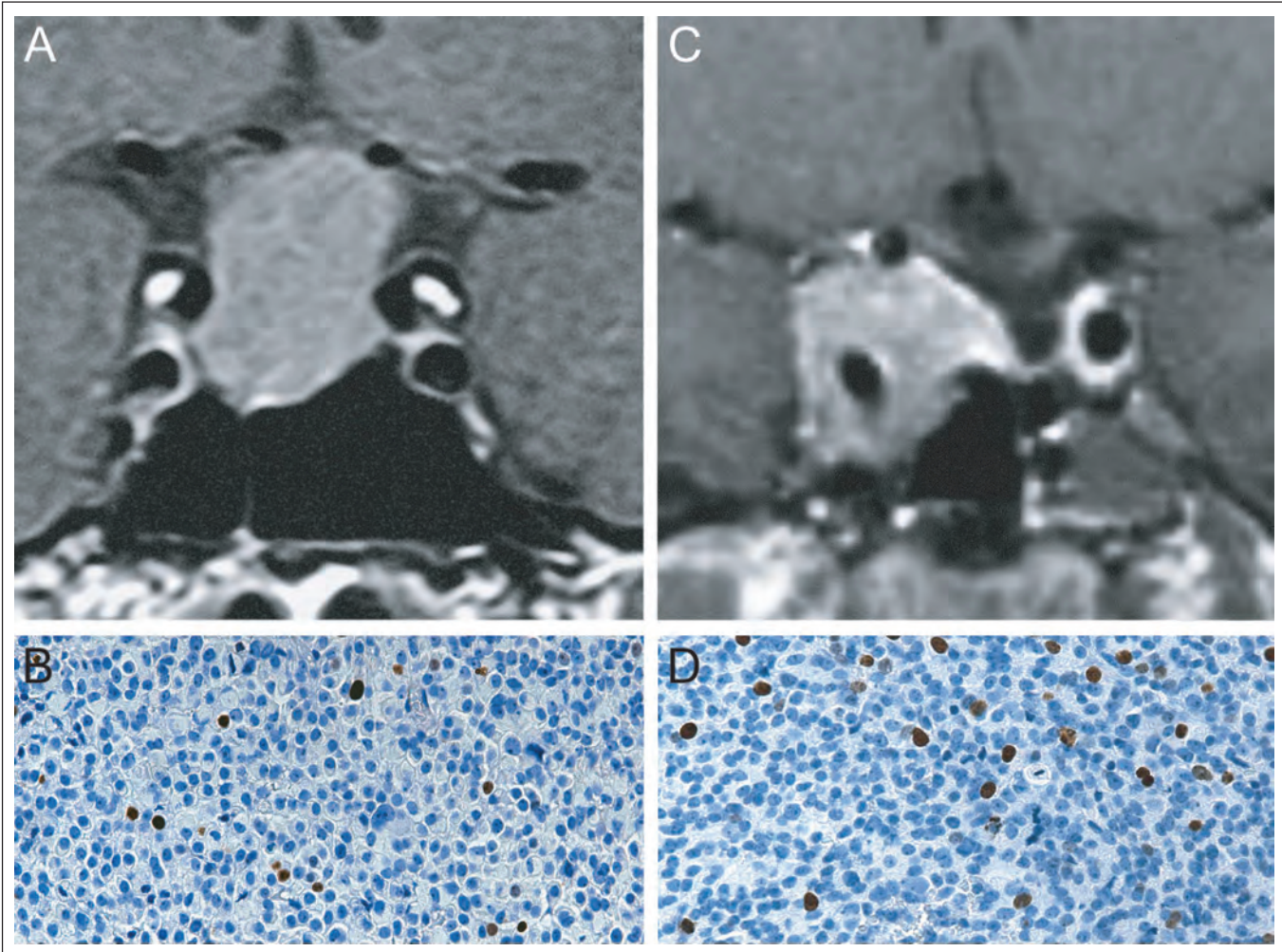


Abbildung 2: Korrelation von Invasivität und Proliferationsindex MIB-1: **(A)** Im MRT zeigt sich ein nicht-invasives Hypophysenadenom. **(B)** Der korrespondierende Proliferationsindex mittels MIB-1 beträgt $< 2\%$. **(C)** Im MRT zeigt sich ein invasives Hypophysenadenom. **(D)** Der korrespondierende Proliferationsindex mittels MIB-1 beträgt $> 6\%$.

Der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 korreliert mit der Invasivität (Abb. 2)

1987 konnte erstmals beobachtet werden, dass der Ki-67-Proliferationsindex signifikant höher in invasiv wachsenden im Vergleich zu nicht invasiv wachsenden Hypophysenadenomen ist [16]. Knosp et al. konnten 1991 nachweisen, dass Adenome, die den Sinus cavernosus infiltrieren, einen signifikant höheren Ki-67-Proliferationsindex als nicht-invasive Adenome aufweisen [6]. Dieser Zusammenhang zwischen Invasivität und erhöhtem Proliferationsindex konnte mittlerweile in zahlreichen Studien bestätigt werden [5–7, 16, 20–29]. Thapar et al. haben 1996 einen MIB-1-Cut-off-Wert von 3 % vorgeschlagen, um zwischen nicht-invasiven und invasiven Hypophysenadenomen mit einer Sensitivität von 73 % und Spezifität von 97 % zu unterscheiden [28].

Die Invasivität und der damit assoziierte erhöhte Proliferationsindex spiegeln sich mittlerweile auch in der aktuellen WHO-Klassifikation 2004 wider: Adenome mit einem invasiven Wachstum, einem Ki-67-Proliferationsindex $> 3\%$, einer erhöhten Mitoserate und einer extensiven p53-Immunreaktivität werden seit 2004 als „atypische“ Hypophysenadenome klassifiziert [1].

Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 als prognostischer Faktor bei hormoninaktiven Adenomen (Abb. 3)

Das postoperative Management (Intervalle der MRT-Verlaufskontrollen, Planung einer Re-Operation, Strahlentherapie oder Radiochirurgie) von hormoninaktiven Adenomen stellt für den behandelnden Arzt eine große Herausforderung dar. Im Gegensatz zu den hormonaktiven Adenomen gab es bisher keinen verlässlichen prognostischen Marker für die Heilung sowie das Progressionsverhalten von hormoninaktiven Adenomen. Widhalm et al. konnten in einer Studie 2009 erstmals aufzeigen, dass Patienten mit einem postoperativen Resttumor und einer anschließenden Tumorprogression einen signifikant höheren Proliferationsindex aufweisen im Vergleich zu Patienten mit einem Resttumor ohne Progression (MIB-1: 3,4 % vs. 1,1 %) [30]. Zusätzlich war die Zeitspanne bis zur Re-Operation signifikant kürzer bei Patienten mit einem bekannten Resttumor und hohem MIB-1 ($> 3\%$). Zusammenfassend konnte die Studie somit den MIB-1-Proliferationsindex bei hormoninaktiven Adenomen mit einem postoperativen Resttumor als einen vielversprechenden prognostischen Faktor für das postoperative Management identifizieren.

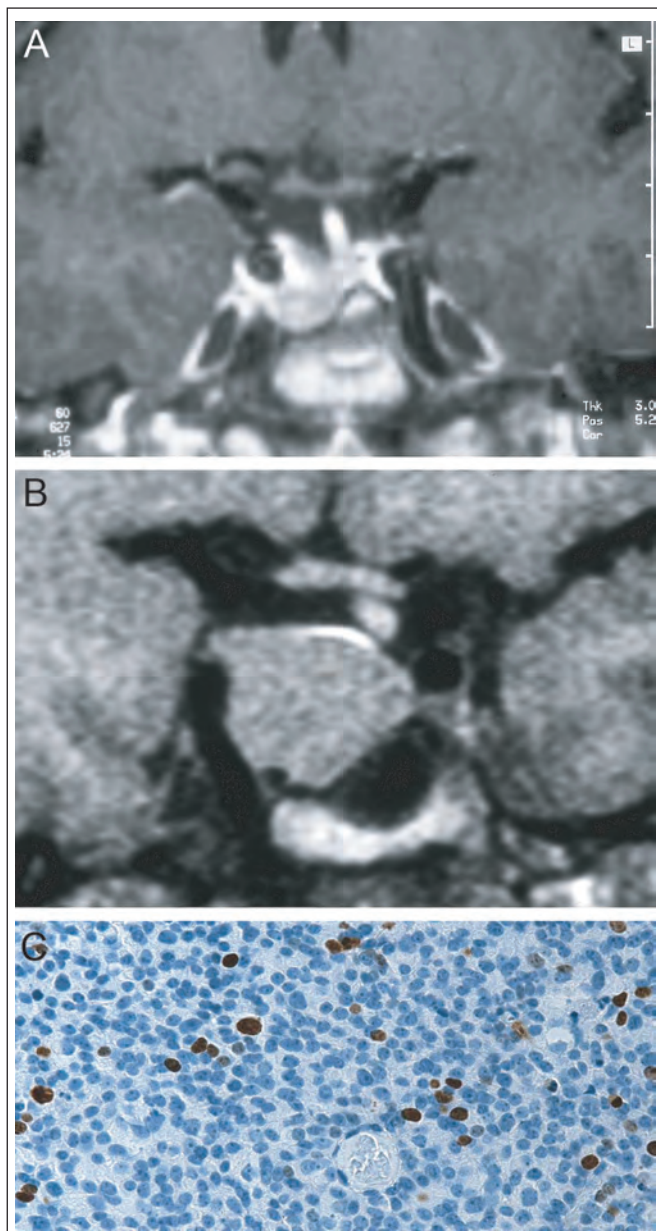


Abbildung 3: Proliferationsindex MIB-1 bei Patienten mit bekanntem Resttumor nach Hypophysenadenomoperation: (A) Es zeigt sich nach transsphenoidaler Resektion im postoperativen MRT ein kleiner Resttumor. (B) In der MRT-Verlaufs-kontrolle zeigt sich innerhalb von 5 Jahren eine deutliche Progression des bekannten Resttumors. (C) Der Proliferationsindex mittels MIB-1 beträgt $> 5\%$.

■ Der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 korreliert mit der Wachstumsrate von Hypophysenadenomen

Auch die Wachstumsrate von Hypophysenadenomen wurde mit dem Proliferationsindex korreliert. Dabei zeigte sich in einer Arbeit von Honegger et al. ein MIB-1 $> 1,5\%$ bei schnell wachsenden Adenomen, während bei langsam wachsenden Adenomen ein MIB-1 von $< 1,5\%$ beobachtet wurde [31].

■ Weitere Proliferationsmarker bei Hypophysenadenomen

Neben dem Ki-67/MIB-1 wurden zahlreiche weitere Proliferationsmarker bei Hypophysenadenomen untersucht, jedoch nur wenige der folgenden Marker schafften es in die klinische Routine:

- Das p53-Protein wurde vor allem auf eine Korrelation mit der Tumoraggressivität untersucht. Thapar et al. beobachteten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorbiologie und p53-Expression: Es zeigte sich dabei eine fehlende p53-Expression bei nicht-invasiven Adenomen, eine p53-Expression von 15% bei invasiven Adenomen und 100% bei Hypophysenkarzinomen [32]. Aufgrund der prognostischen Bedeutung der p53-Expression wurde dieser Marker in der aktuellen WHO-Klassifikation 2004 berücksichtigt.
- Die Anti-Topoisomerase II α wird in proliferierenden Zellen in der G2- und M-Phase des Zellzyklus exprimiert. Wolfsberger et al. beobachteten eine starke Korrelation von MIB-1 mit der Anti-Topoisomerase II α . Es konnten jedoch nur signifikant höhere Werte des MIB-1-Proliferationsmarkers bei invasiv wachsenden Adenomen, aber nicht von der Anti-Topoisomerase II α nachgewiesen werden [7].
- Das p27-kip1 ist ein cyclinabhängiger Kinase-Inhibitor, welcher in die Regulation des Zellzyklus involviert ist [33–35]. Lloyd et al. beobachteten eine verminderte Expression von p27-kip1 bei Hypophysentumoren im Vergleich zur gesunden Drüse. Eine weitere Studie untersuchte die Expression von p27-kip1 bei Hypophysenkarzinomen vs. -adenomen: Es zeigten sich dabei niedrigere Werte von p27-kip1 bei Hypophysenkarzinomen im Vergleich zu Adenomen [36]. Zusätzlich konnte eine Studie eine verminderte Expression von p27-kip1 bei Adenomrezidiven im Vergleich zu nicht rezidivierenden Adenomen nachweisen [37].

■ Zusammenfassung

Der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 stellt einen wichtigen prognostischen Parameter bei Hypophysenadenomen dar. Es besteht eine starke Korrelation des Ki-67/MIB-1 mit der im MRT beobachteten Wachstumsrate der Adenome und der Invasivität. Darüber hinaus korreliert der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 mit dem Auftreten eines postoperativen Rezidivs bzw. einer Progression eines bekannten Resttumors. Der Proliferationsindex Ki-67/MIB-1 stellt somit einen wichtigen Zusatzparameter für das postoperative Patientenmanagement von Hypophysenadenomen dar: Zur (1) Abschätzung der Frequenz der postoperativen MRT-Verlaufskontrollen, (2) Planung einer Re-Operation, Strahlentherapie oder Radiochirurgie und (3) eventuell Einleitung einer Chemotherapie (mit Temozolomid) [38].

Diese zusätzlichen neuropathologischen Untersuchungen sind ein starkes Argument für eine Behandlung von Hypophysenadenomen in einem kompetenten endokrinologischen, neurochirurgischen und neuropathologischen Umfeld.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Bei Hypophysenadenomen hat sich als Goldstandard bei den Proliferationsmarkern der Ki-67 bzw. MIB-1 in der klinischen Routine etabliert. In mehreren Studien konnte eine eindeutige Korrelation des Ki-67 bzw. MIB-1 mit der Wachstumsrate, der Invasivität und dem Auftreten eines postoperativen Rezidivs bzw. der Progression eines bekannten Resttumors nachgewiesen werden. Beim Ki-67- bzw. MIB-1-Proliferationsindex handelt es sich somit um einen wichtigen Zusatzparameter beim postoperativen Management von Patienten mit einem Hypophysenadenom.

Literatur:

- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. Pathology and genetics of tumours of endocrine Organs. IARC Press, Lyon, 2004.
- Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary adenomas. Bull Los Angeles Neurol Soc 1977; 42: 92–110.
- Ryan N, Kovacs K, Ezrin C. Staining of human pituitary glands with lead hematoxylin in comparison with other histochemical procedures, including the immunoenzyme technique. Acta Histochem 1977; 59: 96–105.
- Gerdes J, Schwab U, Lemke H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer 1983; 31: 13–20.
- Knosp E, Kitz K, Perneczky A. Proliferation activity in pituitary adenomas: measurement by monoclonal antibody Ki-67. Neurosurgery 1989; 25: 927–30.
- Knosp E, Kitz K, Steiner E. Pituitary adenomas with parasellar invasion. Acta Neurochir Suppl 1991; 53: 65–71.
- Wolfsberger S, Wunderer J, Zachenhofer I. Expression of cell proliferation markers in pituitary adenomas – correlation and clinical relevance of MIB-1 and anti-topoisomerase-IIalpha. Acta Neurochir 2004; 146: 831–9.
- Frank G, Pasquini E, Farneti G. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. Neuroendocrinology 2006; 83: 240–8.
- Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. Neurosurgery 2008; 62: 1006–15.
- Fahlbusch R, Buchfelder M. Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas. Acta Neurochir 1988; 92: 93–9.
- Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER Jr. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. J Neurosurg 1986; 65: 733–44.
- Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. J Neurosurg 2002; 96: 195–208.
- Selman WR, Laws ER Jr, Scheithauer BW. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. J Neurosurg 1986; 64: 402–7.
- Gerdes J, Li L, Schlueter C. Immunohistochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. Am J Pathol 1991; 138: 867–73.
- Gerdes J, Becker MH, Key G. Immunohistological detection of tumour growth fraction (Ki-67 antigen) in formalin-fixed and routinely processed tissues. J Pathol 1992; 168: 85–6.
- Landolt AM, Shibata T, Kleihues P. Growth rate of human pituitary adenomas. J Neurosurg 1987; 67: 803–6.
- Wolfsberger S, Kitz K, Wunderer J. Multi-regional sampling reveals a homogenous distribution of Ki-67 proliferation rate in pituitary adenomas. Acta Neurochir 2004; 146: 1323–7.
- Devaprasath A, Chacko G. Diagnostic validity of the Ki-67 labeling index using the MIB-1 monoclonal antibody in the grading of meningiomas. Neurol India 2003; 51: 336–40.
- Paek KI, Kim SH, Song SH. Clinical significance of Ki-67 labeling index in pituitary macroadenoma. J Korean Med Sci 2005; 20: 489–94.
- Knosp E, Steiner E, Kitz K. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery 1993; 33: 610–7.
- Gandour-Edwards R, Kapadia SB, Janecka LP. Biologic markers of invasive pituitary adenomas involving the sphenoid sinus. Mod Pathol 1995; 8: 160–4.
- Jaffrain-Rea ML, Di Stefano D, Minniti G. A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. Endocr Relat Cancer 2002; 9: 103–13.
- Losa M, Franzin A, Mangili F. Proliferation index of nonfunctioning pituitary adenomas: correlations with clinical characteristics and long-term follow-up results. Neurosurgery 2000; 47: 1313–8.
- Mastroradi L, Guiducci A, Spera C. Ki-67 labelling index and invasiveness among anterior pituitary adenomas: analysis of 103 cases using the MIB-1 monoclonal antibody. J Clin Pathol 1999; 52: 107–11.
- Pegolo G, Buckwalter JG, Weiss MH. Pituitary adenomas. Correlation of the cytologic appearance with biologic behavior. Acta Cytol 1995; 39: 887–92.
- Yonezawa K, Tamaki N, Kokunai T. Clinical features and growth fractions of pituitary adenomas. Surg Neurol 1997; 48: 494–500.
- Zhao D, Tomono Y, Nose T. Expression of P27kip1 and Ki-67 in pituitary adenomas: an investigation of marker of adenoma invasiveness. Acta Neurochir 1999; 141: 187–92.
- Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. Neurosurgery 1996; 38: 99–106.
- Kawamoto H, Uozumi T, Kawamoto K. Analysis of the growth rate and cavernous sinus invasion of pituitary adenomas. Acta Neurochir 1995; 136: 37–43.
- Widhalm G, Wolfsberger S, Preusser M. Residual nonfunctioning pituitary adenomas: prognostic value of MIB-1 labeling index for tumor progression. J Neurosurg 2009; 111: 563–71.
- Honegger J, Prettin C, Feuerhake F. Expression of Ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness. J Neurosurg 2003; 99: 674–9.
- Thapar K, Scheithauer BW, Kovacs K. p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. Neurosurgery 1996; 38: 765–70.
- Lloyd RV, Jin L, Qian X. Aberrant p27kip1 expression in endocrine and other tumors. Am J Pathol 1997; 150: 401–7.
- Lloyd RV, Erickson LA, Jin L. p27kip1: a multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. Am J Pathol 1999; 154: 313–23.
- Bamberger CM, Fehn M, Bamberger AM. Reduced expression levels of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 in human pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 1999; 140: 250–5.
- Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. Neurosurgery 2006; 59: 341–53.
- Nakabayashi H, Sunada I, Hara M. Immunohistochemical analyses of cell cycle-related proteins, apoptosis, and proliferation in pituitary adenomas. J Histochem Cytochem 2001; 49: 1193–4.
- Widhalm G, Wolfsberger S, Preusser M. O(6)-methylguanine DNA methyltransferase immunorepression in nonfunctioning pituitary adenomas: are progressive tumors potential candidates for temozolomide treatment? Cancer 2009; 115: 1070–80.

PD Dr. med. Georg Widhalm

Geboren 1976. 1994–2001 Medizinstudium in Wien. Seit 2002 Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien. Seit 2009 Facharzt für Neurochirurgie.

Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: onkologische Neurochirurgie, intraoperative Bildgebung und Navigation, fluoreszenzgeführte Operationen, intraoperative Neurophysiologie.



Bipolare Störung und Schwangerschaft: Risiken und Möglichkeiten der Psychopharmakotherapie

S. Krüger

Kurzfassung: Die Schwangerschaft stellt für Frauen mit einer bipolaren Erkrankung eine Zeit erhöhten Risikos insbesondere für depressive Episoden dar. Vor allem, wenn stimmungsstabilisierende Medikamente mit Beginn der Schwangerschaft abrupt abgesetzt werden, steigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer erneuten Krankheitsepisode. Andererseits kann eine Pharmakotherapie vor allem in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft mit einem erhöhten Teratogenitätsrisiko verbunden sein. Die Therapie einer Depression in den letzten Schwangerschaftsmonaten kann beim Kind zu perinatalen Komplikationen führen.

In diesem Beitrag sollen die wichtigsten Toxizitätsaspekte von Lithium, Antikonvulsiva und

Antidepressiva sowie die Problematik der antepartalen Depression bei bipolar erkrankten Patientinnen dargestellt werden, damit ärztlicherseits die für die Patientin und das Kind sicherste Entscheidung getroffen werden kann.

Schlüsselwörter: bipolare Störung, Schwangerschaft, Pharmakotherapie

Abstract: Bipolar Disorder and Pregnancy: Risks and Possibilities of Pharmacotherapy. Pregnancy is a time of increased risk for women with bipolar disorder to develop mood episodes, especially depressions that may require pharmacotherapy. If mood-stabilizing agents are discontinued prior or due to preg-

nancy, the risk for relapse increases dramatically. On the other hand, there is no psychotropic drug that is completely risk-free for the unborn. Some mood-stabilizing medications are teratogenic, others can cause severe perinatal complications.

Thus, the decision of whether to treat pregnant women with psychotropic drugs is difficult to make. In this paper, the reproductive risks of mood-stabilizing agents, antidepressants, neuroleptics, and benzodiazepines for the fetus are reviewed. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2012; **13** (4): 182–6.

Key words: bipolar disorder, pregnancy, pharmacotherapy

■ Einleitung

Die bipolare Erkrankung betrifft Frauen und Männer gleich häufig. Die Probleme, die bei Frauen mit einer bipolaren Erkrankung auftreten, werden aber in der klinischen Praxis oftmals vernachlässigt.

Der Beginn der bipolaren Erkrankung liegt meistens in der gebärfähigen Zeit. Deswegen müssen sich klinisch tätige Ärzte früher oder später damit auseinandersetzen, wie sie ihre Patientinnen in Bezug auf eine medikamentöse Prophylaxe sinnvoll und sicher einstellen können und wie sie sich verhalten, wenn die Patientin einen Kinderwunsch hat oder schwanger wird.

Es gibt die allgemeine Ansicht, dass die Schwangerschaft auch für Frauen mit einer bipolaren Erkrankung eine Zeit emotionaler Ausgeglichenheit sei, die vor Krankheitsepisoden schütze [1, 2]. Es gibt allerdings wenige systematische Daten, die diese Sichtweise unterstützen. Nach neuesten Studien beträgt das Rückfallrisiko bei bipolaren Frauen, deren Phasenprophylaxe vor oder mit Beginn der Schwangerschaft abgesetzt wurde, 74 %, dabei handelt es sich meistens um das Auftreten depressiver oder gemischter Episoden [3].

Andererseits gibt es kein Psychopharmakon, bei dem nicht entweder teratogene oder perinatale Komplikationen bekannt wären, sodass deren Einsatz in der kritischen Zeit der Organogenese sowie um den Geburtstermin herum genau überlegt werden muss [3].

Eingelangt am 26. September 2008; angenommen nach Revision am 16. Jänner 2009
Aus dem Zentrum für Seelische Frauengesundheit, Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Stephanie Krüger, Zentrum für Seelische Frauengesundheit, Vivantes Humboldt-Klinikum, D-13509 Berlin, Am Nordgraben 2; E-Mail: stephanie.krueger@vivantes.de

■ Planung der Schwangerschaft

Fünfundzwanzig Prozent aller Schwangerschaften in der Allgemeinbevölkerung treten ungeplant ein, die Zahl der ungeplanten Schwangerschaften bei Frauen mit einer bipolaren Erkrankung liegt wahrscheinlich noch höher. Viele Probleme, die mit der bipolaren Erkrankung während der Schwangerschaft verknüpft sind, könnten vermieden werden, wenn die Patientin die Schwangerschaft planen würde. Deswegen ist es wichtig, junge, bipolar erkrankte Frauen für das Thema Schwangerschaft zu sensibilisieren, selbst wenn aktuell kein Kinderwunsch besteht.

Die Planung der Schwangerschaft ermöglicht es dem Arzt, die Medikation der Patientin so anzupassen, dass das Risiko der Entwicklung einer erneuten manischen oder depressiven Episode möglichst gering gehalten wird und gleichzeitig das Kind, insbesondere im ersten Trimenon, so gut wie möglich vor teratogenen Einflüssen geschützt wird. Die Patientin sollte allerdings darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass keine Entscheidung jemals vollständig risikofrei sein kann.

Die Schwangerschaft wird von der Patientin meist erst nach einer nicht aufgetretenen Menstruation bemerkt. Zu diesem Zeitpunkt befindet sie sich in der 5. oder 6. Schwangerschaftswoche. Die Organogenese des Kindes ist üblicherweise zwischen dem 15. und 30. Gestationstag abgeschlossen, lediglich der Gesichtsschädel und das Gehirn wachsen über einen längeren Zeitraum [4, 5]. Das bedeutet, dass durch psychotrope Substanzen hervorgerufene teratogene Schäden schon zu einem so frühen Zeitpunkt entstehen, dass nur das rechtzeitige Absetzen dieser Substanzen Fehlbildungen verhindern kann.

Ein abruptes Absetzen von Psychopharmaka zum Zeitpunkt des Bekanntwerdens der Schwangerschaft kann meist keine Organ- oder Gliedmaßendefekte mehr verhindern [4, 5]. Die Entscheidung, ob Medikamente nur während des ersten

Trimenons, während der gesamten Schwangerschaft oder überhaupt nicht abgesetzt werden sollten, muss vom bisherigen Krankheitsverlauf abhängig gemacht werden. Dabei ist es wichtig, die bisherige Anzahl der Episoden, deren Schwere und das Funktionsniveau zwischen den Episoden zu berücksichtigen [3].

■ Schwangerschaft und Perinatalzeit

Toxizität von Lithium

In den 1970er-Jahren wurde von dem Psychiater Mogens Schou das Lithiumregister in Dänemark ins Leben gerufen. Bei diesem handelte es sich um ein freiwilliges Registrierungssystem, bei dem Ärzte melden konnten, wenn eine Patientin unter Lithium schwanger wurde und ob das Kind gesund oder mit Fehlbildungen zur Welt gekommen war. Die Teratogenitätsziffern dieses Registers waren jedoch so hoch (bis zu 20 % Fehlbildungsrisiko unter Lithium), dass die Substanz als eine der toxischsten in der Therapie der bipolaren Störung galt. Der Grund für diese Ziffern lag darin, dass schwerpunktmäßig Fälle registriert worden waren, bei denen ein Kind mit einer Fehlbildung zur Welt gekommen war. Viele Geburten, bei denen es unter Lithiumtherapie zu keinem kindlichen Schaden gekommen war, wurden gar nicht registriert. Korrigierte Zahlen zur Teratogenität von Lithium aus den vergangenen Jahren kommen somit zu einem anderen Ergebnis: Lithium kann eine schwere kardiale Fehlbildung, die Ebstein-Anomalie, auslösen. Diese kommt in der Allgemeinbevölkerung mit einer Häufigkeit von 0,001–0,005 % vor, unter Lithiumexposition beträgt die Häufigkeit 0,1–0,05 %, ist also um das 10–20-Fache erhöht, jedoch absolut als niedrig einzustufen [4].

Lithium geht allerdings mit perinatalen Komplikationen einher [5–7]: Passagere Schilddrüsen- und Leberfunktionsstörungen und das „Floppy-infant“-Syndrom mit niedrigen APGAR-Scores, muskulärer Hypotonie, Zyanose und Trinkschwäche erfordern eine Reduktion der Lithiumdosis ca. 48 Stunden vor einer geplanten Sectio bzw. bei Beginn der Wehen.

Toxizität von Antikonvulsiva

Valproinsäure

Valproinsäure ist sowohl zur akuten Manietherapie als auch zur Phasenprophylaxe bipolarer Störungen zugelassen und wird von daher auch zunehmend eingesetzt. Die meisten Daten zur Reproduktion stammen aus dem europäischen Schwangerschaftsregister für Antikonvulsiva (European Registry for Anticonvulsives in Pregnancy [EURAP]). Die hier zitierten Prozentzahlen stammen aus der letzten Analyse des Registers aus dem Jahre 2008. Psychiater werden explizit ermuntert, ihre Patientinnen, die Antikonvulsiva erhalten, bei diesem Register anzumelden (<http://www.eurap.de>), da die Rekrutierung psychiatrischer Patientinnen trotz der hohen Verordnungsraten von Antikonvulsiva europaweit noch sehr gering ist.

Im Hinblick auf die Teratogenität von Valproinsäure gilt es zu beachten, dass diese in bis zu 9 % der Fälle unterschiedliche Schweregrade einer Spina bifida auslösen kann [8]. Dieses Risiko kann deutlich reduziert werden, indem man eine Dosierung < 1000 mg wählt und die retardierte Form der Valproinsäure verabreicht. Die Gabe von Folsäure muss min-

destens 3 – manche Autoren sagen 6 – Monate vor Eintritt der Schwangerschaft erfolgen, um eine neuroprotektive Wirkung aufzubauen. Die Dosis muss die 3-fache Menge (3 mg) der Dosis betragen, die gesunde Frauen zur Spina-bifida-Prophylaxe in der Schwangerschaft einnehmen sollten [8].

Perinatale Komplikationen sind unter Valproinsäure eher selten, es gibt allerdings Untersuchungen, die nahelegen, dass die psychomotorische und kognitive Entwicklung von valproinsäureexponierten Kindern gegenüber ihren nicht-exponierten Altersgenossen verlangsamt ist [9–11].

Carbamazepin

Auch Carbamazepin wird in 0,5–3 % der Fälle mit der Auslösung einer Spina bifida in Verbindung gebracht, wobei neuere Daten aus dem europäischen Schwangerschaftsregister nahelegen, dass das tatsächliche Risiko eher niedriger ist. Niedriges Geburtsgewicht, Vitamin-K-Mangel und Leberfunktionsstörungen beim Kind wurden ebenfalls beschrieben [8]. Es gibt Hinweise darauf, dass Oxcarbazepin möglicherweise eine geringere Teratogenitätsrate aufweist als Carbamazepin, die Datenlage lässt aber eine abschließende Beurteilung nicht zu [12, 13].

Perinatale Komplikationen wurden unter Carbamazepin nicht beobachtet, auch kindliche Entwicklungsverzögerungen wurden bislang nicht beschrieben, allerdings ist die Datenlage hierzu noch sehr limitiert.

Lamotrigin

Lamotrigin hat die Zulassung zur Therapie und Prophylaxe depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Erkrankung.

Unter Lamotrigin kann es zur Entwicklung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten kommen. Zu beachten ist auch, dass im 2. Trimenon bis zur Geburt die Lamotrigin-Clearance ansteigt und deswegen in diesem Zeitraum möglicherweise höhere Dosen notwendig sein könnten, um eine entsprechende therapeutische Wirkung zu erhalten [14–17].

Perinatal wurden vereinzelt allergische Hautreaktionen beim Neugeborenen beobachtet, schwerere exanthematöse Veränderungen traten aber bisher nicht auf [14–17].

Depressive Episoden während der Schwangerschaft

Depressive Episoden während der Schwangerschaft werden oftmals übersehen. Viele neurovegetative Symptome einer Depression, wie zum Beispiel Müdigkeit, verminderte Libido, Stimmungsschwankungen, Schlaf- und Appetitveränderungen, lassen sich oftmals nur schwer von „normalen“ Befindensveränderungen während der Schwangerschaft unterscheiden. Hinzu kommt, dass viele Frauen sich schämen, über depressive Symptome in der Schwangerschaft zu sprechen, weil diese nicht dem Stereotyp der „glücklichen werdenden Mutter“ entsprechen und ihnen in ihrem Umfeld mit wenig Verständnis begegnet wird.

Prävalenz depressiver Symptome während der Schwangerschaft und Risikofaktoren

Das Risiko, während der Schwangerschaft eine depressive Episode zu entwickeln, steigt mit niedrigem Alter der Frau,

sozialer Isolation und unzureichender Unterstützung, ehelichen Konflikten, Ambivalenz bezüglich der Schwangerschaft und mit der Zahl bereits geborener Kinder. Daraus lässt sich ableiten, dass Frauen mit einer bipolaren Erkrankung ein höheres Risiko haben, während der Schwangerschaft depressive Symptome bzw. Episoden zu entwickeln als gesunde Frauen, da sie öfter psychosozialen Stress und instabilen Beziehungen ausgesetzt sind.

Während das Auftreten manischer Episoden im Verlauf der Schwangerschaft tatsächlich gering ist, berichten bis zu 50 % aller Frauen mit einer bipolaren Erkrankung über depressive Symptome [18]. Depressive Symptome in der Schwangerschaft sind bei vielen Frauen mit einer bipolaren Störung prädiktiv für die Entwicklung einer postpartalen Depression. Eine adäquate medikamentöse Behandlung einer depressiven Episode während der Schwangerschaft wiederum reduziert das Risiko einer postpartalen Depression [18].

Wenn eine Frau mit einer bipolaren Erkrankung während der Depression schwanger wird, dann führt das meist zu inadäquater pränataler Versorgung, schlechter Ernährung und gynäkologischen Komplikationen. Die depressionsassoziierten hypothalamisch-hypophysären Veränderungen können möglicherweise durch die enge Beziehung der Blutkreisläufe zwischen Mutter und Kind zu Störungen der kindlichen Entwicklung führen [19].

Deswegen ist die Erkennung einer depressiven Episode bei schwangeren Frauen mit einer bipolaren Erkrankung klinisch sehr wichtig. Entscheidungen in Bezug auf das Absetzen von Medikation während oder nach dem ersten Trimenon sollten nicht leichtfertig getroffen werden. Die individuelle Anamnese der Patientin in Bezug auf die Schwere und Häufigkeit depressiver Episoden sollte die Grundlage der ärztlichen Entscheidung bilden.

Absetzen der Medikation und depressive Episoden

Rückfallraten schwangerer Frauen mit einer bipolaren Störung, die Medikamente absetzen (Antidepressiva, stimmungsstabilisierende Substanzen), sind nicht gut definiert. Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die zeigen, dass Frauen mit einer bipolaren Störung, die zu Beginn der Schwangerschaft die genannten Medikamente absetzen, in 74 % der Fälle innerhalb der nächsten 6 Monate eine depressive Episode entwickeln [3]. Es gibt zwar einige Fallberichte darüber, dass trotz Absetzen der phasenprophylaktischen Medikamente während der Schwangerschaft Euthymie bestand, aber diese Berichte sind anekdotisch und werden von systematischen Studien widerlegt.

Toxizität von Antidepressiva

Trizyklika (TZA)

Entgegen früheren Ansichten sind TZA in der Schwangerschaft sichere Substanzen. Ausnahmen stellen Amitriptylin und Imipramin dar, bei denen es häufiger zu Extremitätenfehlbildungen kommen soll als unter den anderen TZA [20].

Problematisch sind die TZA im Hinblick auf ihre perinatale Komplikationsrate: Bewegungsstörungen, epileptische An-

fälle, Tachypnoe, Tachykardie, Irritabilität, Fütterungsschwierigkeiten, Schweißausbrüche, seltener Obstipation und Behinderung des Wasserlassens wurden bei TZA-exponierten Neugeborenen beschrieben. Dabei haben Nortriptylin und Desipramin die niedrigste und Clomipramin die höchste Komplikationsrate für perinatale Entzugssymptome [20].

Manche Autoren empfehlen, das Antidepressivum wenige Tage oder Wochen vor der Geburt abzusetzen, um perinatale Toxizitätserscheinungen beim Kind zu vermeiden bzw. zu reduzieren [4, 5, 21]. Eine solche Vorgehensweise birgt aber eine Vielzahl von Risiken: Zum einen ist die Depression zu diesem Zeitpunkt wahrscheinlich noch nicht remittiert, wodurch das Risiko einer postpartalen Depression ansteigt. Außerdem können intrauterine Absetzsyndrome beim Ungeborenen auftreten, die naturgemäß nicht behandelt werden können, sodass einige Autoren der Ansicht sind, ein Absetzen von Antidepressiva vor der Geburt sei kontraindiziert [4, 5, 21].

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Kein erhöhtes teratogenes Risiko besteht nach der aktuellen Datenlage für Fluoxetin (n = 2515), Paroxetin (n = 2015), Fluvoxamin (n = 92), Citalopram (n = 376) und Sertralin (n = 195). Die Daten stammen überwiegend aus systematisch geführten Geburtenregistern und prospektiven Untersuchungen.

Perinatale Komplikationen hingegen werden unter der SSRI-Therapie zunehmend häufiger beschrieben; mittlerweile geht man davon aus, dass bei 30 % der Neugeborenen nach SSRI-Exposition im 3. Trimenon Entzugssymptome auftreten. Dabei ist das Risiko unter Paroxetin am höchsten, gefolgt von Fluoxetin, Sertralin und Citalopram.

Die Dauer dieser perinatalen Komplikationserscheinungen beträgt durchschnittlich 2–7 Tage und zeigt sich überwiegend durch schlechte neonatale Adaptation, Herzrhythmusstörungen, Akrozyanose, Tachypnoe, Unruhe und Störungen der Temperaturregulation. Auch hier gilt, ähnlich wie bei den TZA, dass ein Absetzen aufgrund der Unkontrollierbarkeit intrauteriner Entzugssymptome erst postnatal erfolgen sollte [22].

Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus und andere Substanzen

Über Venlafaxin liegen bisher 150 Berichte schwangerer Frauen vor. Es scheint in Bezug auf Teratogenität sicher zu sein und hat nach der bisherigen (eingeschränkten) Datenlage ein Risiko von 1,6 % für so genannte Minor-Fehlbildungen (z. B. Fingernagelhypoplasien).

Die perinatalen Komplikationen haben allerdings eine Größenordnung, die mit der der SSRI vergleichbar ist [22].

Zu Duloxetine und Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmern liegen bisher keine oder nur wenige Berichte in Bezug auf Teratogenität oder perinatales Risikoprofil vor. Bei Mirtazapin wurden bisher 150 Schwangerschaften prospektiv beurteilt, ohne dass es zu kindlichen Missbildungen kam. Mirtazapin hilft bei Hyperemesis gravidarum. Bei Bupropion wurden

bisher 1000 Schwangerschaften prospektiv beurteilt, auch hier kam es nicht zu einem erhöhten Auftreten von Fehlbildungen, allerdings wurde über so genannte „Small-for-date“-Babys berichtet [22, 23].

Elektrokonvulsive Therapie (EKT)

Die EKT scheint eine sichere Methode zur Behandlung schwerer antepartaler Depressionen mit psychotischen Merkmalen zu sein. Es gibt eine Übersicht über 300 EKT-behandelte Frauen während der Schwangerschaft. Unter diesen Fällen gab es 4 Berichte über frühzeitige Wehentätigkeit nach EKT. Es gab keine Berichte über Plazentarupturen unter EKT. Die EKT kommt somit als Behandlungsalternative bei schweren Depressionen während der Schwangerschaft infrage, wenn die Patientin keine psychotropen Medikamente nehmen möchte oder auf die entsprechenden Substanzen nicht adäquat reagiert hat [24].

Benzodiazepine

Die einzigen in der Schwangerschaft vertretbaren Benzodiazepine sind die mit kurzer Halbwertszeit (Lorazepam, Clonazepam). Die Substanzen mit langer Halbwertszeit (Diazepam) haben ein doppelt so hohes Risiko wie in der allgemeinen Bevölkerung, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten auszulösen. Ferner kumulieren sie im kindlichen Körper und können zu schweren perinatalen Komplikationen führen, bei denen eine intensivmedizinische Überwachung des Kindes erforderlich ist [25, 26].

Neuroleptika

Die klassischen hochpotenten Neuroleptika sind nicht mit einem erhöhten teratogenen Risiko verbunden. Allerdings kann es perinatal beim Neugeborenen zu EPS kommen. Ferner ist nicht bekannt, ob die dauerhafte Neuroleptikaexposition beim Kind zu einem erhöhten Risiko für Spätdyskinesien führen kann [3].

Unter den niederpotenten Neuroleptika sind Melperon und Promethazin mit einem erhöhten Risiko für Extremitätenfehlbildungen verknüpft [3].

Bei den atypischen Neuroleptika ist die Datenlage nicht zufriedenstellend.

Risperidon ist mit > 700 Fällen die weltweit am besten untersuchte Substanz [27]. Es ergab sich kein erhöhtes Risiko von Malformationen, allerdings wurden perinatale Komplikationen im Sinne von Unruhe, EPS und Fütterungsschwierigkeiten bei vielen Neugeborenen beobachtet. Clozapin wurde in > 500 Fällen bei schwangeren Frauen eingesetzt: Bis auf wenige Fälle von Extremitätenfehlbildungen und der Induktion eines Gestationsdiabetes ist die Substanz recht sicher [3]. Auch Olanzapin (n > 250) geht mit einem erhöhten Risiko der Auslösung eines Gestationsdiabetes einher, hat aber ansonsten kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko [3]. Unter Quetiapin wurden > 400 Schwangerschaften beobachtet, es kamen 8 Malformationen (Extremitäten) vor, allerdings wurden 7 dieser Patientinnen mit mehr als einem Medikament behandelt [28, 29].

Zu den anderen Atypika liegen keine substanziellen Informationen vor.

■ Empfehlungen zur Vorgehensweise bei bipolaren Frauen mit Kinderwunsch

Expertenrichtlinien empfehlen, dass bei Frauen mit einer bipolaren Erkrankung, die über Jahre einen stabilen Verlauf und eine anamnestic nachweisbare geringe Episodenzahl hatten, die stimmungsstabilisierende Substanz ca. 4–6 Monate vor der geplanten Schwangerschaft langsam ausgeschlichen werden sollte [3–5]. Diese Entscheidung ist wie auch diejenige, die stimmungsstabilisierende Substanz beizubehalten, nicht risikofrei, da zum einen in der Zeit des Ausschleichens neue Krankheitsepisoden auftreten können, andererseits auch nicht gewährleistet ist, dass nach Absetzen der Substanz sofort eine Schwangerschaft eintritt. Unter Umständen ist die Patientin somit über einen längeren Zeitraum ohne medikamentösen Rückfallschutz. In den entsprechenden Empfehlungen ist aber vermerkt, dass bei Frauen, die einen über Jahre stabilen Verlauf hatten, dieses Risiko des Absetzens der stimmungsstabilisierenden Medikation gerechtfertigt ist, da bei diesen Frauen auch meistens eine engmaschige Betreuung möglich ist, während derer die stimmungsstabilisierende Substanz wieder verordnet werden kann, falls Komplikationen auftreten oder die Schwangerschaft nicht wie gewünscht eintritt [3–5].

Bei Frauen mit einer schweren Krankheitsanamnese, in der Suizidalität oder psychotische Episoden bzw. Mischzustände eine Rolle spielen, und die unter einer Monotherapie nicht ausreichend stabil sind, sollte die Medikation beibehalten werden [3–5]. Falls möglich, sollte Polypharmazie vermieden oder zumindest die Dosierungen der Substanzen so weit herunter reguliert werden wie möglich. Häufig ist es bei diesen Patientinnen jedoch so, dass sie nicht regelmäßig zum ärztlichen Gespräch kommen, keine stabilen sozialen Beziehungen haben und ungeplant schwanger werden.

Somit handelt es sich bei diesen Frauen um die Patientinnen-Gruppe, die zum einen das größte Risiko antepartaler Rezidive birgt, für die zum anderen aber auch die Frage gestellt werden muss, ob eine Patientin mit derart schwerer bipolarer Erkrankung überhaupt schwanger werden sollte. Diese sensible Frage muss im ausführlichen ärztlichen Gespräch geklärt werden.

■ Zusammenfassung

Für Frauen mit einer bipolaren Erkrankung ist die Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für neue, vor allem depressive Episoden verknüpft. Oftmals bleiben diese Episoden unerkannt, sodass die Symptomatik schwerer wird, unter Umständen sogar chronifiziert und Mutter und Kind einem unnötigen Risiko ausgesetzt.

Auf der anderen Seite muss in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft berücksichtigt werden, dass jede medikamentöse Behandlung das Kind gewissen Risiken aussetzt, sodass einer Entscheidung für oder gegen eine Pharmakotherapie der bisherige Krankheitsverlauf und die Schwere der aktuellen sowie vorangegangener Episoden zugrunde gelegt werden sollten.

Die Planung der Schwangerschaft ist dabei unabdingbar, denn die Organogenese ist zum Zeitpunkt des Bekannt-

werdens der Schwangerschaft für die meisten Organe schon so weit vorangeschritten, dass teratogene Schäden bedingt durch Psychopharmaka meist schon entstanden sind. Das bedeutet, dass man schon bei jungen Frauen mit affektiven Störungen, selbst wenn diese noch keinen Kinderwunsch haben, die Sensibilität für dieses Thema wecken muss, damit Schwangerschaften nicht ungeplant entstehen und Mutter und Ungeborenes nicht einem unnötigen Risiko ausgesetzt werden.

Im Hinblick auf die „klassischen“ Phasenprophylaktika ist Lithium neben Lamotrigin eine der sichersten Substanzen, wobei letzteres nicht zur Prophylaxe einer Bipolar-I-Störung geeignet ist. Valproinsäure birgt ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, allerdings ist die Höhe dieses Risikos dosis- und darreichungsformabhängig.

In Bezug auf eine antidepressive Therapie in der Schwangerschaft ist es wichtig, sich vor allem mit den perinatalen Komplikationen der Antidepressiva auseinanderzusetzen, denn in Bezug auf das teratogene Sicherheitsprofil gibt es für fast alle Substanzklassen wenig Bedenken.

■ Relevanz für die Praxis

1. Hormonelle Veränderungen sind für Frauen Risikozeiten für die Entstehung oder Verschlimmerung seelischer Erkrankungen.
2. Bei Psychopharmaka müssen neben der Teratogenität auch perinatale Komplikationen und kindliche Entwicklungsstörungen berücksichtigt werden.
3. Das Rückfallrisiko in der Schwangerschaft ist ohne pharmakologischen Schutz in den ersten 6 Monaten sehr hoch.
4. Krankheitsrückfälle bei der werdenden Mutter sind auch für das Ungeborene gefährlich.
5. Malformationen durch Psychopharmaka entstehen in der Frühschwangerschaft – die meisten Frauen wissen zu diesem Zeitpunkt noch gar nicht, dass sie schwanger sind –, deswegen: Wenn absetzen, dann vor Eintritt der Schwangerschaft.
6. Die moderne, nach Nutzen und Risiko abgewogene Pharmakotherapie ermöglicht eine sichere Behandlung der schwangeren, psychisch kranken Frau.

Literatur:

1. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1817–24.
2. Grof P, Robbins W, Alda M, et al. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 61: 31–9.
3. Althuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness

during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592–606.

4. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, et al. Managing bipolar disorder in pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 426–36.
5. Yonkers KA, Wisney KL, Stowe Z, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608–20.
6. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR Jr. The use of lithium and management of women

with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 6): 57–64.

7. Frassetto F, Tourneur Martel F, Barjhoux CE, et al. Groiter in a newborn exposed to lithium in utero. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1745–8.
8. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33: 145–58.
9. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, et al. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001; 94: 304–22.
10. Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 1988; 29: 171–85.
11. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575–83.
12. Andermann E. Pregnancy and oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 3): S26.
13. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al. Antiepileptic drug use in women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64: 1874–8.
14. Tennis P, Elridge R; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002; 43: 1161–7.
15. Morrow J. Which antiepileptic drug is safest in pregnancy? *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 8): 60.
16. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, et al. The Australian Registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 543–9.
17. Cissoko H, Jonville-Bera A, Autret-Leca E. New antiepileptic drug in pregnancy: outcome of 12 exposed pregnancies. *Therapie* 2002; 57: 397–401.
18. Dietz PM, Williams SB, Callaghan WM, et al. Clinically identified maternal depression before, during, and after pregnancies

ending in live births. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1515–20.

19. Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 726–35.
20. Davis RL, Rubanowicz D, McPhillips H, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2007; 16: 1086–94.
21. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonhard H, et al. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999; 282: 1264–9.
22. Way CM. Safety of newer antidepressants in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 546–52.
23. Chun-Fai-Chun B, Koren G, Fayeze I, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: A prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 935–6.
24. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45: 444–50.
25. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations of oral cleft: meta-analysis of cohort and casecontrol studies. *Br Med J* 1998; 317: 839–43.
26. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 39–49.
27. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, et al. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007; 30: 247–64.
28. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 444–9.
29. Tényi T, Trixler M, Keresztes Z. Quetiapine and pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 674.

Prof. Dr. med. Stephanie Krüger

Promotion 1992, 1993–1994 klinische und wissenschaftliche Tätigkeit am Clarke Institute of Psychiatry, Mood Disorders Division, und am Toronto General Hospital, Psychosomatic and Eating Disorders Division, University of Toronto, Canada. 1994–1996 Facharzt Ausbildung, Westfälisches Zentrum für Psychiatrie und Psychotherapie der Ruhr-Universität Bochum. Facharztprüfung 1997. Habilitation 2002. Gastprofessur am Center for Addiction and Mental Health der Universität Toronto für Funktionelle Bildgebung im Bereich Mood Disorders 2003–2006. Seit 2007 überärztliche Tätigkeit Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte (Leitung der AG Affektive Störungen, Sprechstunde für Frauen mit psychischen Erkrankungen), Mitglied im Institut für Geschlechterforschung in der Medizin an der Charité (GiM).



Das Charles-Bonnet-Syndrom

A. Höflich, P. Baldinger, R. Lanzenberger, S. Kasper, D. Winkler

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Das Charles-Bonnet-Syndrom (CBS) ist definiert als das Auftreten von optischen Pseudohalluzinationen ohne Vorliegen anderer psychopathologischer Auffälligkeiten. Diese Symptomatik tritt meist im höheren Lebensalter in Verbindung mit einer Verschlechterung der Sehleistung im Rahmen ophthalmologischer Erkrankungen auf. Die Erstbeschreibung erfolgte durch Charles Bonnet, einem Schweizer Naturwissenschaftler und Philosophen, der dieses Phänomen bei seinem sehgeschwächten Großvater beobachtete.

Die diagnostische Kategorisierung erfolgt laut ICD-10 unter organischer Halluzinose (F06.0). Diagnostische Kriterien wurden von mehreren Autoren vorgeschlagen [1–3]. Diese stimmen darin überein, dass das Krankheitsbild das Auftreten wiederkehrender oder persistierender einfacher oder komplexer Halluzinationen fallweise mit positiver affektiver Färbung bei Personen mit erhaltener Einsichtsfähigkeit und altersentsprechender kognitiver Leistungsfähigkeit ohne das Vorliegen anderer psychiatrischer Symptome umfasst. Der Frage, ob eine Sehminderung *per definitionem* für die Diagnose notwendig ist, stehen die Autoren nicht einheitlich gegenüber, eine starke Assoziation wird jedoch allgemein anerkannt. Differenzialdiagnostisch unterschieden werden müssen andere neuropsychiatrische Ursachen für visuelle Halluzinationen bei älteren Patienten, wie beispielsweise demenzielle Prozesse (Lewy-Body-Demenz, Alzheimer-Demenz), Delirien, medikamentös induzierte halluzinatorische Phänomene, Epilepsie, Migräne oder hypnagoge visuelle Phänomene.

Ophthalmologische Erkrankungen, die häufig mit dem Bonnet-Syndrom assoziiert sind, sind die altersbedingte Makuladegeneration, das Glaukom und die Katarakt, wobei eine Inzidenz von ca. 11–15 % für das Auftreten von komplexen visuellen Halluzinationen bei Visusbeeinträchtigung angegeben wird [1, 4, 5]. Die höhergradige Inzidenz für das Auftreten einfacher Halluzinationen im Sinne von Photopsien liegt vermutlich höher bei etwa 41–59 % der Patienten mit höhergradiger Visusminderung [1, 4, 6]. Es herrscht in der Literatur weitgehend Einigkeit darüber, dass die Symptomatik aufgrund der Angst, gesellschaftlich als psychisch krank angesehen und deshalb stigmatisiert zu werden, von den Patienten häufig nicht angegeben wird und somit die Prävalenz höher anzunehmen ist [4, 7].

Der Verlauf der Erkrankung ist unterschiedlich, wobei sowohl episodische als auch periodische oder kontinuierliche Verlaufsformen beobachtet werden. Meist beginnt die Symptomatik plötzlich Stunden bis Tage nach der Verschlechterung bzw. dem Verlust der Sehleistung. Die Symptomatik kann Monate bis Jahre bestehen bleiben, wobei sowohl eine Verbesserung als auch ein vollständiger Verlust der Sehkraft meist eine Verbesserung der Symptomatik bedingt [8]. Ein Wiederauftreten der Symptomatik nach symptomfreien Inter-

vallen ist in physischen oder psychischen Stresssituationen möglich [9].

■ Pathogenese

Es existieren mehrere Theorien über die pathophysiologischen Grundlagen des CBS, wobei die der endogenen Überaktivierung durch sensorische Deprivation am anerkanntesten ist. Dieses Konzept besagt, dass es durch den Verlust des sensorischen Inputs zu einem „Phantom-Sehen“ vergleichbar mit dem Phänomen einer Phantom-Gliedmaße kommt [10–12]. Bei normalem Visus verhindert die Wahrnehmung externer visueller Reize die endogene spontane Aktivierung des visuellen Kortex. Die visuelle Reizdeprivation führt zu einer stimulusunabhängigen Überaktivierung des sensorischen Kortex, wodurch es zu bewusst wahrgenommenen Bildern kommt. Diese Theorie wird von Untersuchungen bekräftigt, die das Auftreten von visuellen Halluzinationen im Rahmen von willentlich herbeigeführter Reizdeprivation bei Gesunden [13] und Okklusion des Auges vor Kataraktoperation [14] beschreiben. Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) legen nahe, dass es bei Patienten mit CBS während des Erlebens von Halluzinationen zu einer endogenen Aktivierung des visuellen Kortex, insbesondere des visuellen Assoziationskortex (BA 37) und anderer kortikaler Areale kommt, die zum Auftreten von Halluzinationen führen [15].

■ Therapie

Nach Ausschluss anderer möglicher neuropsychiatrischer Ursachen der Halluzinationen stehen pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapieansätze zur Behandlung des CBS zu Verfügung. Aufgrund der bislang fehlenden kontrollierten Studien bezieht sich die Evidenz ausschließlich auf Fallberichte bzw. -serien. Als erster Schritt sollte die gezielte Erfragung der Symptomatik erfolgen und bei Vorhandensein die Aufklärung darüber, dass es sich dabei nicht um eine endogene Psychose oder Demenzerkrankung, sondern um eine Reaktion des Gehirns auf visuelle Reizdeprivation handelt. Da die Symptomatik durch Verbesserung der Sehleistung abnimmt, steht der Versuch einer Optimierung von ophthalmologischer Seite im Vordergrund. Häufig ist dies jedoch insbesondere bei älteren Patienten nicht möglich, sodass in zweiter Linie eine symptomatische medikamentöse Behandlung infrage kommt. Da die Möglichkeit einer spontanen Milderung bzw. eines Abklingens der Beschwerden besteht und die medikamentösen Therapieoptionen bei älteren Patienten vermehrt mit Nebenwirkungen verbunden sein können, sollte eine sorgfältige Indikationsstellung erfolgen. Mehrere psychopharmakologische Optionen, vor allem Antipsychotika und Phasenprophylaktika, stehen zur Behandlung zur Verfügung. Fallstudien mit positiven Ergebnissen wurden sowohl für typische (Haloperidol, Melperon) [16–18] als auch für atypische Antipsychotika (Risperidon, Aripiprazol) [19–21]

publiziert. Antiepileptika wie Carbamazepin [22], Valproinsäure [23] und Gabapentin [24, 25] lieferten in den dazu veröffentlichten Fallserien ebenfalls gute Ergebnisse. Auch Verhaltenstechniken wurden als möglicher komplementärer Ansatz vorgeschlagen. So wurde beispielsweise beschrieben, dass es bei bestimmten Augenbewegungen zu einem kurzzeitigen Sistieren der Halluzinationen kommen kann, wobei das möglicherweise nur für einen Teil der Patienten zutrifft. Da eine generelle Aussage über eine First-line-Therapie aufgrund fehlender kontrollierter Studien mit ausreichend großen Patientenkollektiven zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich ist, sollte die Verschreibung unter Berücksichtigung des Lebensalters des Patienten, der vorhandenen Komorbiditäten sowie des jeweiligen Nebenwirkungsprofils erfolgen.

■ Falldarstellung

Ein 75-jähriger pensionierter Polizeibeamter stellt sich erstmals an der psychiatrischen Ambulanz vor. Es sei dies sein erster Besuch bei einem Psychiater, er habe Zeit seines Lebens nie psychische Probleme gehabt. Er leide unter einer altersbedingten Makuladegeneration, wobei sich sein Sehvermögen im vergangenen Jahr deutlich verschlechtert habe. Vor etwa einem halben Jahr habe er erstmals und seit damals mit zunehmender Frequenz Trugwahrnehmungen bemerkt. Er sehe Dinge, von denen er wisse oder zumindest annehme, dass sie nicht real seien. Sinnestäuschungen einer anderen Modalität habe es nie gegeben. Aus Angst, für verrückt gehalten zu werden, habe er auch lange Zeit seiner Ehefrau nicht von diesem Problem erzählt und einen Besuch bei einem Psychiater hinausgezögert. Seine visuellen Pseudohalluzinationen seien besonders ausgeprägt am Abend und in der Nacht, sowie dann, wenn niemand bei ihm sei. Der Patient schildert, dass er sehe, wie aus dem Schreibtisch im Untersuchungszimmer vor seinen Augen Pflanzen herauswachsen, am Boden würden Tiere, ähnlich wie große Igel, herumlaufen. Häufig sehe er auch Schachbrett- oder Ziegemuster an den Wänden. Wenn er am Abend zu Hause aus dem Fenster schaue, dann sehe er, wie Hochhäuser im Zeitraffer tempo aus dem Boden wachsen würden. Zeitweise habe er gesehen, wie Schlammlawinen durch das Fenster in seine Wohnung eingebrochen seien. Auch wenn er gewusst habe, dass dies nicht real sein könne, hätten ihn diese Sinnestäuschungen sehr belastet. Um mit diesen Symptomen fertig zu werden, habe er häufig den Raum verlassen oder ein Gespräch mit seiner Frau begonnen. In der Exploration ist der Patient bei klarem Bewusstsein und in allen Qualitäten voll orientiert. Auffassung, Konzentration und mnestiche Funktionen sind altersentsprechend und nicht reduziert. Der Gedankenduktus ist kohärent und von normalem Tempo, das Denkziel wird stets erreicht. Abgesehen von den berichteten visuellen Pseudohalluzinationen lassen sich weder Wahn noch Ich-Störungen explorieren. Die Sinnestäuschungen sind mit erhöhter Ängstlichkeit und psychomotorischer Unruhe assoziiert. Eine Zwangssymptomatik besteht nicht. Die Befindlichkeit ist insgesamt negativ getönt, die Stimmungslage subdepressiv. Die Affizierbarkeit ist in beiden Skalenbereichen gegeben, der Antrieb ist unauffällig. Der Patient schläft gut und berichtet keine Veränderungen in Bezug auf den Appetit. Gedanken des Lebensüberdresses werden verneint. Fremdanamnestic werden von der Ehefrau keine wesentlichen Auffälligkeiten berichtet. Insbesondere sei das Funktionsniveau ihres Ehemannes hinsichtlich alltäglicher Fer-

tigkeiten unvermindert gut. Eine psychopharmakologische Therapie besteht aktuell nicht. Vor rund 30 Jahren sei ihm im Rahmen einer schwierigen beruflichen Situation von seinem Hausarzt für ein paar Wochen ein Schlafmittel verordnet worden. Da der Patient eine medikamentöse Therapie anstrebt, wird eine Therapie mit Gabapentin in ansteigender Dosierung begonnen. Unter einer Dosierung von 3×400 mg kommt es zu einer leichten Verbesserung der Symptomatik, eine weitere Steigerung auf eine Tagesdosis von 1600 mg wird vom Patienten aufgrund von Müdigkeit und Schwindel nicht vertragen. Es erfolgt eine Umstellung auf Pregabalin, wobei der Patient unter einer täglichen Dosierung von 450 mg eine deutliche Verbesserung der Symptomatik bei guter Verträglichkeit beschreibt. Die Pseudohalluzinationen treten in der Folge nur noch fallweise auf. Das Coping hinsichtlich der residualen Symptomatik kann mit verhaltensmedizinischen Maßnahmen (Optimierung der Beleuchtungsverhältnisse, rasche Augenbewegungen und vermehrte soziale Ansprache beim Auftreten von Sinnestäuschungen) zur Zufriedenheit des Patienten gut kontrolliert werden.

■ Zusammenfassung

Das Charles-Bonnet-Syndrom stellt eine aufgrund der Scham der Patienten und der fehlenden Information der Ärzte unterdiagnostizierte Erkrankung dar, welche bei ca. 11–15 % der Patienten mit Sehinderung aufgrund von ophthalmologischen Erkrankungen meist in höherem Lebensalter auftritt. Eine sorgfältige differenzialdiagnostische Abklärung anderer Ursachen komplexer Halluzinationen und die Aufklärung der Patienten über das Krankheitsbild sind von großer Bedeutung. Nach Möglichkeit sollten therapeutische Ansätze in erster Linie auf eine Verbesserung der Sehleistung abzielen, in zweiter Linie sollte eine symptomatische Therapie erwogen werden. Psychopharmakologische Therapieansätze umfassen atypische Antipsychotika und Antiepileptika. Da eine Veränderung der Symptomatik im Rahmen des Verlaufs und in Zusammenhang mit einer Veränderung der Sehleistung spontan abnehmen bzw. sistieren kann, soll die Indikation zu einer psychopharmakologischen Therapie in einer sorgfältigen Kosten-Nutzen-Abwägung unter Berücksichtigung der individuellen Komorbiditäten und Risikofaktoren erfolgen. Außerdem sollte, speziell im Fall einer antipsychotischen Therapie, eine regelmäßige Reevaluierung der Therapie erfolgen.

■ Factbox

- CBS ist das Auftreten von optischen Halluzinationen ohne das Vorliegen anderer psychopathologischer Auffälligkeiten (durch visuelle Reizdeprivation und stimulusabhängige Überaktivierung des sensorischen Kortex). Es besteht eine Assoziation mit ophthalmologischen Erkrankungen, wie der altersbedingten Makuladegeneration, dem Glaukom und der Katarakt.
- Prävalenz wahrscheinlich durch Stigmatisierung der Erkrankung höher.
- Therapeutische Ansätze: In erster Linie Optimierung der Sehleistung, in zweiter Linie psychopharmakologische Behandlung.
- Medikamentöse Optionen: atypische Antipsychotika, Stimmungsstabilisierer, eventuell typische Antipsychotika.

Literatur:

1. Menon GJ, Rahman I, Menon SJ, et al. Complex visual hallucinations in the visually impaired: the Charles Bonnet Syndrome. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 58–72.
2. Gold K, Rabins PV. Isolated visual hallucinations and the Charles Bonnet syndrome: a review of the literature and presentation of six cases. *Compr Psychiatry* 1989; 30: 90–8.
3. Damas-Mora J, Skelton-Robinson M, Jenner FA. The Charles Bonnet syndrome in perspective. *Psychol Med* 1982; 12: 251–61.
4. Brown GC, Murphy RP. Visual symptoms associated with choroidal neovascularization. Photopsias and the Charles Bonnet syndrome. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1251–6.
5. Holroyd S, Rabins PV, Finkelstein D, et al. Visual hallucinations in patients with macular degeneration. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1701–6.
6. Lepore FE. Spontaneous visual phenomena with visual loss: 104 patients with lesions of retinal and neural afferent pathways. *Neurology* 1990; 40: 444–7.
7. Teunisse RJ, Cruysberg JR, Hoefnagels WH, et al. Visual hallucinations in psychologically normal people: Charles Bonnet's syndrome. *Lancet* 1996; 347: 794–7.
8. White NJ. Complex visual hallucinations in partial blindness due to eye disease. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 284–6.
9. Kolmel H. Visual Illusions and hallucinations. In: Kennard C (ed). *Baillieres Clinical Neurology*. Bailliere Tindall, London, 1985; 243–64.
10. Burke W. The neural basis of Charles Bonnet hallucinations: a hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 535–41.
11. Schultz G, Melzack R. The Charles Bonnet syndrome: 'phantom visual images'. *Perception* 1991; 20: 809–25.
12. Kazui H, Ishii R, Yoshida T, et al. Neuroimaging studies in patients with Charles Bonnet Syndrome. *Psychogeriatrics* 2009; 9: 77–84.
13. Heron W, Doane BK, Scott TH. Visual disturbances after prolonged perceptual isolation. *Can J Psychol* 1956; 10: 13–8.
14. Linn L, Kahn RL, Coles R, et al. Patterns of behavior disturbance following cataract extraction. *Am J Psychiatry* 1953; 110: 281–9.
15. Ffytche DH, Howard RJ, Brammer MJ, et al. The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations. *Nat Neurosci* 1998; 1: 738–42.
16. Valencia C, Franco JG. [Charles Bonnet syndrome: report of one case managed with haloperidol]. *Rev Med Chil* 2008; 136: 347–50.
17. Nguyen H, Le C. Charles Bonnet syndrome in an elderly patient concurrent with acute cerebellar infarction treated successfully with haloperidol. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 761–2.
18. Batra A, Bartels M, Wormstall H. Therapeutic options in Charles Bonnet syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 129–33.
19. Spiegel DR, Petersen T. Complex visual hallucinations, presumably due to subarachnoid hemorrhage, treated successfully with risperidone. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: E44.
20. Maeda K, Shirayama Y, Nukina S, et al. Charles Bonnet syndrome with visual hallucinations of childhood experience: successful treatment of 1 patient with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1131–2.
21. Chen CC, Liu HC. Low-dose aripiprazole resolved complex hallucinations in the left visual field after right occipital infarction (Charles Bonnet syndrome). *Psychogeriatrics* 2011; 11: 116–8.
22. Segers K. Charles Bonnet syndrome disappearing with carbamazepine and valproic acid but not with levetiracetam. *Acta Neurol Belg* 2009; 109: 42–3.
23. Jang JW, Youn YC, Seok JW, et al. Hypermetabolism in the left thalamus and right inferior temporal area on positron emission tomography-statistical parametric mapping (PET-SPM) in a patient with Charles Bonnet syndrome resolving after treatment with valproic acid. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 1130–2.
24. Cinar N, Sahin S, Karsidag S. Eye-related visual hallucinations: consider 'Charles Bonnet syndrome'. *Indian J Ophthalmol* 2011; 59: 229–30.
25. Paulig M, Mentrup H. Charles Bonnet's syndrome: complete remission of complex visual hallucinations treated by gabapentin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 813–4.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Anna Höflich
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: anna.hoeflich@meduniwien.ac.at

bei Depression,
Angst, Panik ...



PRAM
Citalopram



Jetzt mit verbesserter
Tabletten-Bruchkerbe



Tabletten zu 10, 20, 40 mg

GEROT LANNACH
Ihr österreichischer Partner
in der Psychiatrie und Neurologie

Burn-out-Syndrom und Depression: Eine oder zwei Seiten einer Medaille?

E. Akimova, S. Kasper

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Burn-out: Die Entstehung der Begriffsverwendung

Der Begriff „Burn-out“ im Zusammenhang mit psychischer Erschöpfung ist keine Wortschöpfung der Psychologie, Psychiatrie oder klinischen Medizin, sondern der Literatur. In seinem Roman *A Burnt-Out Case* griff Graham Greene im Jahr 1960 den schon im 16. Jahrhundert von Shakespeare geprägten Begriff des „Ausbrennens“ für Zustände der psychischen Erschöpfung sowie die dazu führenden Prozesse auf. Er charakterisierte damit den Lebensweg eines gefeierten Architekten, der vor seinem Erfolg in den Kongo flüchtet und dort stirbt [1]. Gegenstand der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung im Sinne des heute üblichen Begriffsgebrauchs wurde die Burn-out-Thematik in den 1970er-Jahren. Der amerikanische Psychoanalytiker Freudenberg, der den Begriff bei Graham Greene entlehnt hatte, beobachtete bei Mitarbeitern einer Suchtklinik lang andauernde Erschöpfungszustände und zunehmende Empfindungen der Unzulänglichkeit im Berufsalltag [2]. Freudenbergers erstes Werk trägt folgerichtig den Titel *The High Cost of High Achievement*.

Die Veränderung der Zielgruppe der Burn-out-Forschung

Zu den Kosten der Überbeanspruchung gehörte nach den frühen Ergebnissen der rasch einsetzenden Erforschung des Phänomens Burn-out auch zunehmende Distanzierung zu den eigenen Klienten. Maslach, im Jahre 1980 Verfasserin des „Maslach Burnout Inventory“ [3], definierte in einer ihrer Veröffentlichungen mit dem Titel *The Cost of Caring* [4] die Richtung der Forschung. Burn-out wurde ganz überwiegend als Phänomen helfender Berufe verstanden. Dies hat sich inzwischen radikal geändert: Burn-out wird im heutigen Sprachgebrauch längst als „Krankheit jedes Hedgefonds-Managers und überhaupt jedes durchschnittlich getriebenen Geschäftsmanns verstanden, der sich unter Erfolgsdruck sieht“ [5]. Lehrern und Polizisten war schon 1992 eine umfangreiche wissenschaftliche Untersuchung gewidmet, Ärzte sind nach mehreren Studien eine besonders gefährdete Gruppe. Je nach Fachrichtung soll die Zahl der Ausgebrannten bei > 50 % liegen [6]. Die Betroffenheit ist aber längst nicht mehr auf Berufstätige eines fordernden Berufs beschränkt: Auch Angehörigen chronisch Kranker und Müttern [7] wurde in wissenschaftlichen Arbeiten attestiert, zur Gruppe der Burn-out-Gefährdeten zu zählen; genauso wurden Arbeitslose bereits als Burn-out-gefährdet beschrieben [8].

Der „Medienhype“ um Burn-out

Dieser inflationäre Begriffsgebrauch wird angeheizt von umfassender populärwissenschaftlicher Erörterung und breiter

medialer Darstellung des Phänomens. Zahlreiche seit einem Jahr in *Spiegel Online* publizierte Beiträge, zuletzt unter dem Titel „Nach dem Burn Out – Es könnte jederzeit wieder passieren“ [9], illustrieren jedoch auf den ersten Blick nur, dass sich das Thema aus Sicht der Medien verkauft. Wie immer bei Modebegriffen ist unklar, ob die mediale Aufmerksamkeit mit der Zahl der Betroffenen steigt oder umgekehrt. Schon vor beinahe einem Jahrzehnt wurde unter dem naheliegenden Titel „Ist die Burn-out-Forschung ausgebrannt?“ [10] die Beliebigkeit des Begriffs und dessen übermäßig häufiger Gebrauch kritisiert. Die Tendenz, Burn-out als inflationär gebrauchten Modebegriff ohne klaren Aussagegehalt zu brandmarken, übersieht jedoch, dass Burn-out auch einen Zustand schwer erkrankter Patienten beschreibt, der in engem Zusammenhang zur Depression steht und mit erhöhter Suizidalität vergesellschaftet ist. Nicht übersehen werden dürfen auch die gesamtgesellschaftlichen Kosten des Phänomens, die wegen der unklaren Terminologie nur ungefähr bestimmt werden können.

■ Begriffsbestimmung

Unter Burn-out werden insbesondere durch das breite populärwissenschaftliche Interesse, das die Thematik gefunden hat, unterschiedlichste Zustände verstanden, die von der üblichen Belastung am Arbeitsplatz bis zur Präsuizidalität reichen [11]. Wie für den Begriff „Stress“, der oft als Bedingung des Entstehens eines Burn-out genannt wird, besteht somit keine einheitliche Terminologie. Maslach beschrieb Burn-out als Prozess, der verschiedene, sich sukzessive ablösende Zustände umfasst [12]:

- Erschöpfung: Das Erleben körperlicher und insbesondere emotionaler Kraftlosigkeit ist zentraler Aspekt und folgt chronischem Stress im Sinne einer subjektiv als solche empfundenen Überbelastung.
- Depersonalisation: Das Verhältnis zu den Klienten wird distanzierter und von Abstumpfung und Gefühllosigkeit geprägt. Ausgeprägter Zynismus gegenüber den Bedürfnissen und Äußerungen der Klienten verstärkt die Distanz.
- Verlust des Vertrauens in die eigenen Fähigkeiten. Kraftlosigkeit und Verhaltensänderung werden subjektiv als Versagen empfunden, was die negative Bewertung der eigenen Leistung verstärkt.

Dieses ursprüngliche Konzept wurde auch von Maslach in der Folge insofern modifiziert, als dass Burn-out nicht mehr nur als Phänomen helfender Berufe verstanden wurde. Daher wird die Phase der Distanzierung und des sich gegenüber dem Berufsumfeld entwickelnden Zynismus nicht mehr nur auf Klienten bezogen. In einem Artikel aus dem Jahr 2001 wird Burn-out als Phänomen jeder Berufsgruppe beschrieben. We-

sentlich ist der Beruf, wenn er das zentrale Element der vom Patienten sich selbst zugewiesenen Daseinsberechtigung darstellt [13].

■ Diagnosestellung

Als Folge der Uneinheitlichkeit des Begriffsverständnisses ergeben sich unverändert Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung. In Gebrauch sind verschiedene Testverfahren, wie das „Maslach Burnout Inventory“ (MBI), dessen aus dem Jahr 1981 stammendes Konzept im Wesentlichen unverändert blieb, das „Oldenburg Burnout Inventar“ (OLBI), das „Hamburger Burnout Inventar“ (HBI) von Burisch, das vergleichsweise neue „Copenhagen Burnout Inventory“ (CBI) aus dem Jahr 2005 [14], der „Shirom-Melamed Burnout Questionnaire“ (SMBQ) und das als SBI bezeichnete „School Burnout Inventory“ [12]. In Ermangelung standardisierter Diagnosekriterien erscheint die Validität all dieser Testverfahren jedoch fraglich, da unklar bleibt, was genau sie messen. Einen umfassenden Überblick über Phasen und diesen zuzuordnende Symptome gibt die Burn-out-Symptomatik nach Burisch [15], die in Tabelle 1 verkürzt dargestellt wird.

Die Uneinigkeit in der Beurteilung des Burn-out-Syndroms als eigenständiges Krankheitsbild oder als prozesshaften Verlauf unterschiedlicher pathologischer Zustände, die zur Ausprägung eines oder mehrerer Krankheitsbilder führen, spiegelt sich auch darin, dass im ICD-10 weiterhin eine entsprechende Diagnose fehlt [16]. In Kapitel XXI findet sich unter der Bezeichnung „Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen“ jedoch unter der Ziffer ICD-10: Z73.0 der Faktor „Ausgebranntsein: Burn-out, Zustand der totalen Erschöpfung“. Da das „Burn-out-Syndrom“ eine Vielzahl von Beschwerden umfassen bzw. sich zu diesen entwickeln kann, werden gegebenenfalls diese Krankheitsbilder angegeben [17]. In Betracht kommen etwa die depressive Episode (ICD-10: F32) oder Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen wie die Akute Belastungsreaktion (ICD-10: F43.0), die Anpassungsstörung (ICD-10: F43.2) oder eine „sonstige Reaktion auf schwere Belastung“ (ICD-10: F43.8). Als Diagnose nach ICD-10 herangezogen werden kann bei Bestehen eines entsprechenden Zusammenhangs gegebenenfalls auch die Diagnose einer Suchterkrankung wie schädlicher Gebrauch von Alkohol (ICD-10: F10.1) oder Alkoholabhängigkeitssyndrom (ICD-10: F10.2).

Nach einer Empfehlung der Deutschen Psychiatriegesellschaft DGPPN sollte bei Patienten, die an einer im ICD-10 angeführten Krankheit bzw. Störung leiden, zunächst die Verschlüsselung der diagnostizierten Erkrankung bzw. Störung erfolgen. Bestehen Anhaltspunkte für die Annahme, dass diese Erkrankung zumindest teilweise auf chronische Arbeitsüberlastung zurückgeht, sollte die Diagnose zusätzlich mit der Codierung Z73.0 versehen werden. Die DGPPN verspricht sich davon eine angemessene und systematische Berücksichtigung der Ätiologie einer ICD-10-Diagnose, falls diese mit Burn-out zu tun hat [17]. Umgekehrt können auch psychische oder somatische Störungen bzw. Erkrankungen Ursache eines Burn-out-Syndroms sein, sodass vor der Diagnose des Syndroms eine eingehende Diagnosestellung unter

Tabelle 1: Burn-out-Symptomatik. Mod. nach [11].

Phase	Symptom
Anfangsphase (Warnsymptome)	
Verstärktes Engagement	Hyperaktivität Überzeugung der eigenen Unersetzbarkeit Verleugnung eigener Bedürfnisse Reduktion eigener sozialer Kontakte auf das berufliche Umfeld
Erschöpfung	Gefühl nachlassender Energie Chronische Müdigkeit
Phase des reduzierten Engagements	
	Desillusionierung Gefühl, ausgenutzt zu werden Größere Distanz zum beruflichen Umfeld Nachlassende Bereitschaft zu unbezahlter Mehrarbeit Zynismus Gestörte Kommunikation mit Partner/Kindern
Emotionale Reaktionen	
Schulduzuweisung an sich selbst, Depression (!)	Insuffizienzgefühle Nachlassen der Selbstachtung Schwächegefühl Pessimismus, Apathie, Selbstmordgedanken
Schulduzuweisung an andere, Aggression	Häufige Konflikte, Kompromisslosigkeit in Konflikten Launenhaftigkeit, Intoleranz
Abbau von Fähigkeiten	
Verflachung und Rückzug	Konzentrationsschwäche, Abbau kognitiver wie kreativer Fähigkeiten, Entscheidungsunfähigkeit Aus dem emotionalen, sozialen, geistigen Leben; Abbruch von Kontakten, weitgehend fehlende Empathie
Psychosomatische Reaktion	
	Denkbar an allen Organsystemen
Verzweiflung	
	Rückzug, Selbstaufgabe, Suizidalität

Berücksichtigung somatischer Erkrankungen notwendig ist [17]. Einen Überblick über psychische sowie somatische Ursachen des Burn-out, aber auch darüber, dass nahezu alle Erkrankungen (wie auch psychischen Störungen) zu so genannten Burn-out-Symptomen führen können, zeigt Tabelle 2.

■ Burn-out-Syndrom und Depression

Das Verhältnis von Burn-out-Syndrom und Depression ist ungeklärt. Die schwere Depression (Major Depression nach DSM-IV-TR) zeichnet sich durch folgende Symptome aus: depressive Verstimmung, Interesselosigkeit, Gewichtsverlust, vermehrter Schlaf oder Schlaflosigkeit, psychomotorische Unruhe, Verlangsamung, geringes Selbstwertgefühl, abnehmende Konzentrationsfähigkeit, Müdigkeit und auch suizidale Gedanken. Mindestens 5 dieser Symptome müssen für > 2 Wochen vorhanden sein. Auch das Verhältnis zur Minor Depression (DSM-IV-TR) ist ungeklärt. Diese wird diagnostiziert, wenn < 5, aber mindestens 2 depressive Symptome > 2

Tabelle 2: Krankheiten/Störungen als Ursache von Burn-out-Störungen. Mod. nach [18].

Zuordnung	Bezeichnung der Erkrankung
Somatische Erkrankungen	Anämien, z. B. Eisenmangel
	COPD
	Hypothyreose
	Infektionskrankheiten (HIV, Tuberkulose, Borreliose)
	Degenerative Erkrankungen des ZNS
	Medikamentennebenwirkungen
Psychiatrische Erkrankungen	Kardiovaskuläre Erkrankungen
	Dyssomnien
	Depressive Störungen
	Somatisierungsstörungen
	Generalisierte Angsterkrankung
	Essstörungen
	Substanzmissbrauch

Wochen vorhanden sind. Die Gegenüberstellung der Symptome mit denen unterschiedlicher Phasen des Burn-out-Syndroms nach dem in Tabelle 1 zusammengefassten Modell zeigt eine deutliche Überlappung. Beide Störungen bzw. Erkrankungen können in einer Komorbidität parallel vorhanden sein; das Burn-out-Syndrom kann aber auch als Faktor der Genese einer depressiven Störung verstanden werden [18]. Erschöpfung ist das Kernsymptom jeder Burn-out-Diagnostik, aber ebenso ein depressives Kernsymptom, das sich häufig in den Erscheinungsformen Niedergeschlagenheit, Freudlosigkeit, Interessenverlust oder Antriebsminderung manifestiert. Paralleles Auftreten von Erschöpfung und Depression existiert in der Diagnostik und Klassifizierung der Depression seit langer Zeit und wurde in den Begriffen Erschöpfungsdepression oder Erschöpfungsreaktion zusammengefasst [18]. Eine sinnvolle Abgrenzung wird im Schweregrad der depressiven Störung gesehen [18]. Das hat zur Folge, dass ein schwerer Burn-out-Prozess zur klinisch relevanten Erschöpfungsdepression wird. Eine finnische Studie hat die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Depression bei zunehmendem Burn-out mit 50 % angegeben [19]. Burn-out und Depression mögen daher durch die vorherrschende Betonung beruflicher Ursachen beim Burn-out-Syndrom auf unterschiedlichen Konzepten beruhen, münden aber in der identischen Erkrankung. Dementsprechend werden auch Verzweiflung, Selbstaufgabe und Depression, wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, als schwerste Ausprägung eines Burn-out-Syndroms beschrieben. Eine schwere Form des Burn-out-Syndroms und das Vollbild einer Depression können klinisch nicht differenziert werden [20].

Auch insofern herrscht vor allem terminologische Unklarheit und oft „unsaubere“ Begriffsverwendung: Nach Beobachtung der DGPPN neigen Medien dazu, sozial schwächeren Patienten die Diagnose Depression zuzuweisen, während „Leitfiguren“ bei entsprechender Symptomatik angeblich unter dem Burn-out-Syndrom leiden. Durch die oft nicht einmal explizite Charakterisierung des Burn-out-Syndroms als „Krankheit der Starken“ erfolge eine zusätzliche Stigmatisierung der „Schwachen“ und damit auch der Erkrankung Depression insgesamt [17]. In einer anderen Publikation wurde darauf

hingewiesen, dass sich Patienten hinter der Diagnose Burn-out „verstecken“, um sich das Bestehen einer Depression nicht eingestehen zu müssen [21].

■ Prävention

In einer deutschen Metaanalyse aus dem Jahr 2010 wurden 25 Studien auf die Überprüfung der Wirkung präventiver Maßnahmen hin untersucht [20]. Überwiegend handelte es sich um persönlichkeitsorientierte Präventionsmaßnahmen; nur 2 zielten ausschließlich auf die Organisation, einige berücksichtigten beide Ansätze. Personenbezogene Ansätze beziehen sich auf kognitive Maßnahmen der Verhaltensmodifikation und die Entwicklung individueller präventiver Copingstrategien [22]. Unabhängig vom Ansatz zeigten die meisten Interventionsmaßnahmen zunächst deutliche Erfolge in der Reduktion der Burn-out-Fälle, jedoch nur als kurzzeitige Effekte. Die Wirkungsdauer der ganz oder teilweise auf die Organisation gerichteten Präventionsmaßnahmen, wie Änderung von Arbeitszeiten und präzise Definition von Aufgabefeldern und Verantwortlichkeiten [20], wurde immerhin als durchschnittlich doppelt so lange angegeben wie ausschließlich personenbezogene Ansätze. Die Wirkung ließ aber nach 12 Monaten ebenfalls deutlich nach. Die Autoren ziehen daraus den Schluss, dass Burn-out-Prävention ein dauernder Prozess sein sollte, der durch ständige Auffrischkurse verstärkt werden muss [20]. Zum vergleichbaren Ergebnis gelangte eine Erweiterung dieser Untersuchung, die insgesamt 34 Präventionsprogramme aus unterschiedlichen Staaten mit einem Schwerpunkt in den Niederlanden einbezog [23]. Anzunehmen ist, dass bereits die Tatsache der Durchführung eines Präventionsprogramms den Betroffenen vermittelt, ernst genommen zu werden, und deshalb positive Effekte entfaltet.

■ Therapie

Entsprechend den zahlreichen Zugängen zum Phänomen Burn-out existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Therapieansätze. Nicht-medikamentöse Konzepte lassen sich grob in personen- und organisationszentrierte Ansätze differenzieren [24]. Die Konzepte entsprechen den Herangehensweisen, die unter dem Aspekt der Prävention erörtert wurden.

Die medikamentöse Therapie hängt zunächst davon ab, was unter Burn-out-Syndrom verstanden wird und was genau therapiert werden soll [25]. Die Versorgungsleitlinie S3 „Unipolare Depression“ der DGPPN enthält den Begriff Burn-out ebenso wenig wie den der Erschöpfung. Somatische sowie psychische Symptome können für kurze Zeit mit Antidepressiva, Neuroleptika, Analgetika und Sedativa behandelt werden [21]. Die Liste der diskutierten Substanzen ist umfangreich. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass in Bezug auf die Gesamtbevölkerung nur wenige Patienten, die an einer depressiven Erkrankung leiden, adäquate Behandlung erfahren [26]. Entsprechendes ist für Patienten anzunehmen, die an einer schweren Form von Burn-out leiden, die klinisch vom Vollbild einer Depression nicht zu unterscheiden ist. Nicht selten erweisen sich die zu deren Behandlung eingesetzten Psychopharmaka zunächst als wirkungslos, sodass von einer therapieresistenten Depression gesprochen wird

[27]. In diesen Fällen können mit speziellen Behandlungsverfahren dennoch Erfolge erzielt werden, wobei die Compliance der Patienten eine bedeutende Rolle spielt [28].

■ Schlussfolgerung

Burn-out ist unabhängig von terminologischen Unklarheiten eine von den Betroffenen in unterschiedlichen Phasen oft mit schwerem Krankheitswert verbundene Störung und schon deshalb keine „Modekrankheit“, weil sie bis dato nicht als Krankheit anerkannt ist [29]. „Modisch“ ist hingegen der schon längere Zeit zu beobachtende Trend des inflationären Begriffsgebrauchs. Der Begriff wird für beinahe jede Unpässlichkeit und Überforderung am Arbeitsplatz verwendet, er wird durch eine unübersehbare Flut an populärwissenschaftlicher Literatur ständig weiter ausgedehnt. Die ursprünglichen Konzepte, die eine Überforderung der Angehörigen helfender Berufe beschrieben, sind längst auf alle denkbaren sozialen Gruppen erweitert worden. Wenig hilfreich für die betroffenen Patienten sind von den Medien verbreitete „Fragebögen zum Selbstcheck“. Ebenso fatal mögen angesichts der immer wieder festgestellten Verleugnung der Symptome und der damit verknüpften Therapieverweigerung Schlagzeilen wie „Schluss mit dem ewigen Burnout-Gejammer“ wirken [30]. Burn-out-Patienten entwickeln je nach Phase Gesundheitsbeeinträchtigungen, die im Vollbild zumindest klinisch von einer schweren Depression nicht zu unterscheiden sind. Daher entsprechen sich jedenfalls in diesem Stadium auch die Therapiekonzepte des Burn-out und der Depression, insbesondere in Hinblick auf die Pharmakotherapie.

■ Relevanz für die Praxis

Die Therapie des Burn-out-Syndroms bedingt zunächst eine umfassende Diagnose im Hinblick auf somatische wie psychische Erkrankungen. Emotionale Erschöpfung und Hilflosigkeit sind meistens in unterschiedlichen Ausprägungen zu beobachtende Hinweise auf ein Burn-out-Syndrom. Das Syndrom ist meistens mit Depression, Angststörung oder einer Suchterkrankung vergesellschaftet. Deshalb sind diese psychiatrischen Leiden spezifisch und vorrangig nach den jeweiligen Richtlinien zu behandeln. Die Bandbreite somatischer Störungen, die ein Erschöpfungssyndrom auslösen können, ist weit und reicht von Stoffwechselstörungen bis zu onkologischen Erkrankungen. Der Erfolg einer Behandlung ist in besonderem Maße von der Compliance abhängig, aber auch von Psychoedukation und Krankheitseinsicht des Patienten. Bagatellisierung nützt dem Patienten nichts und birgt die Gefahr der Aufrechterhaltung von Mustern, die zum Burn-out geführt haben.

Literatur:

- Greene G. A burnt-out case. Vintage Classics, London, 2001.
- Freudenberger HJ. Staff burnout. J Soc Iss 1974; 30: 159–64.
- Maslach C, Jackson S. The measurement of experienced burnout. J Occupat Behav 1981; 2: 99–113.
- Maslach C. Burnout – the cost of caring. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1982.
- Senior J. Can't get no satisfaction. New York Times 26.11.2006. <http://nymag.com/news/features/24757/> [gesehen 13.09.2012].
- Kirchner B. Ärzte im Burnout. Teil 1: Ausbrennen oder Standhalten? med.ium 4/2012: 27–29; http://www.aeksb.g.at/documents/10682/795382/AK_12+medium4_Web.pdf [gesehen 13.09.2012].
- Kolitzus H. Das Anti-Burnout Erfolgsprogramm. 2. Aufl. dtv, München, 2003.
- Heinemann H, Zimmermann C. Kurskonzept „Work-Life-Balancing“ zur Prävention von Burnout bei berufstätigen Müttern und Vätern. Institut für Burnout-Prävention, Hamburg, 2007.
- Abé N. Nach dem Burnout. Es könnte jederzeit wieder passieren. Spiegel Online 08.08.2012. <http://www.spiegel.de/karriere/berufsleben/diagnose-burnout-betroffene-berichten-von-ihren-erfahrungen-a-842844.html> [gesehen 13.09.2012].
- Rösing I. Ist die Burnout-Forschung ausgebrannt? Analyse und Kritik der internationalen Burnout-Forschung. Asanger-Verlag, Heidelberg, 2003.
- Burisch M. Das Burnout-Syndrom. 4. Aufl. Springer, Heidelberg, 2010.
- Maslach C. Burned-out. Hum Behav 1976; 5: 16–22.
- Maslach C, Leiter MP. Die Wahrheit über Burnout. Stress am Arbeitsplatz und was Sie dagegen tun können. Springer, Wien, 2001.
- Kristensen TS, Borritz M, Villadsen E, et al. The Copenhagen Burnout Inventory: A new tool for the assessment of burnout. Work Stress 2005; 19: 192–207.
- Burisch M. Das Burnout-Syndrom. Theorie der inneren Erschöpfung. 1. Aufl. Springer, Berlin, 1989.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, et al. (Hrsg). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. 5. Aufl. Huber, Bern, 2011.
- Berger M, Linden M, Schramm E, et al. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) zum Thema Burnout. 07.03.2012. <http://www.dgppn.de/publikationen/stellungnahmen/detailansicht/article/141/positionspap-1.html> [gesehen 13.09.2012].
- Brühlmann, T. Burnout und Depression – Überschneidung und Abgrenzung. Schweiz Med Forum 2010; 10: 148–51.
- Ahola K, Honkonen T, Isometsä E, et al. The relationship between job-related burnout and depressive disorders – results from the Finnish Health 2000 Study. J Affect Disord 2005; 88: 55–62.
- Awa W, Plaumann M, Walter U. Burnout prevention: A review of intervention programs. Patient Educ Couns 2010; 243: 184–90.
- von Känel R. Das Burnout-Syndrom: eine medizinische Perspektive. Praxis 2008; 97: 477–87.
- Leiter MP, Maslach C. Banishing burnout. Six strategies for improving your relationship with work. Jossey-Bass, San Francisco, 2005.
- Walter U, Krugmann C, Plaumann M. Burn-out wirksam prävenieren? Bundesgesundheitsblatt 2012; 55: 1–11.
- Büssing A, Glaser J. Four-stage process model of the core factors of burnout: the role of work stressors and work-related resources. Work Stress 2000; 14: 329–46.
- Kasper S, Möller HJ, Müller-Spahn F. Depression. Diagnose und Pharmakotherapie. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2002.
- Korczak D, Wastian M, Schneider M. Therapie des Burnout-Syndroms. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA), Köln, 2012.
- Kasper S, Bach S, Frey R, et al. Therapieresistente Depression. Klinik und Behandlungsoptionen. ClinCum neuropsych. Sonderausgabe November 2011.
- Kasper S, Lehofer M, Andritsch M, et al. Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the Art 2007. ClinCum psy Sonderausgabe Jänner 2007.
- Kaschka W, Korczak D, Broich K. Mode-diagnose Burn Out. Dtsch Arztebl Int 2011; 108: 781–7. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/113220> [gesehen 13.09.2012].
- Gaubitz U. Schluss mit dem ewigen Burnout-Gejammer. Spiegel Online 14.11.2011. <http://www.spiegel.de/karriere/berufsleben/karriere-hilfe-schluss-mit-dem-burnout-gejammer-a-797368.html> [gesehen 13.09.2012].

Korrespondenzadresse:

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

■ A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Antidepressants in Parkinson Disease

Richard IH, et al. *Neurology* 2012; 78: 1229–36.

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) in the treatment of depression in Parkinson disease (PD).

Methods: A total of 115 subjects with PD were enrolled at 20 sites. Subjects were randomized to receive an SSRI (paroxetine; $n = 42$), an SNRI (venlafaxine extended release [XR]; $n = 34$), or placebo ($n = 39$). Subjects met DSM-IV criteria for a depressive disorder, or operationally defined subsyndromal depression, and scored > 12 on the first 17 items of the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). Subjects were followed for 12 weeks (6-week dosage adjustment, 6-week maintenance). Maximum daily dosages were 40 mg for paroxetine and 225 mg for venlafaxine XR. The primary outcome measure was change in the HAM-D score from baseline to week 12.

Results: Treatment effects (relative to placebo), expressed as mean 12-week reductions in HAM-D score, were 6.2 points (97.5-% confidence interval [CI]: 2.2–10.3; $p = 0.0007$) in the paroxetine group and 4.2 points (97.5-% CI: 0.1–8.4; $p = 0.02$) in the venlafaxine XR group. No treatment effects were seen on motor function.

Conclusions: Both paroxetine and venlafaxine XR significantly improved depression in subjects with PD. Both medications were generally safe and well tolerated and did not worsen motor function.

Nicht-motorische Symptome bei Morbus Parkinson sind häufig; eines der häufigsten ist die Depression. Die Studienlage für die Behandlung der Parkinson-Depression ist bis dato noch unbefriedigend. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische Untersuchung, eingeschlossen wurden 115 Patienten mit Parkinson und Depression. Sie wurden entweder zu einer Therapie mit Paroxetin (maximale Tagesdosis 40 mg), Venlafaxin XR (maximale Tagesdosis 225 mg) oder zu Placebo randomisiert. Der primäre Endpunkt nach einer 6-wöchigen Aufdosierungs- und einer 6-wöchigen Erhaltungsphase war die Veränderung auf der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D).

Nach 12 Wochen war eine deutliche Verbesserung auf der HAM-D-Skala zu beobachten (Verbesserung um 6,2 Punkte für Patienten, die Paroxetin eingenommen hatten, und Verbesserung um 4,2 Punkte für Patienten, welche Venlafaxin XR einnahmen). Die motorischen Symptome zeigten keine Veränderung, insbesondere keine Verschlechterung.

Relevanz für die Praxis

In der Behandlung einer nicht seltenen Parkinson-Depression sind Paroxetin und Venlafaxin XR sicher und effektiv. Die motorischen Symptome verschlechtern sich nicht unter der Therapie und die Nebenwirkungen sind gering. Erstmals wurde nun auch neben der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer die Gruppe der selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer in der Behandlung der Parkinson-Depression untersucht und zeigt vielversprechende Ergebnisse.



■ Apixaban Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischaemic Attack: A Subgroup Analysis of the ARISTOTLE Trial

Easton JD, et al. *Lancet Neurol* 2012; 11: 503–11.

Abstract

Background: In the ARISTOTLE trial, the rate of stroke or systemic embolism was reduced by apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation (AF). Patients with AF and previous stroke or transient ischaemic attack (TIA) have a high risk of stroke. We therefore aimed to assess the efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in prespecified subgroups of patients with and without previous stroke or TIA.

Methods: Between Dec 19, 2006, and April 2, 2010, patients were enrolled in the ARISTOTLE trial at 1034 clinical sites in 39 countries. 18,201 patients with AF or atrial flutter were randomly assigned to receive apixaban 5 mg twice daily or warfarin (target international normalised ratio 2.0–3.0). The median duration of follow-up was 1.8 years (IQR 1.4–2.3). The primary efficacy outcome was stroke or systemic embolism, analysed by intention to treat. The primary safety outcome was major bleeding in the on-treatment population. All participants, investigators, and sponsors were masked to treatment assignments. In this subgroup analysis, we estimated event rates and used Cox models to compare outcomes in patients with and without previous stroke or TIA. The ARISTOTLE trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00412984.

Findings: Of the trial population, 3436 (19 %) had a previous stroke or TIA. In the subgroup of patients with previous stroke or TIA, the rate of stroke or systemic embolism was 2.46 per 100 patient-years of follow-up in the apixaban group and 3.24 in the warfarin group (hazard ratio [HR] 0.76; 95-% CI: 0.56–1.03); in the subgroup of patients

without previous stroke or TIA, the rate of stroke or systemic embolism was 1.01 per 100 patient-years of follow-up with apixaban and 1.23 with warfarin (HR 0.82; 95%-CI: 0.65–1.03; p for interaction = 0.71). The absolute reduction in the rate of stroke and systemic embolism with apixaban versus warfarin was 0.77 per 100 patient-years of follow-up (95%-CI: –0.08 to 1.63) in patients with and 0.22 (–0.03 to 0.47) in those without previous stroke or TIA. The difference in major bleeding with apixaban compared with warfarin was 1.07 per 100 patient-years (95%-CI: 0.09–2.04) in patients with and 0.93 (0.54–1.32) in those without previous stroke or TIA.

Interpretation: The effects of apixaban versus warfarin were consistent in patients with AF with and without previous stroke or TIA. Owing to the higher risk of these outcomes in patients with previous stroke or TIA, the absolute benefits of apixaban might be greater in this population.

In der ARISTOTLE-Studie [New England Journal of Medicine, 2011] wurden 18.201 Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern zu 2× täglich 5 mg Apixaban (ein Faktor-Xa-Antagonist) oder Warfarin (Ziel-INR-Wert: 2–3) randomisiert. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1,8 Jahren zeigte sich, dass das Medikament ein gutes Wirkungsprofil hatte (ischämische Schlaganfälle bzw. systemische Embolien waren deutlich weniger) und ein gutes Sicherheitsprofil (die Rate der intrazerebralen Blutungen betrug nur die Hälfte).

In der hier vorliegenden Subgruppenanalyse wurden 3436 Patienten (19 % der Gesamtpopulation) analysiert, welche bereits vorher einen Schlaganfall oder eine TIA hatten. Den pri-

mären Endpunkt betreffend (Schlaganfall oder systemische Embolie) betrug die Rate für die Apixaban-Gruppe 2,46 pro 100 Jahre Patientennachuntersuchung und in der Warfarin-Gruppe 3,24. Die absolute Risikoreduktion betrug 0,77 bei Apixaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall oder TIA.

Die Schlussfolgerung ist, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern, unabhängig davon, ob sie vorher schon einen Schlaganfall oder eine TIA hatten, Apixaban das Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien vermindert.

Relevanz für Praxis

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, unabhängig davon, ob sie bereits einen Schlaganfall oder eine TIA hatten, ist eine Therapie mit Apixaban sicher und effektiv in der Prävention eines neuerlichen Ereignisses. Dieser Effekt kommt hauptsächlich durch die Reduktion intrazerebraler Blutungen zustande, wie es auch die Daten über die anderen neuen Antikoagulantien zeigten. Es steht somit ein weiteres Medikament für Patienten mit Vorhofflimmern als Alternative zu Marcoumar zur Verfügung, insbesondere auch bei Patienten mit bereits stattgehabtem Schlaganfall oder TIA.

Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Ferrari

Abt. f. Neurologie, KH der Barmherzigen Brüder

A-1020 Wien, Große Mohrengasse 9

E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at

Zeldox® First-line-Therapie bei Schizophrenie & bipolaren Störungen



= höhere Effektivität

- ✓ Gewichtsneutral
- ✓ Kein Einfluss auf Cholesterin- und Triglyzeridspiegel
- ✓ Geringe Sedierung**

Fachkurzinformation siehe Seite 206



Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
www.pfizer.at

*Nähere Informationen zur Dosierung entnehmen Sie der Fachinformation: **Rajiv Tandon MD. Safety and Tolerability: How do newer generation „Atypical“ Antipsychotics compare?; Psychiatric Quarterly, 2002, S297-311

ZELDOX®
(Ziprasidon)

ZEL-014-1/10-00-02011

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Are Antipsychotics or Antidepressants Needed for Psychotic Depression? A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials Comparing Antidepressant or Antipsychotic Monotherapy with Combination Treatment

Farahani A, Correll CU. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 486–96.

Abstract

Objective: To perform a meta-analysis of antidepressant-antipsychotic cotreatment versus antidepressant or antipsychotic monotherapy for psychotic depression.

Data Sources: We performed an electronic search (from inception of databases until February 28, 2011) in PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, and PsycINFO, without language or time restrictions. Search terms were (psychosis OR psychotic OR hallucinations OR hallucinating OR delusions OR delusional) AND (depression OR depressed OR major depressive disorder) AND (random OR randomized OR randomly).

Study Selection: Eight randomized, placebo-controlled acute-phase studies in adults ($n = 762$) with standardized criteria-defined psychotic depression (including Research Diagnostic Criteria, DSM-III, DSM-IV, or ICD-10) were meta-analyzed, yielding 10 comparisons. Antidepressant-antipsychotic cotreatment was compared in 5 trials with 6 treatment arms ($n = 337$) with antidepressant monotherapy and in 4 trials with 4 treatment arms ($n = 447$) with antipsychotic monotherapy.

Data Extraction: Primary outcome was study-defined inefficacy; secondary outcomes included all-cause discontinuation, specific psychopathology ratings, and side effects. Using random effects models, we calculated relative risk (RR) with 95 % confidence intervals (CIs), number-needed-to-treat/harm (NNT/NNH), and effect size (ES).

Results: Antidepressant-antipsychotic cotreatment outperformed antidepressant monotherapy regarding less study-defined inefficacy (no. of comparisons = 6; $n = 378$; $RR = 0.76$; 95 %-CI: 0.59–0.98; $p = 0.03$; heterogeneity [I^2] = 34 %) (NNT = 7; 95 %-CI: 4–20; $p = 0.009$) and Clinical Global Impressions-Severity of Illness scores (no. of comparisons = 4; $n = 289$; $ES = -0.25$; 95 %-CI: -0.49 to -0.02 ; $p = 0.03$; $I^2 = 0$ %), with trend-level superiority for depression ratings (no. of comparisons = 5; $n = 324$; $ES = -0.20$; 95 %-CI: -0.44 to 0.03 ; $p = 0.09$; $I^2 = 10$ %), but not regarding psychosis ratings (no. of comparisons = 3; $n = 161$; $ES = -0.24$; 95 %-CI: -0.85 to 0.38 ; $p = 0.45$; $I^2 = 70$ %). Antidepressant-antipsychotic cotreatment also outperformed antipsychotic monotherapy regarding less study-defined inefficacy (no. of comparisons = 4; $n = 447$; $RR = 0.73$; 95 %-CI: 0.63–0.84; $p < 0.0001$; $I^2 = 0$ %) (NNT = 5; 95 %-CI: 4–8; $p < 0.0001$) and depression ratings (no. of comparisons = 4; $n = 428$; $ES = -0.49$; 95 %-CI: -0.75 to -0.23 ; $p = 0.0002$; $I^2 = 27$ %), while

anxiety ($p = 0.11$) and psychosis ($p = 0.06$) ratings only trended toward favoring cotreatment. All-cause discontinuation and reported side-effect rates were similar, except for more somnolence with antidepressant-antipsychotic cotreatment versus antidepressants ($p = 0.02$). Only 1 open-label, 4-month extension study ($n = 59$) assessed maintenance/relapse-prevention efficacy of antidepressant-antipsychotic cotreatment versus antidepressant monotherapy, without group differences.

Conclusions: Antidepressant-antipsychotic cotreatment was superior to monotherapy with either drug class in the acute treatment of psychotic depression. These results support recent treatment guidelines, but more studies are needed to assess specific combinations and maintenance/relapse-prevention efficacy.

Eine Metaanalyse von antidepressiv-antipsychotischer Kombimedikation gegenüber Antidepressiva- oder Antipsychotika-Monotherapie für psychotische Depression wurde durchgeführt.

Es wurde eine elektronische Suche (von der Gründung der Datenbanken bis zum 28. Februar 2011) in PubMed/Medline, Cochrane Library und PsycINFO ohne Sprach- oder zeitliche Beschränkung durchgeführt. Suchbegriffe waren: („Psychose“ oder „psychotisch“ oder „Halluzinationen“ oder „halluzinieren“ oder „Wahnvorstellungen“ oder „wahnhaft“) und („Depression“ oder „depressiv“ oder „Major Depression“) und („Zufall“ oder „randomisiert“ oder „zufällig“).

Acht randomisierte placebokontrollierte Akute-Phase-Studien an Erwachsenen ($n = 762$) mit nach standardisierten Kriterien definierter psychotischer Depression (einschließlich Research Diagnostic Criteria, DSM-III, DSM-IV oder ICD-10) wurden in die Metaanalyse einbezogen, wodurch sich 10 Vergleiche ergaben. Antidepressiv-antipsychotische Kombimedikation wurde in 5 Studien mit 6 Therapiearmen ($n = 337$) mit Antidepressiva-Monotherapie und in 4 Studien mit 4 Therapiearmen ($n = 447$) mit Antipsychotika-Monotherapie verglichen.

Primärer Zielparameter war studiendefinierte Unwirksamkeit, sekundäre Endpunkte waren alle begründeten Studienabbrüche, spezifische Psychopathologieratings und Nebenwirkungen. Mit Random-Effects-Modellen wurden das relative Risiko (RR) mit 95 %-Konfidenzintervall (CI), die Number-Needed-to-Treat bzw. -Harm (NNT/NNH) und die Effektstärke (ES) berechnet.

Antidepressiv-antipsychotische Kombimedikation übertraf die antidepressive Monotherapie hinsichtlich weniger studiendefinierter Unwirksamkeit (Anzahl der Vergleiche: 6; $n = 378$; $RR = 0.76$; 95 %-CI: 0.59–0.98; $p = 0.03$; Heterogenität [I^2] = 34 %) (NNT = 7; 95 %-CI: 4–20; $p = 0.009$) und CGI-Scores (Anzahl der Vergleiche: 4; $n = 289$; $ES = -0.25$; 95 %-CI:

–0,49 bis –0,02; $p = 0,03$; $I^2 = 0\%$), mit Trend-Level-Vorteil für Depressionsratings (Anzahl der Vergleiche: 5; $n = 324$; $ES = -0,20$; 95%-CI: –0,44 bis 0,03; $p = 0,09$; $I^2 = 10\%$), aber nicht betreffend Psychoeratings (Anzahl der Vergleiche: 3; $n = 161$; $ES = -0,24$; 95%-CI: –0,85 bis 0,38; $p = 0,45$; $I^2 = 70\%$). Antidepressiv-antipsychotische Komedikation übertraf auch die antipsychotische Monotherapie hinsichtlich geringerer studiendefinierter Unwirksamkeit (Anzahl der Vergleiche: 4; $n = 447$; $RR = 0,73$; 95%-CI: 0,63–0,84; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$) (NNT = 5; 95%-CI: 4–8; $p < 0,0001$) und Depressionsratings (Anzahl der Vergleiche: 4; $n = 428$; $ES = -0,49$; 95%-CI: –0,75 bis –0,23; $p = 0,0002$; $I^2 = 27\%$), während bei Angst- ($p = 0,11$) und Psychoeratings ($p = 0,06$) die Komedikation nur trendmäßig günstiger abschnitt. Alle begründeten Abbrüche und berichteten Nebenwirkungen waren ähnlich, außer für mehr Schläfrigkeit bei antidepressiv-antipsychotischer Komedikation gegenüber Antidepressiva-Monotherapie ($p = 0,02$). Nur eine Open-label-, 4-monatige Anschlussstudie ($n = 59$) untersuchte die Aufrechterhaltungs-/Rückfalls-Präventionswirksamkeit von antidepressiv-antipsychotischer Komedikation gegenüber Antidepressiva-Monotherapie ohne Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die antidepressiv-antipsychotische Komedikation war der Monotherapie mit den jeweiligen Wirkstoffklassen in der akuten Behandlung von psychotischer Depression überlegen. Diese Ergebnisse unterstützen aktuelle Behandlungsrichtlinien, aber weitere Studien sind erforderlich, um bestimmte Kombinationen und die Aufrechterhaltungs-/Rückfalls-Präventionswirksamkeit zu beurteilen.



■ Two-Year Outcomes in First-Episode Psychotic Depression – the McLean-Harvard First-Episode Project

Tohen M, et al. *J Affect Disord* 2012; 136: 1–8.

Abstract

Objective: Early assessment can guide accurate diagnosis, prognosis, and treatment-planning for patients with major mental illnesses. Longitudinal studies in psychotic depression from onset are rare, encouraging the present study.

Method: We followed 56 DSM-IV MDD patients with psychotic features prospectively and systematically to assess course and predictors of operationally-defined syndromal remission, syndromal recovery, symptomatic remission, functional recovery, and new episodes, and to evaluate diagnostic stability.

Results: Among 49/56 cases followed for ≥ 2 years, 59 % retained the initial diagnosis and most achieved syndromal remission (86 %) and recovery (84 %); 58 % remitted symptomatically, and only 35 % (17/49) recovered functionally. Syndromal recovery was earlier following subacute onset, lower initial depression scores, and lack of moodincongruent psychotic features. Within 2 years, 45 % (22/49) experienced new episodes – earlier with younger onset and higher CGI scores. DSM diagnosis changed in 41 %, to bipolar (33 %), or schizoaffective disorders (12 %),

which followed early mania-like or schizophrenia-like features, respectively.

Conclusions: Within 2 years of first-hospitalizations, 41 % of patients initially diagnosed with psychotic-depression met criteria for DSM-IV bipolar or schizoaffective disorders. Of the 59 % retaining the initial diagnosis for 2 years, nearly half experienced new episodes, 42 % remained symptomatic, and two-thirds failed to regain their own prior functional status.

Die frühe Beurteilung kann zu einer genauen Diagnose, Prognose und Therapieplanung für Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen führen. Längsschnittstudien bei psychotischer Depression von Beginn an sind selten, was zur Durchführung der vorliegenden Studie motivierte.

56 Patienten mit DSM-IV Major Depression mit psychotischen Merkmalen wurden prospektiv und systematisch untersucht, um Verlauf und Prädiktoren für operational definierte syndromale Remission, syndromale Erholung, symptomatische Remission, funktionelle Erholung und neue Episoden zu erheben und die diagnostische Stabilität zu bewerten.

Unter 49/56 Fällen, die für ≥ 2 Jahre untersucht wurden, behalten 59 % die anfängliche Diagnose und die meisten erreichen syndromale Remission (86 %) und Erholung (84 %), 58 % symptomatische Remission und nur 35 % (17/49) erholten sich bezüglich des Funktionsniveaus. Syndromale Erholung war früher bei subakutem Beginn, bei geringerer anfänglicher Depressivität und dem Fehlen parathymer psychotischer Merkmale. Innerhalb von 2 Jahren erlebten 45 % (22/49) neue Episoden – früher mit jüngerem Beginn und höheren CGI-Werten. Die DSM-Diagnose wurde in 41 % geändert, in bipolare (33 %) oder schizoaffective Störungen (12 %), die jeweils früheren manieartigen oder schizophrenieartigen Symptomen folgen.

Innerhalb von 2 Jahren nach einem ersten Krankenhausaufenthalt hatten 41 % der Patienten, die initial mit psychotischer Depression diagnostiziert wurden, die Kriterien für eine DSM-IV bipolare oder schizoaffective Störung erfüllt. Von den 59 % mit Beibehaltung der Erstdiagnose für 2 Jahre hat fast die Hälfte neue Episoden erfahren, 42 % blieben symptomatisch und $\frac{2}{3}$ konnten ihren eigenen funktionellen Status vor Erkrankung nicht wiedererlangen.

Relevanz für die Praxis

Die vorliegende Metaanalyse unterstreicht die aktuellen Therapieempfehlungen, wie z. B. der S3-Leitlinie 2012 für unipolare Depression (http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_kurz.pdf): „Bei Patienten mit psychotischer Depression sollte die Kombination des Antidepressivums mit Antipsychotika erwogen werden, wobei die optimale Dosierung und Anwendungsdauer dieser Medikamente unbekannt sind.“ Die psychotische Depression ist einer jener Subtypen der Depression, neben bipolarer und atypischer Depression, die meist nicht auf das erste verordnete Antidepressivum ansprechen. Bei „therapieresistenter Depression“ ist daher differenzialdiagnostisch immer an eine „psychotische De-

pression“ zu denken (vgl. dazu Konsensus-Statement: Therapie-Resistente Depression 2011: <http://www.medizin-medien.at/mm/mm025/neuopsy-sonderheft.pdf>). Im weiteren Verlauf nach einer depressiven Episode mit psychotischen Symptomen kommt es häufig zum Wiederauftreten von Episoden und auch zur Ausbildung bipolarer Verläufe und von Verläufen aus dem schizophrenen Spektrum. Wie schwerwiegend die Diagnose einer „psychotischen Depression“ ist, zeigt, dass $\frac{2}{3}$ der Patienten in der McLean-Harvard First-Episode-Projektstudie ihr ursprüngliches Funktionsniveau nicht wieder erreichen konnten. Eine Akutbehandlung, die in einer Vielzahl der Fälle zu einer

deutlichen Symptomreduktion führt, sollte von einer raschen Anschlussrehabilitation gefolgt werden, um auch das Funktionsniveau wieder auf das ursprüngliche Niveau heben zu können und Chronifizierungsprozesse hintanzuhalten.

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

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. 022031117M

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

57. WISSENSCHAFTLICHE JAHRESTAGUNG

Deutsche Gesellschaft für Klinische
Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung

mit

Fortbildungsakademie der DGKN/Richard-Jung-Kolleg

21. bis 23. März 2013

Tagungshomepage DGKN:

www.dgkn-kongress.de

und

5th International Conference on Non-invasive Brain Stimulation

19. bis 21. März 2013

Tagungshomepage International Conference on NBS:

www.nbs-conference.de



21. bis 23. März 2013 • Leipzig

Buchbesprechung

■ Psychoanalytische Individualpsychologie in Theorie und Praxis. Psychotherapie, Pädagogik, Gesellschaft

B. Rieken, B. Sindelar, T. Stephenson. Springer, Wien-New York, 2011, gebunden, 483 S., ISBN 978-3-7091-0464-4, EUR [A] 59,95

Es wäre höchst an der Zeit gewesen, 100 Jahre nach der Gründung des Österreichischen Vereins für Individualpsychologie durch Alfred Adler (1911) ein aktuelles und verständliches Lehrbuch der Individualpsychologie, wie im Vorwort angekündigt, vorzulegen. Es ist somit zunächst sehr erfreulich, dass ein solcher Impuls von Rieken, Sindelar und Stephenson ausgegangen ist. Die drei in Wien ansässigen Autoren nahmen eine Herausforderung an, die schon in ihrem Ansatz als sehr gewagt zu bezeichnen ist. Die Individualpsychologie, die zweite „Wiener Schule der Psychotherapie“ nach der Psychoanalyse, hatte nämlich seit dem Tod ihres Begründers im Jahr 1937 ein inhaltliches Problem: Da die Entwicklung der individualpsychologischen Theorie und die Abgrenzung von der Psychoanalyse an der Person Adlers festzumachen waren, starb mit ihm sowohl die Weiterentwicklung der Theorie als auch die Abgrenzung von der Psychoanalyse. Zudem traf die Vertreibung nahezu aller Individualpsychologen und Psychoanalytiker während des Nationalsozialismus die Individualpsychologie wesentlich härter als die Psychoanalyse. Nach dem Krieg wurde kein wesentliches individualpsychologisches Lehrbuch in deutscher Sprache mehr herausgegeben, vielleicht mit Ausnahme der Übersetzung von Ansbachers & Ansbachers „Alfred Adlers Individualpsychologie“ (letzte Auflage: 2004). Dies lag sicherlich am literarisch schwierigen Vermächtnis Adlers. Eine systematische Theorie und klare technische Anleitungen für den Therapeuten waren im wissenschaftlichen Erbe Adlers nicht enthalten. Seit dem Ende des 2. Weltkriegs orientierte sich die Individualpsychologie im deutschsprachigen Raum daher wieder stärker an der Psychoanalyse, die zunehmend eine Renaissance erlebte.

Es verwundert daher zunächst nicht, dass die Autoren für den Titel den Neologismus „Psychoanalytische Individualpsychologie“ schufen.

Der Titel klingt nach einer lang ersehnten Synthese beider Schulen. Es mag den Leser jedoch befremden, wenn im geschichtlichen Teil des Buches hauptsächlich Widersprüche zwischen Adler und Freud gegenübergestellt werden, oder wenn Rieken erneut in den Schulstreit gerät, wenn er schreibt: „... doch sollte man die Gemeinsamkeiten auch nicht überstrapazieren“ (S. 58) oder wenn vom großen Unterschied zwischen Psychoanalyse und Individualpsychologie gesprochen wird (S. 59). Da hilft es auch nicht, Aristoteles zu beschwören (S. 60), um ein einheitliches Bild der hier präsentierten „Psychoanalytischen Individualpsychologie“ zu zeichnen. Stephenson formuliert die Absicht hinter dem

Buchtitel treffend, wenn er feststellt, die Individualpsychologie muss, will sie dem vorangestellten Titel gerecht werden, psychoanalytischen Phänomenen Rechnung tragen (S. 103). Diesem Vorhaben scheint allerdings nicht geholfen zu sein, wenn sich in die ansonsten interessanten Versuche, die individualpsychologische Theorie zu systematisieren und sie in Relation zu psychoanalytischen Begriffen zu setzen, immer wieder Adler-Freud-Konflikte mischen, wie z. B. „Adlers überkommene Polemiken gegen Freuds Positionen“ (S. 73), oder wenn behauptet wird, von der Psychoanalyse zu reden sei „eigentlich schon absurd“ (S. 241).

Ein schöner Bogen über den Gesundheitsbegriff bei Adler hin zur Weltgesundheitsorganisation wird im Kapitel von Sindelar gespannt und so der präventive Aspekt der individualpsychologischen Theorie hervorgehoben. Stephenson legt ein spannendes Kapitel zur Entwicklungspsychologie vor, das sich an 4 aktuellen Konzepten der Psychoanalyse orientiert (Affektregulierung, Mentalisierung, Bindung und Intersubjektivität), wenngleich die Ausformulierung der Ideen, der in einem Lehrbuch durchaus ausreichend Platz eingeräumt werden könnte, für interessierte Leser zu kurz kommen könnte. Obschon im Ansatz ansprechende Bezüge zur individualpsychologischen Theorie formuliert werden, bleiben die Ansätze explorativ und haben vielmehr die Form eines diskutierenden Artikels als jene eines Fakten vermittelnden Lehrbuchkapitels. Dies gilt letztlich für das gesamte Buch. Passagen, welche die persönliche Meinung der Autoren widerspiegeln, wie etwa „Meine Lehranalytikerin nahm dann zwar die Information meines Vaters mit einigem Erstaunen entgegen“ (S. 208), sind in einem Lehrbuch definitiv fehl am Platz, ebenso wie paragraphenweise emotionale Polemik gegen Ausbildungsvereine, aus denen die Autoren selbst hervorgingen (S. 209, S. 242), oder aus der Ich-Perspektive geschriebene Biographieteile, wo etwa einer der Autoren seine eigene Entwicklung nachzeichnet – bis hin zu dem Punkt, an dem ihm etwas „mittlerweile klar geworden“ sei (S. 214). Da kann man nur sagen: schön, aber nicht in einem Lehrbuch.

Dem psychotherapeutischen Erstgespräch werden nur 9 Seiten gewidmet und der Beitrag von Sindelar endet mit einer Maxime, welche die Individualpsychologie (wo bleibt die Psychoanalyse?) angeblich auszeichne: Die Zurückweisung jeglicher Dogmatik, nämlich in der Form, dass es keine Regeln gäbe, an die man sich zu halten brauche (S. 229). Da bleibt allerdings die Frage, wozu dann ein Lehrbuch? Die am Umschlagtext erwähnten Querverbindungen zu aktuellen Ergebnissen der Neurowissenschaften enttäuschen auch auf ganzen 6 von insgesamt 483 Seiten. Im Buch finden sich ebenso keine Empfehlungen zum Setting, keine Bezüge zur ICD-10-Diagnostik und zur Therapie der dort klassifizierten Erkrankungen. Die Technik wird nur cursorisch behandelt. Positiv hervorstreichen ist das Kapitel über individualpsychologische Gruppenanalyse, da hat der einzige Gastautor Roland Wölfl vorgelegt, wie ein Buchkapitel aussehen soll: strukturiert, klar und konzise.

Mit diesem Buch legen die 3 Herausgeber ein ungewöhnlich inhomogenes Werk vor. Erstens fehlt es an einer einheitlichen Lehrbuchsystematik und -methodik. Zweitens wird der Versuch, eine „Psychoanalytische Individualpsychologie“ zu kreieren, durch unzähliges Betonen von Widersprüchen und Inkompatibilitäten zwischen beiden Schulen leider von den Autoren selbst *ad absurdum* geführt. Drittens, Polemiken gegen traditionelle Ausbildungsvereine und Selbstmarketing einer Privatuniversität befremden den Leser und zeugen davon, dass es sich bei diesem Lehrbuch um die private Meinung einiger Personen handelt und nicht um einen wissenschaftlichen Konsens. Daher ist dieses Buch eher als ein Skriptum für Studierende der Herausgeber denn als ein ernstzunehmendes Lehrbuch zu sehen. Da die Autoren auch jenen Kontext reichlich beschreiben, in dem das Buch entstanden ist, wird daraus deutlich, dass es sich um ein erstes, hoffentlich vorläufiges Ergebnis der Beschäftigung mit einer „Psychoanalytischen Individualpsychologie“ handelt. Zudem sind Teile des vorliegenden Buchs (S. 50ff) wortgleich in einem

von Rieken (2011, S. 14ff) herausgegebenen Tagungsband (Alfred Adler heute, Waxmann) erschienen und lassen Rückschlüsse auf die Vorläufigkeit der hier präsentierten Ideen zu.

Es ist zu hoffen, dass dieses an sich verdienstvolle Unterfangen in Zukunft elaboriertere Ergebnisse zeitigen wird. Dazu ist jedenfalls sehr zu ermutigen, um der Leserschaft kein verzerrtes Bild der Individualpsychologie zu vermitteln.

Dennoch können Teile aus dem Buch zur Unterhaltung empfohlen werden, wie etwa das Kapitel „Barack Obama und die US-Amerikaner“ (S. 381). Um dieser Rezension etwas Milderndes entgegenzusetzen, scheint ein Zitat von Alfred Adler (1930) an dieser Stelle passend: „*Schwören Sie nicht auf Worte des Lehrers, auch nicht auf meine, überzeugen Sie sich zuerst, bevor Sie Stellung nehmen, dann werden Sie es nie bereuen.*“

PD Dr. Nestor Kapusta, Wien

■ Die Neurobiologie des Glücks. Wie die Positive Psychologie die Medizin verändert

T. Esch. Thieme, Stuttgart, 2011, kartoniert, 216 S., ISBN 978-3-1316-6111-1, EUR [A] 36,00

Glück und die Suche danach haben Konjunktur. Glücksatlantanten und Boulevardzeitungen suggerieren, dass jeder in wenigen Schritten sein Glück finden kann, wenn er nur will. Tobias Esch, Jahrgang 1970, Professor für integrative Gesundheitsförderung in Coburg, adressiert bewusst die Zielgruppe der Ärzte und verwandten medizinischen und therapeutischen Berufe. Seine Ausgangsdiagnose: Die Zielgruppe ist besonders glücksbedürftig, da der fordernde Arbeitsalltag nicht viel Zeit und nicht viel Kraft für das Erleben von Glück lässt. Dass Burn-out, Depressionen und sogar Suizidgedanken in der Zielgruppe des Buches häufiger sind als in anderen, ist längst bekannt; der Versuch, der Zielgruppe in Form eines Buches spezifisch zum Glück zu verhelfen, ist neu.

Um es vorwegzunehmen: Seine Stärken hat das Werk nicht dort, wo es Ratschläge für die Suche nach dem eigenen Glück erteilt, sondern in einem aktuellen Überblick des State-of-the-Art der Glücksforschung aus den Blickwinkeln der Neurobiologie, Psychologie und Hirnforschung. Ausführlich und engagiert beschäftigt sich der Autor auch mit modernen Forschungsansätzen wie Positiver Psychologie und Mind-

Body-Medizin. Zahlreiche Schaubilder und Diagramme helfen zu verstehen, was Glück aus heutiger Sicht der Forschung ist.

Wie man es, insbesondere als Angehöriger der vom Autor angepeilten Zielgruppe, für sich selbst findet, versucht der Autor ebenso engagiert darzustellen. Dass Ärzte und Therapeuten, die selbst glücklich sind, dies auch auf ihre Patienten ausstrahlen, liegt nahe. Das ändert aber nichts an der grundsätzlichen Problematik von Ratgeberliteratur: Was sich gut und schlüssig liest, ist in der eigenen Lebenswirklichkeit noch lange nicht umsetzbar. Dies gilt auch für dieses Buch, obwohl Tobias Esch sich sehr um seine Leser bemüht. Seine Annahme, dass etwa 40 % des Glücksempfindens durch eigenes Bemühen erreicht werden, mag zutreffen. Ob eine schriftliche Anleitung dazu beitragen kann, dieses Glückspotenzial auf Dauer auszuschöpfen, darf dennoch bezweifelt werden.

Fazit

Leser der Zielgruppe wie auch ambitionierte Laien finden insbesondere im ersten Teil einen lesenswerten Überblick über den aktuellen Stand der Glücksforschung aus Sicht verschiedener Disziplinen, mit dem sich das eigene Wissen rasch auf den neuesten Stand bringen lässt. Wer zusätzlich aus dem Ratgeberteil noch für sich persönlich die eine oder andere Anregung aufgreifen kann, ist dem Glück zumindest ein kleines Stück näher gekommen.

Dr. Elena Akimova, Wien

■ Praxishandbuch ADHS – Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen

K. G. Kahl, J. H. Puls, G. Schmid, et al. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 2011. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, kartoniert, 195 S., ISBN 978-3-13-143022-9, EUR [A] 41,20

In der 2. Auflage präsentieren die Autoren auf 195 Seiten ein detailliertes und praxisbezogenes Handbuch über die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung vom Kindes- bis hin zum Erwachsenenalter.

Im ersten Kapitel werden Epidemiologie, Symptomatik und Verlauf dargestellt, weiters erhält der Leser einen Überblick zu Diagnostik, Ätiologie sowie diversen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen.

Eine Stärke dieses Buches ist die inhaltliche Differenzierung nach Altersstufen. Die Kapitel 2–5 behandeln getrennt die Altersgruppen Kleinkind und Vorschulalter (2–6 Jahre), Kind-

heit (6–12 Jahre), Jugend und Adoleszenz (12–21 Jahre) sowie Erwachsenenalter (ab 21 Jahre). Die einzelnen Kapitel gliedern sich jeweils in Symptomatik, medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten sowie in die interessanten Themen Komorbidität und Differenzialdiagnostik. Besonders gelungen ist auch das Unterkapitel „Praxistipps und häufig gestellte Fragen“, in welchem zu jeder Altersstufe realitätsnahe Themen wie Straftaten, Berufsfindung oder Schulprobleme erörtert werden. Die Darstellung ist durchgehend strukturiert, übersichtlich und nicht zuletzt anhand vieler Fallbeispiele sehr praxisbezogen.

Im 6. Kapitel finden sich noch einige hilfreiche Informationen zu Selbsthilfe- und Fachbüchern sowie Adresslisten von Kinder- und Jugendpsychiatrie-Kliniken mit speziellen Schwerpunkten.

Insgesamt zeichnet sich das Buch durch Informationsdichte, aber auch gut verständlich formulierte Texte vor einem soliden wissenschaftlichen Hintergrund aus.

Dr. Diana Meshkat, Wien

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 189

Pram 10 mg-Filmtabletten, Pram 20 mg-Filmtabletten, Pram 40 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 10/20/40 mg Citalopram als Hydrobromid. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mannitol, mikrokristalline Zellulose, hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Titandioxid E 171, Macrogol 6000. **Anwendungsgebiete:** – Depressive Störungen und Zustände verschiedenen Schweregrades, verschiedener Ätiologie und Symptomatologie auch im höheren Lebensalter (Altersdepression) sowie die Vermeidung von Rückfällen/Rezidiven. – Depressive Verstimmungen bei dementiellen Störungen. – Angst- und Panikstörungen, Phobien, Panikattacken mit oder ohne Agoraphobie. – Zwangsstörungen (OCD = Obsessive Compulsive Disorder). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen Citalopram oder einen der sonstigen Bestandteile. – Gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern. – Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem „Long-QT-Syndrom“. – Gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. **ATC-Code:** N06AB04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 14 und 28 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** Update 07/2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Quetialan® XR 50 mg-Retardtabletten, Quetialan® XR 200 mg-Retardtabletten, Quetialan® XR 300 mg-Retardtabletten, Quetialan® XR 400 mg-Retardtabletten. Zusammensetzung: 1 Retardtablette enthält 50/200/300/400mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** 50/200/300/400 mg: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, leichtes Magnesiumoxid, Carrageen (E 407), Povidon K 30, Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** 50 mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid Gelb (E 172), Eisenoxid Rot (E 172). 200/300 mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid Gelb (E 172). 400 mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400. **Anwendungsgebiete:** Quetialan® XR wird verwendet zur – Behandlung der Schizophrenie, einschließlich der Rückfallprävention bei mit Quetialan® XR stabil eingestellten Patienten. – Behandlung der bipolaren Erkrankung (zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren manischen Episoden innerhalb der bipolaren Erkrankung, zur Behandlung von Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung, zur Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, die in der manischen oder depressiven Episode auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben). – Behandlung depressiver Episoden (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben. Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetialan® XR beachten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie HIV-Proteasehemmern, Antimykotika vom Azoltyp, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Diazepine, Oxazepine und Thiazepine, Quetiapin. **ATC-Code:** N05A H04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 50 mg und 200 mg: 10, 30 Stück, 300 und 400 mg: 10, 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!** Update 06/2012

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen der Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die

praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden.

- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Jellinger KA. Kurze Geschichte der Neurowissenschaften in Österreich. J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10: 5–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (Hrsg). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
Beispiele:
 - Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
 - Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich

ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweis Pfeilen gekennzeichnet sein.

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich ist eine Einreichung per E-Mail erwünscht. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43 (0)2231/61258-0
Fax +43 (0)2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Olanzapin Sandoz® seit März 2012 in der Grünen Box!

Seit März 2012 ist Olanzapin Sandoz® aus der Grünen Box verschreibbar. Mit 1. Juli 2012 wurden auch die Schmelztabletten in die Grüne Box des Erstattungskodex aufgenommen.

Mit Olanzapin Sandoz® steht Ihnen eine sehr große Palette an Dosierungen von 2,5–20 mg zur Verfügung. Das Medikament ist zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen. Außerdem ist Olanzapin Sandoz® 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 bipolarer Störung indiziert.

Sowohl die Film- als auch die Schmelztabletten von Olanzapin Sandoz® sind in Stärken bis zu 20 mg erhältlich. Damit kann die zugelassene höchste Tagesdosis mit nur einer Tablette oder Schmelztablette verabreicht werden. Auch ist nun die Filmtablette in der Dosierung 7,5 mg als Zwischenstärke verfügbar.

Der Vorteil von Olanzapin Sandoz® Schmelztabletten liegt neben den breiten Dosierungsmöglichkeiten von 5–20 mg und der raschen Lösbarkeit insbesondere auch in der leichten Handhabung: Die Schmelztabletten können ganz einfach aus dem Blister herausgedrückt



werden und zergehen dann auf der Zunge.

Sandoz Österreich konnte mit der jüngsten Innovation die Palette der Antipsychotika um eine weitere Therapieoption erweitern und deckt mit Olanzapin Sandoz®, Risperidon Sandoz® und Quetiapin Sandoz® einen großen Teil der medikamentösen Therapie in Schizophrenie und bipolarer Störung ab.

Die Sandoz GmbH mit Sitz in Kundl/Tirol ist Österreichs größter Pharmaproduzent und -exporteur und beschäftigt an den 3 Standorten Kundl, Schaftanau und Wien rund 3000 Mitarbeiter. Der Standort Kundl ist einer der größten

Entwicklungs- und Produktionsstandorte von Sandoz global. Die Sandoz GmbH zählt zu den führenden Herstellern von Antibiotika weltweit und ist ein Pionier auf dem Gebiet moderner Biosimilars. Sandoz Österreich ist ein kompetenter Partner in ZNS und stellt Medikamente zur Behandlung von Krankheiten wie Schizophrenie, Depression, Parkinson, Alzheimer und Epilepsie her.

Weitere Informationen:

Sandoz GmbH

Commercial Operations

A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17

E-Mail:

sandoz-wien.kommunikation@sandoz.com

Fachkurzinformation zu dieser Seite und zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite

Olanzapin Sandoz 2,5 mg – Filmtabletten; Olanzapin Sandoz 5 mg – Filmtabletten; Olanzapin Sandoz 7,5 mg – Filmtabletten; Olanzapin Sandoz 10 mg – Filmtabletten; Olanzapin Sandoz 15 mg – Filmtabletten; Olanzapin Sandoz 20 mg – Filmtabletten. Olanzapin Sandoz 5 mg – Schmelztabletten; Olanzapin Sandoz 10 mg – Schmelztabletten; Olanzapin Sandoz 15 mg – Schmelztabletten; Olanzapin Sandoz 20 mg – Schmelztabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 2,5 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Olanzapin, Sonstiger Bestandteil: 74,11 mg/148,22 mg/222,33 mg/296,44 mg/169,31 mg/225,75 mg Lactose pro Filmtablette. Schmelztabletten: Jede Schmelztablette enthält 5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Olanzapin. Sonstiger Bestandteil: 60,60 mg/121,20 mg/181,80 mg/242,40 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 57,57 mg/115,14 mg/172,71 mg/230,28 mg Lactose wasserfrei. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika: Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine. ATC-Code: N05AH03. **Anwendungsgebiete:** Erwachsene: Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam. Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt. Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Filmtabletten: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat; Tablettenfilm: Polyvinylalkohol, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, zusätzlich für Olanzapin 15 mg: Indigocarmin (E132), zusätzlich für Olanzapin 20 mg: rotes Eisenoxid (E172). Schmelztabletten: Crospovidon (Typ A), Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hydroxypropylcellulose, Pfefferminzgeschmack aus Pfefferminzöl, terpenloses Pfefferminzöl, Eucalyptol, Menthon, Isomenthon, Methylacetat, Menthol, Talkum, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** April/September 2012. **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.**

OLZ/SAN/2012/8/1

Fachkurzinformation zu Seite 203

Risperidon Sandoz 0,25/0,5/1/2/3/4 mg – Filmtabletten; Risperidon Hexal 0,5/1/2/3/4 mg – Filmtabletten; Risperidon Sandoz 0,5/1/2 mg – Schmelztabletten; Risperidon Sandoz 1 mg/ml – Lösung zum Einnehmen; Risperidon Hexal 1 mg/ml – Lösung zum Einnehmen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Risperidon Sandoz 0,25/0,5/1/2/3/4 mg – Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 0,25/0,5/1/2/3/4 mg Risperidon. Sonstige Bestandteile: Eine Tablette enthält 23,8/23,8/51,25/101,45/151,94/202,49 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat). Risperidon Hexal 0,5/1/2/3/4 mg – Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 0,5/1/2/3/4 mg Risperidon. Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 23,8/40,0/80,0/120,0/160,0 mg Lactose (als Monohydrat). Risperidon Sandoz 0,5/1/2 mg – Schmelztabletten: Jede Risperidon Sandoz 0,5/1/2 mg Schmelztablette enthält 0,5/1/2 mg Risperidon. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Aspartam (E 951) und Sorbitol (E 420). Risperidon Sandoz/Hexal 1 mg/ml – Lösung zum Einnehmen: 1 ml enthält 1 mg Risperidon. Sonstiger Bestandteil: Benzoesäure. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antipsychotika. ATC-Code: N05AX08. **Anwendungsgebiete:** Risperidon Sandoz/Hexal ist indiziert für zur Behandlung der Schizophrenie. Risperidon Sandoz/Hexal ist indiziert zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden assoziiert mit bipolaren Störungen. Risperidon Sandoz/Hexal ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nicht-pharmakologische Methoden nicht ansprechen und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht. Risperidon Sandoz/Hexal ist indiziert zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern im Alter ab 5 Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung, die gemäß der DSM IV Kriterien diagnostiziert wurden, bei denen der Schweregrad der aggressiven oder anderen störenden Verhaltensweisen eine pharmakologische Behandlung erfordert. Die pharmakologische Behandlung muss ein integraler Bestandteil eines umfassenden Behandlungsprogramms sein, welches psychosoziale und erzieherische Maßnahmen beinhaltet. Es wird empfohlen, dass Risperidon von einem Facharzt für Kinderneurologie, für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder von einem Arzt, der für die Behandlung von Verhaltensstörung bei Kindern und Jugendlichen ausreichende Erfahrung hat, verordnet wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Risperidon Sandoz 1/2/3/4 mg – Filmtabletten: Kern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460), vorverkleisterte Stärke (Mais), kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b); Überzug Risperidon Sandoz 1 mg: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Lactose-Monohydrat; Überzug Risperidon Sandoz 2 mg: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Lactose-Monohydrat, Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid rot (E172); Überzug Risperidon Sandoz 3 mg: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Lactose-Monohydrat, Chinolingelb (E104) (unlöslich); Überzug Risperidon Sandoz 4 mg: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Lactose-Monohydrat, Indigotin (E132) (unlöslich), Chinolingelb (E104) (unlöslich). Risperidon Sandoz 0,25/0,5 mg – Filmtabletten: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid; Tablettenüberzug Risperidon Sandoz 0,25 mg: Eisenoxid gelb (E 172), Sepifilm LP 761 (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose, Hypromellose, Stearinsäure, Titandioxid (E 171)); Tablettenüberzug Risperidon Sandoz 0,5 mg: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Stearinsäure, Eisenoxid rot (E 172), Titandioxid (E 171). Risperidon Hexal 1/2/3/4 mg – Filmtabletten: Kern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, prägelatinisierte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Natriumlaurylsulfat, Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat; Filmüberzug Risperidon Hexal 1 mg: Hypromellose, Titandioxid (E-171), Macrogol 400; Filmüberzug Risperidon Hexal 2 mg: Hypromellose, Titandioxid (E-171), Macrogol 400, Eisenoxid rot (E-172); Filmüberzug Risperidon Hexal 3 mg: Hypromellose, Titandioxid (E-171), Macrogol 400, Chinolingelb (E-104); Filmüberzug Risperidon Hexal 4 mg: Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Titandioxid (E-171), Eisenoxid rot (E-172), Eisenoxid schwarz (E-172). Risperidon Hexal 0,5 mg – Filmtabletten: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid; Tablettenüberzug: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Stearinsäure, Eisenoxid rot (E 172), Titandioxid (E 171). Risperidon Sandoz 0,5/1/2 mg – Schmelztabletten: Mannitol, basisches Butylmethacrylat-Copolymer, Povidon K25, Mikrokristalline Cellulose, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Aspartam (E 951), Crospovidon, rotes Eisenoxid (E 172), Grüne-Minze-Aroma (enthält insbesondere Sorbitol (E 420)), Pfefferminzaroma (enthält insbesondere Sorbitol (E 420), Levomenthol), Calciumsilikat, Magnesiumstearat. Risperidon Sandoz/Hexal 1 mg/ml – Lösung: 2 mg/ml Benzoesäure, gereinigtes Wasser. **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl bzw. Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien. **Packungsgrößen:** 1/2/3/4 mg Sandoz und Hexal Filmtabletten und 0,5 mg Hexal Filmtabletten: 10 und 60 Stück; 0,25/0,5 mg Filmtabletten, 0,5/1/2 mg Schmelztabletten: 20 und 60 Stück. 1 mg/ml Lösung: 30 ml und 100 ml. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Februar 2012. **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.**

Quetiapin Sandoz 25/100/200/300 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält Quetiapinfumarat entsprechend 25/100/200/300 mg Quetiapin. Sonstige Bestandteile: Eine Tablette enthält 1/4/8/12 mg Lactose-Monohydrat. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antipsychotika, Diazepine, Oxazepine und Thiazepine; ATC-Code: N05A H04. **Anwendungsgebiete:** Quetiapin Sandoz ist angezeigt für die Behandlung von: Schizophrenie; bipolarer Erkrankung: zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer manischer Episoden in der bipolaren Erkrankung, zur Behandlung von Episoden der Major Depression innerhalb der bipolaren Erkrankung, zur Rückfallprävention bei bipolaren Patienten, die in der manischen oder depressiven Episode auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Die gleichzeitige Verabreichung von Cytochrom-P-450-3A4-Hemmern wie HIV-Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug Quetiapin Sandoz 25 mg: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid, gelb (E 172), Eisenoxid, rot (E 172); Tablettenüberzug Quetiapin Sandoz 100 mg: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid, gelb (E 172); Tablettenüberzug Quetiapin Sandoz 200 mg: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400; Tablettenüberzug Quetiapin Sandoz 300 mg: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400. **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl. **Packungsgrößen:** 25/200/300 mg: 6 und 60 Stück; 100 mg: 6, 60 und 90 Stück. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Juli 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.**

Effektive Immunmodulation vom ersten Tag an

Patienten mit einer schubförmigen Multiplen Sklerose (RRMS) profitieren von einer frühen Therapie. Dies unterstreicht die auf dem AAN 2012 vorgestellte Zwischenauswertung nach 36 Monaten der auf 60 Monate angelegten REFLEX/REFLEXION-Studie.

2012 erhielt Interferon- β -1a s.c. (Rebif®) von der europäischen Zulassungsagentur EMA eine Indikationserweiterung für den Einsatz bei Patienten, die ein erstes demyelinisierendes Ereignis erlitten hatten und für die ein hohes Risiko besteht, eine RRMS zu entwickeln. Die Indikationserweiterung beruhte auf den Ergebnissen der REFLEX-Studie (REbif FLExible dosing in early multiple sclerosis) [1].

In der placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 517 Patienten randomisiert und entweder mit Interferon- β -1a s.c. 44 μ g 3 $\times$ wöchentlich, Interferon- β -1a s.c. 44 μ g 1 $\times$ wöchentlich oder Placebo behandelt. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren behandelt oder bis zum Auftreten eines zweiten Ereignisses, das zur klinischen Diagnose einer MS-Erkrankung führte. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Entwicklung einer MS entsprechend den McDonald-Kriterien von 2005. Weitere Endpunkte umfassten die Zeit bis zur Entwicklung einer klinisch gesi-

cherten MS, Beurteilung der Krankheitsaktivität in der MRT-Bildgebung sowie klinisch bedeutsame Schübe.

Für Patienten, die 3 $\times$ wöchentlich Interferon- β -1a s.c. 44 μ g erhielten, war das Risiko eine CDMS um 51 % verringert ($p < 0,00001$) gegenüber Placebo. Bei den Patienten, die Interferon- β -1a s.c. 44 μ g 1 $\times$ wöchentlich erhielten, war das Risiko gegenüber Placebo um 31 % ($p = 0,008$) verringert. Insgesamt kam es unter Interferon- β -1a s.c. 44 μ g 3 $\times$ wöchentlich und Interferon- β -1a s.c. 44 μ g 1 $\times$ wöchentlich signifikant seltener zu einer Konversion zu einer CDMS als in der Placebogruppe (Interferon- β -1a s.c. 44 μ g 3 $\times$ wöchentlich: 20,6 %; $p = 0,0004$ vs. Placebo; Interferon- β -1a s.c. 44 μ g 1 $\times$ wöchentlich: 21,6 %; $p = 0,0023$ vs. Placebo; Placebo: 37,5 %).

In der sich an die REFLEX-Studie anschließenden Extensionsstudie REFLEXION (REFLEX extensIOn study) wird die Frage untersucht, wie gut die Patienten im Langzeitverlauf von der Frühtherapie mit den beiden Dosierungen Interferon- β -1a s.c. profitieren und ob sich durch eine verzögerte hochfrequente Therapie der zeitliche Vorsprung der initialen Interferontherapie wieder aufholen lässt [2]. Gleichzeitig wurde die Placebogruppe auf Interferon- β -1a s.c. 44 μ g 3 $\times$ wöchentlich umgestellt.

Die Beobachtungsdauer der REFLEX/REFLEXION-Studie ist auf 60 Monate ausgelegt. Auf dem AAN 2012 wurden die Ergebnisse einer vorgeplanten Zwi-

schenauswertung nach 36 Monaten vorgestellt.

Insgesamt wurden 402 Patienten für die REFLEXION-Studie randomisiert (77,8 % der REFLEX-Population). Die Auswertung unterstreicht eine frühe Behandlung mit Interferon- β -1a s.c. 44 μ g bereits ab dem ersten demyelinisierenden Ereignis. Dies gilt für beide Endpunkte: die Zeit bis zum Erreichen einer CDMS und die Zeit bis zum Erreichen der McDonald-Kriterien von 2005. Interferon- β -1a s.c. 44 μ g 3 $\times$ wöchentlich verringerte gegenüber der verzögerten Therapie das Risiko einer CDMS signifikant um 44,5 % ($p = 0,002$).

Bei der Zeit bis zum Erreichen der McDonald-Kriterien von 2005 erwies sich die 3 $\times$ wöchentliche Gabe sowohl gegenüber der verzögerten Gabe (Risikoreduktion um 49,2 %; $p < 0,001$) als auch der initialen 1 $\times$ wöchentlichen Gabe als signifikant überlegen (Risikoreduktion um 27,8 %; $p = 0,024$; Abb. 1). Auffallend ist hier die frühe Differenzierung der 3 Verläufe.

Auch die Bildgebung belegt den Vorteil der 3 $\times$ wöchentlichen Gabe vom ersten Tag an. Im T2-gewichteten MRT war die Läsionslast signifikant geringer im Vergleich zu den beiden anderen Therapiearmen ($p < 0,001$ vs. verzögerte 3 $\times$ wöchentliche Gabe; $p = 0,009$ vs. 1 $\times$ wöchentliche Gabe).

Quelle:

64. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), New Orleans, 21.–28.04.2012.

Literatur:

1. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33–41.
2. Freedman MS, Comi G, De Stefano N, et al. Efficacy of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a on the risk of conversion from a first demyelinating event to multiple sclerosis and on MRI measures of disease: 3-year results of phase III, double-blind, multicentre trials (REFLEX and REFLEXION). American Academy of Neurology 2012 Annual Meeting. April 21–28, 2012, New Orleans; # 5LB001.014.

Fachkurzinformation siehe Seite 206.

Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH

Mag. Sabine Spranger

A-1147 Wien, Zimlagasse 5

E-Mail:

sabine.spranger@merckgroup.com

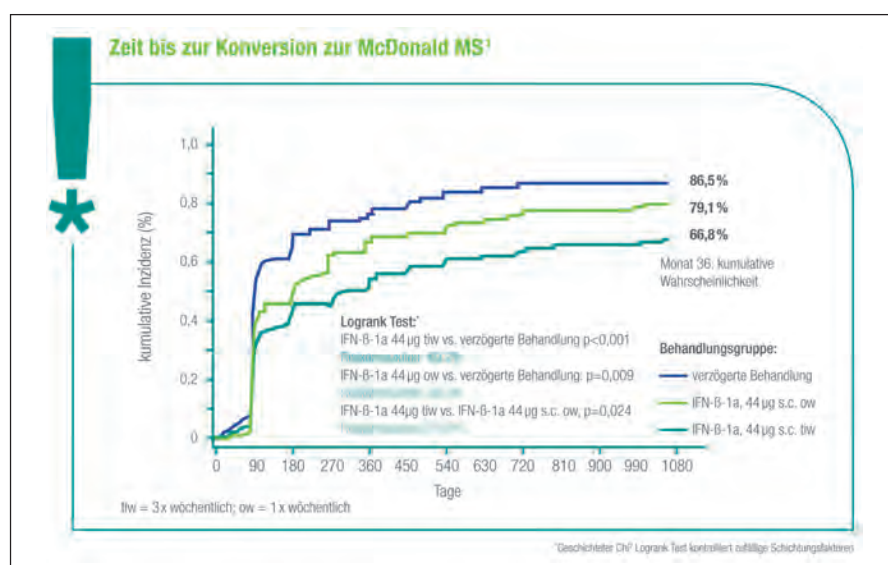


Abbildung 1: Zeit bis zur Konversion zu einer MS (McDonald-Kriterien 2005) unter Interferon- β -1a s.c. 44 μ g in der REFLEXION-Extensionsstudie. Übersetzt aus [2] mit Genehmigung des Autors.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 205

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/0,1 ml 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/0,5 ml 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/0,5 ml 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 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:** Juni 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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 195

ZELDOX® 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg – Hartkapseln; ZELDOX® 10 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: **Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 20 mg, 40 mg, 60 mg oder 80 mg Ziprasidon. Sonstiger Bestandteil: Jede 20 mg Kapsel enthält 66,1 mg Lactose-Monohydrat. Jede 40 mg Kapsel enthält 87,83 mg Lactose-Monohydrat. Jede 60 mg Kapsel enthält 131,74 mg Lactose-Monohydrat. Jede 80 mg Kapsel enthält 175,65 mg Lactose-Monohydrat. **Suspension:** 1 ml enthält Ziprasidonhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 10 mg Ziprasidon. Sonstige Bestandteile: 1 ml enthält 1,36 mg Methyl-4-hydroxybenzoat. 1 ml enthält 0,17 mg Propyl-4-hydroxybenzoat. 1 ml enthält 4,65 mg Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile: Hartkapseln:** Inhalt: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Maisstärke, Magnesiumstearat; Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E-171), Natriumlaurylsulfat (Natriumdodecylsulfat), Indigotin (E-132, nur bei 20 mg, 40 mg, 80 mg Hartkapseln); Drucktinte: Schellack, wasserfreies Ethanol, Isopropylalkohol, n-Butylalkohol, Propylenglycol, gereinigtes Wasser, Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid, Eisenoxid schwarz (E-172). **Suspension:** Gereinigtes Wasser, Xylitol (E-967), Natriumchlorid, hochdisperses Siliciumdioxid, Kirscharoma, Xanthangummi (E-415), Methyl-4-hydroxybenzoat (E-218), Natriumcitrat (E-331), Citronensäure wasserfrei (E-330), Polysorbat 80 (E-433), Propyl-4-hydroxybenzoat (E-216). **Anwendungsgebiete:** Ziprasidon ist indiziert zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen. Ziprasidon ist indiziert zur Behandlung von manischen oder gemischten Episoden mittleren Schweregrades im Rahmen von bipolaren Störungen bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren (die Prävention von Episoden bipolarer Störungen wurde nicht nachgewiesen – siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Ziprasidon oder einen der sonstigen Bestandteile. Bekannte QT-Intervall-Verlängerung. Angeborenes QT-Syndrom. Kürzlich vorangegangener akuter Myokardinfarkt. Dekompensierte Herzinsuffizienz. Herzrhythmusstörungen, die mit Antiarrhythmika der Klassen IA oder III behandelt werden. Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Arsenitrioxid, Halofantrin, Levomethadylacetat, Mesoridazin, Thioridazin, Pimozid, Sparfloxazin, Gatifloxazin, Moxifloxazin, Dolasetronmesylat, Mefloquin, Sertindol oder Cisaprid. (Siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotikum, Indolderivate, ATC-Code N05A E04. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Februar 2011. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Aedon® (Olanzapin): Neue Option bei Schizophrenie und bipolarer Störung

Olanzapin ist ein atypisches Neuroleptikum, das sich sowohl in der Behandlung der Schizophrenie als auch von bipolaren Störungen als wirksam und sicher erwiesen hat.

Mit Aedon® Film- bzw. Schmelztabletten in den Wirkstärken 2,5/5/10/15 mg bzw. 5/10/15 mg steht eine neue Option zur Behandlung der Schizophrenie und von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden (sowie bei Patienten, deren manische Phase auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, und zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung) zur Verfügung.

Aedon® ist in der Grünen Box mit einem Preisvorteil von bis zu -51 % verschreibbar [1].

Das Indikationsspektrum von Neuroleptika ist breit und reicht von der Therapie und Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen über die Behandlung von Manien und schweren, ins-



besondere wahnhaften Depressionen bis hin zu organischen Psychosen und Zwangsstörungen [2].

Olanzapin ist ein Neuroleptikum der zweiten Generation (neueres/atypisches Neuroleptikum) und hat sich sowohl bei Schizophrenie als auch bei bipolaren Störungen als wirksam und sicher erwiesen. So hat sich in einer Vergleichsstudie mehrerer Neuroleptika Olanzapin als die effektivste Substanz mit den geringsten Gesamt-Therapieabbruchraten sowie Therapieabbrüchen aufgrund mangelnder Wirksamkeit erwiesen [3].

Aedon® in der Grünen Box

Mit Aedon® wurde rezent eine neue Arzneimittelspezialität mit dem Wirkstoff Olanzapin in Österreich zugelassen – und zwar als Film- bzw. Schmelztablette in den Wirkstärken 2,5/5/10/15 mg bzw. 5/10/15 mg. Beide Applika-

tionsformen sind in allen Wirkstärken in 2 Packungsgrößen (zu 10 bzw. 30 Stück) erhältlich und seit 1. Februar 2012 in der Grünen Box. Film- und Schmelztabletten sind bei einer bezüglich Geschwindigkeit und Menge vergleichbaren Resorption bioäquivalent, die Dosierung und Häufigkeit der Einnahme sind demnach gleich [4].

Literatur:

1. Vergleich Olanzapin-Erstanbieter 15 mg FT 28 Stk. vs. Aedon® 15 mg FT 30 Stk., Preisbasis KP WVZ 10/2012.
2. Kasper S, Lehofer M (Hrsg.). Konsensus-Statement: Schizophrenie – Medikamentöse Therapie. State of the Art 2003. 2. Aufl. Clinicum Sonderausgabe 2003.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al.; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209–23.
4. Austria Codex Fachinformation.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G. L. Pharma GmbH
Mag. Thomas Tommasi
A-1160 Wien, Arnethgasse 3
E-Mail:
thomas.tommasi@gl-pharma.at

Fachkurzinformation

Aedon 2,5 mg- Filmtabletten – Aedon 5 mg- Filmtabletten – Aedon 10 mg- Filmtabletten – Aedon 15 mg- Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 2,5 mg Olanzapin. *Sonstiger Bestandteil:* 40 mg Lactose-Monohydrat. 1 Filmtablette enthält 5 mg Olanzapin. *Sonstiger Bestandteil:* 80 mg Lactose-Monohydrat. 1 Filmtablette enthält 10 mg Olanzapin. *Sonstiger Bestandteil:* 160 mg Lactose-Monohydrat. 1 Filmtablette enthält 15 mg Olanzapin. *Sonstiger Bestandteil:* 240 mg Lactose-Monohydrat. *Sonstige Bestandteile:* 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg: *Tablettenkern:* Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hydroxypropylcellulose, Talkum, Magnesiumstearat. *Tablettenfilm:* Opadry AMB White OY-B-28920 bestehend aus Lecithin (E 322), Polyvinylalkohol, Talkum, Xanthangummi (E 415), Titandioxid (E 171). 15 mg: *Tablettenkern:* Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hydroxypropylcellulose, Talkum, Magnesiumstearat. *Tablettenfilm:* Opadry AMB White OY-B-28920 bestehend aus Lecithin (E 322), Polyvinylalkohol, Talkum, Xanthangummi (E 415), Titandioxid (E 171). Opadry AMB Grey 80W26503 bestehend aus Polyvinylalkohol, Lecithin (E 322), Talkum, Xanthangummi (E 415), Titandioxid (E 171), Indigotin I (E 132) gelbes Eisenoxid (E 172), schwarzes Eisenoxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** *Erwachsene:* Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam. Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt. Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekanntem Risiko eines Engwinkelglaukoms. **Wirkstoffgruppe:** **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antipsychotika ATC-Code: N05AH03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 10 und 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!**

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



**Bis zu
-77%
Einsparung**
im Vergleich zum
Erstanbieter¹

Quetialan® XR

1x täglich schnell zur Zieldosis



- Einmalgabe für verbesserte Therapieadhärenz^{2,3}
- Wirksam in der Akutsymptomatik und in der Rückfallprävention⁴



GEROT LANNACH

Ihr österreichischer Partner in
der Psychiatrie und Neurologie

01/09/2012

Quellen:

¹ WVZ 10/2012, Vergleich Quetialan® XR 50 mg 30 Stk. Pkg. (Privatverkaufspreis) mit Seroquel XR® 50 mg 30 Stk. Pkg. (Kassenpreis)

² Meulien D et al. Hum Psychopharmacol. 2010;25:103-15 ³ Saini SD et al. Am J Manag Care. 2009;15(6):e22-33.

⁴ in den Indikationen Schizophrenie und bipolare Erkrankung *Grüne Box (ab 1.10.2012): 200 mg, 300 mg, 400 mg

Fachkurzinformation siehe Seite 201