

Journal für  
**Neurologie, Neurochirurgie  
und Psychiatrie**

**Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems**

**Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie**

G. H. Vince

**NEUROLOGIE**

**„Spreading Depolarization“ bei Migräneaura und Schlaganfall im menschlichen Gehirn**

J. P. Dreier et al.

**NEUROCHIRURGIE**

**Gamma-Knife-Radiochirurgie bei Sinus-cavernosus-Meningeomen**

B. Gatterbauer, K. Kitz

**PSYCHIATRIE**

**Neurobiologie von Bindung und Sexualität**

G. Hübner

**RUBRIKEN**

**Auf einen Blick**

**Steckbrief seltener Krankheitsbilder**

**News-Screen Psychiatrie**

**News-Screen Neurologie**

**Für Sie zusammengefasst**

**Aktuelles**

**Pharma-News**



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

Member of the  DOAJ  
DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

Für Ihre Parkinson-Patienten ist  
die Zeit entscheidend.



Azilect®  
– bewusst  
jetzt!

Fachkurzinformation siehe Seite 45

# Inhalt

|                                                                                                                                                                                                                                                       |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie</b>                                                                                                                                                                                                  | <b>4</b>  |
| <b>Interdisziplinäres Management von Akustikusneurinomen</b>                                                                                                                                                                                          |           |
| G. H. Vince                                                                                                                                                                                                                                           |           |
| <b>NEUROLOGIE</b>                                                                                                                                                                                                                                     |           |
| <b>„Spreading Depolarization“ bei Migräneaura und Schlaganfall im menschlichen Gehirn</b>                                                                                                                                                             | <b>8</b>  |
| J. P. Dreier, P. Vajkoczy, G. Bohner, R. Graf, H. Vatter, O. W. Sakowitz, P. Martus, C. Dohmen, A. Sarrafzadeh, M. Scheel, S. Major, J. Woitzik für die DISCHARGE-1-Studiengruppe                                                                     |           |
| <b>NEUROCHIRURGIE</b>                                                                                                                                                                                                                                 |           |
| <b>Gamma-Knife-Radiochirurgie bei Sinus-cavernosus-Meningeomen</b>                                                                                                                                                                                    | <b>18</b> |
| B. Gatterbauer, K. Kitz                                                                                                                                                                                                                               |           |
| <b>PSYCHIATRIE</b>                                                                                                                                                                                                                                    |           |
| <b>Neurobiologie von Bindung und Sexualität</b>                                                                                                                                                                                                       | <b>24</b> |
| G. Hübner                                                                                                                                                                                                                                             |           |
| <b>RUBRIKEN</b>                                                                                                                                                                                                                                       |           |
| <b>Auf einen Blick</b>                                                                                                                                                                                                                                | <b>28</b> |
| <b>Steckbrief seltener Krankheitsbilder</b>                                                                                                                                                                                                           | <b>34</b> |
| <b>News-Screen Psychiatrie</b>                                                                                                                                                                                                                        | <b>38</b> |
| <b>News-Screen Neurologie</b>                                                                                                                                                                                                                         | <b>40</b> |
| <b>Für Sie zusammengefasst</b>                                                                                                                                                                                                                        | <b>42</b> |
| <b>Aktuelles</b>                                                                                                                                                                                                                                      | <b>44</b> |
| <b>Pharma-News</b>                                                                                                                                                                                                                                    | <b>45</b> |
| <b>Impressum</b>                                                                                                                                                                                                                                      | <b>47</b> |
| <b>Titelbild:</b> Patientin, 64 a, Sinus-cavernosus-Meningeom links, Symptome: leichte gelegentliche Kopfschmerzen, kein Gesichtsfelddefekt. Chiasma durch Tumor angehoben, glatte, konvexe Außenkontur. Aus: Gatterbauer B., Kitz K., S. 19, Abb. 1. |           |

## Wir danken den Reviewern 2012

C. Baumgartner, C. Butterfield-Meissl, P. Fischer, A. Gruber, W. Pfisterer, H. Rittmannsberger, B. Saletu, H. Schanda, A. Schosser-Haupt, C. Spindelegger, P. Stein, C. Stuppäck, K. Ungersböck, H. Walter, D. Winkler

**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

## Interdisziplinäres Management von Akustikusneurinomen



PD Dr. Giles Hamilton Vince

Das Akustikusneurinom ist ein biologisch gutartiger Tumor, der sich aus den Schwann-Zellen der Nervenscheide des vestibulären Anteils des N. vestibulocochlearis entwickelt. Die ersten klinischen Symptome sind zumeist Hörstörung, Tinnitus oder Schwindel.

Der Tumor dehnt sich im Zuge seines Wachstums vom inneren Gehörgang in den Kleinhirnbrückenwinkel aus, sodass auch Störungen des N. facialis, des N. trigeminus und der kaudalen Hirnnerven auftreten können. Bei fortgeschrittenem Wachstum kann sich eine Kompression des Hirnstamms ausbilden.

In retrospektiven Untersuchungen wird eine Wachstumsgeschwindigkeit im Durchmesser von 0–3,9 mm pro Jahr und eine Verdopplung des Tumolvolumens zwischen 1,65 und 4,4 Jahren postuliert [1]. Die Indikation zur Behandlung ergibt sich aus dem Ziel, das Hörvermögen auf dem tumor betroffenen Ohr zu erhalten und einer weiteren neurologischen Verschlechterung vorzubeugen. Allerdings können aufgrund dieser vergleichsweise geringen Wachstumsdynamik verschiedene Vorgehensweisen in Ruhe gegeneinander abgewogen werden. Neben der Möglichkeit einer Verlaufsbeobachtung mit regelmäßigen klinischen und MRT-Kontrollen kann die operative mikrochirurgische Entfernung des Tumors oder eine strahlentherapeutische Intervention erwogen werden.

### ■ Mikrochirurgische Operation

Die mikrochirurgische Entfernung des Tumors kann über verschiedene Zugangswege erreicht werden. Die 3 favorisierten Zugänge sind hierbei der translabyrinthäre, der transtemporale und der retrosigmoidale Zugang. Je nach neurologischem Ausgangsbefund des Patienten, Größe und Konfiguration des Tumors bietet jede Vorgehensweise besondere Vorteile oder Einschränkungen.

#### Translabyrinthärer Zugang

Dieser 1964 erstmals von House und Hitselsberger beschriebene Zugangsweg über das Mastoid und Innenohr erlaubt eine Entfernung des Tumors mit einer hohen Sicherheit für den N. facialis [2]. Allerdings werden hierbei Utriculus und Sacculus sowie die Bogengänge entfernt, sodass unweigerlich eine Ertaubung der tumor betroffenen Seite folgt. Dieser Zugangsweg bleibt daher jenen Situationen vorbehalten, in denen das betroffene Ohr bereits eine hochgradige Hörstörung aufweist oder eine Surditas besteht.

#### Transtemporaler Zugang

Beim transtemporalen Zugang wird der Tumor über eine Eröffnung der Temporalschuppe und des Felsenbeins freigelegt. Durch den direkten Zugang zum Fundus des inneren Gehörgangs eignet er sich besonders für kleinere, intrakanalikulär gelegene Tumoren, bei denen neben dem N. facialis auch die Hörfunktion erhalten werden soll. Der Vestibularisanteil des Nervs wird hierbei in der Regel durchtrennt.

#### Retromastoidaler Zugang

Auf dem retromastoidalen subokzipitalen Zugangsweg lassen sich auch große Akustikusneurinome sicher entfernen oder dekomprimieren, da eine gute Übersicht über den Kleinhirnbrückenwinkel, die Hirnnerven und den Hirnstamm besteht. Bei der von Roosen und Helms [3] optimierten interdisziplinären Vorgangsweise werden der Zugang zum Kleinhirnbrückenwinkel und die Resektion des extrameatalen Tumoranteils durch den Neurochirurgen durchgeführt. In gleicher Sitzung wird dann der intrakanalikuläre Tumorrest nach Eröffnung des Felsenbeins über dem inneren Gehörgang durch den HNO-Chirurgen entfernt. Bei diesem Konzept fließt die Expertise aus beiden Fachgebieten ein und ermöglicht somit in der Mehrzahl der Fälle eine vollständige Entfernung des Tumors mit gutem postoperativem Ergebnis für die Fazialis- und Hörfunktion [2, 3].

#### Endoskopische Operationstechnik

In den vergangenen Jahren wurden endoskopische Techniken in die operative Entfernung von Akustikusneurinomen mit einbezogen. Neben der endoskopisch assistierten Operation, bei welcher das Endoskop vor allem zur Beurteilung des inneren Gehörgangs verwendet wird, sind auch Ergebnisse mit der vollständig endoskopisch geführten Operation publiziert, bei welcher das Endoskop über eine umschriebene retrosigmoidale Trepanation eingebracht wird. Mit dieser Technik berichten Shahinian et al. Tumorresektionsraten von 97 % und eine Hörerhaltungsrate von 57 % [4].

#### Intraoperatives Monitoring

Mit der Einführung des intraoperativen elektrophysiologischen Neuromonitorings konnten die Raten des Funktionserhalts zunächst für die Fazialisfunktion und später auch für das Hörvermögen deutlich verbessert werden [5]. In der Regel werden für die Überwachung des N. facialis eine Elektromyographie (EMG) und zunehmend auch motorisch evozierte Potenziale (MEP) und für den motorischen Anteil des N. trigeminus das EMG eingesetzt. Das Hörvermögen wird mittels akustischen evozierten Potenzialen (BAEP) und Elektrocochleographie (ECoChG) überwacht. Bei größeren Tumoren und solchen mit Hirnstammkompression er-

folgt zudem eine Überwachung der kaudalen Hirnnervenfunktion sowie sensible evozierte Potenziale (SSEP) und MEP zu N. medianus und N. tibialis. Ein entsprechendes Neuromonitoring-Protokoll ist zum allgemeingültigen Standard in der mikrochirurgischen Behandlung des Akustikusneurinoms avanciert [5].

## ■ Strahlentherapie

In der Strahlentherapie sind für die Behandlung fraktionierte und stereotaktische Verfahren im Linearbeschleuniger sowie radiochirurgische Interventionen mit dem Gamma-Knife oder neuerdings auch Cyberknife etabliert. Bei der Einzeitbestrahlung werden in der Regel 12–13 Gy auf den Tumorbereich appliziert. Bei kleinvolumiger Bestrahlung im Linearbeschleuniger wird mit Einzeldosen von 1,8 Gy in 25–28 Sitzungen behandelt, allerdings sind auch hypofraktionierte Behandlungsprotokolle etabliert. Es ist in den vergangenen Jahren ein deutlicher Trend zur Radiochirurgie erkennbar, so berichten Patel et al. [6] in einer Auswertung von 14.928 nordamerikanischen Akustikusneurinom-Patienten für den Zeitraum von 2001–2007 über eine Abnahme der chirurgisch versorgten Patienten um 41 % oder 178 Fälle pro Jahr. Dieser Trend hält weiter an und stellt sich auch im europäischen Raum ähnlich dar [7].

## ■ Funktionelles Outcome

### Hörerhalt

Bei mikrochirurgischen Tumorresektionen hängt der Hörerhalt von der Tumorgöße, der Lagebeziehung zum Fundus, Adhäsionen zwischen Cochlearis und Tumoroberfläche und der Qualität des präoperativen Hörvermögens ab. In einer retrospektiven Untersuchung von 200 Patienten konnten Samii et al. [8] bei vollständiger mikrochirurgischer Resektion des Tumors den Hörnerv in 75,8 % der Fälle strukturell erhalten. In Abhängigkeit der Tumorgöße konnte ein funktionelles Gehör mit Sprachdiskrimination (Hannover-Graduierung modifiziert nach Gardner-Robertson H1 oder H2) in 43–80 % der Fälle erreicht werden. Der Mittelwert lag bei 51 %, was sich mit den Ergebnissen der endoskopischen Serie von Shahinian et al. [4] in Deckung bringen lässt. Allerdings wurden in beiden Studien auch Tumoren mit einer Hirnstammkompression eingeschlossen, die mit einem Durchmesser von > 3 cm nicht einer strahlentherapeutischen Intervention zugeführt worden wären. Carlson et al. [9] berichten in einer Langzeitanalyse von 44 radiochirurgisch mit einer Dosis von 13 Gy behandelten Patienten mit funktionellem Gehör in 80 %, 55 %, 48 %, 38 % und 23 % der Fälle zu den Zeitpunkten 1, 3, 5, 7, und 10 Jahre nach dem Eingriff. Weniger als 1/4 der Patienten verfügten 10 Jahre nach Strahlentherapie über ein funktionell relevantes Hörvermögen.

### Fazialisfunktion

Tumorgöße, Lagebeziehung zum Fundus und Adhäsionen zwischen Nerv und Tumoroberfläche sind Faktoren, die in der Mikrochirurgie auch das funktionelle Ergebnis des N. facialis beeinflussen.

Nach aktueller Datenlage kann sowohl nach vollständiger als auch nach einer Teilentlastung eine gute Fazialisfunktion (House-Brackmann Grad I und II) in 96 % der Fälle erreicht werden [10]. Mit Gamma-Knife-Strahlentherapie bleibt nach Yang et al. [11] die Fazialisfunktion im Mittel in 96,2 % der Fälle unbeeinträchtigt. In der statistischen Analyse zeigen sich die Ergebnisse abhängig von der Strahlendosis, der Tumorgöße und dem Patientenalter.

## ■ Tumorkontrolle

In einer Untersuchung an 2252 Patienten, die zwischen 1983 und 2010 operiert wurden, berichten Ahmad et al. [2] über eine vollständige Tumorresektion in 93,8 %. Die Rezidivrate lag für den translabyrinthären Zugangsweg bei 0,05 %, für den transtemporalen Zugang bei 1,8 % und für die retrosigmoidale Operation bei 0,7 % für einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten. Für die Radiochirurgie mittels Gamma-Knife wurden in jüngeren Studien Tumorkontrollraten von 90–98 % über einen Beobachtungszeitraum von 2–6 Jahren berichtet. Varughese et al. [7] ermittelten in einer prospektiven Untersuchung von 45 konsekutiven Fällen eine Tumorkontrollrate von 71,1 % für 5 Jahre. Die Besonderheit dieser Studie lag in der Definition der Tumorkontrolle als Wachstumsrate (Veränderung des Tumolvolumens)  $\leq 0$  nach erfolgter Strahlentherapie. In 93,9 % der Fälle erfolgte innerhalb des Beobachtungszeitraums keine weitere Therapie.

## ■ Mikrochirurgie nach Bestrahlung

Etwa 2–5 % der radiochirurgisch behandelten Tumoren werden zu einem späteren Zeitpunkt mikrochirurgisch entfernt, zumeist wegen Größenprogression oder der Entwicklung von raumfordernden zystischen Kompartimenten [12, 13]. Ob die vorangegangene Strahlentherapie Einfluss auf den mikrochirurgischen Eingriff hat und ihn erschwert, wird kontrovers diskutiert. In einer retrospektiven Analyse von 13 Patienten, die vor der mikrochirurgischen Operation eine Bestrahlung des Tumors erhalten hatten, berichten Pollock et al. [14], dass eine vollständige Tumorentfernung in 7 Fällen möglich war. In 8 Fällen wurde die Operation vom operierenden Chirurgen als erschwert gegenüber der Primärsituation beschrieben. Gerganov et al. [15] untersuchten die Verläufe von 28 Patienten, die vor der mikrochirurgischen Operation eine strahlentherapeutische Intervention erhalten hatten. In der statistischen Auswertung zeigten die vorbestrahlten Tumoren ein deutlich schlechteres postoperatives Ergebnis bezüglich Hörerhalt und Fazialisfunktion als die Kontrollgruppe.

## ■ Diskussion

Sowohl für den mikrochirurgischen Eingriff als auch die Strahlentherapie gilt, dass das funktionelle Be-

handlungsergebnis mit der Größe des Tumors korreliert. Um ein möglichst gutes funktionelles Resultat zu erzielen, sollte die Therapie idealerweise zu einem möglichst frühen Zeitpunkt indiziert werden. Nur bei stabilem klinischem und radiologischem Befund ist auch ein abwartendes Verhalten vertretbar.

Neben verschiedenen Studien zur Lebensqualität nach der Behandlung von Akustikusneurinomen sind derzeit nur wenige, prospektiv ausgerichtete Beobachtungsstudien publiziert, die allesamt verschiedene methodologische Einschränkungen aufweisen. Wichtige Fragen zur Lebensqualität nach Operation oder Strahlentherapie lassen sich derzeit nicht suffizient beantworten. Es sind dringend neue prospektive und randomisierte Untersuchungen nötig, um den Einfluss dieser komplexen Erkrankung auf die Lebensqualität des Patienten besser verstehen und den Aspekt der Lebensqualität in die Therapieentscheidung mit einbeziehen zu können [16].

Während bei Tumoren mit einem Durchmesser > 3 cm in der Regel zur mikrochirurgischen Operation geraten wird, besteht für die kleineren Tumoren derzeit kein allgemein gültiger Konsens bezüglich der optimalen Therapie. In der wissenschaftlichen Diskussion stellen sich die zur Verfügung stehenden Behandlungsverfahren für den Patienten oft als konkurrierende Konzepte dar. Durch das Fehlen einer homogenen Betreuungsstruktur entsteht trotz aktiver und gut organisierter Selbsthilfegruppen verständlicherweise eine Verunsicherung des Patienten.

Von neurochirurgischer Seite bleibt eine ähnliche Entwicklung zu erwarten, wie sie bereits in anderen Teilbereichen des Fachgebietes erlebt wird, bei der die chirurgisch behandelten Fälle sich auf eine Negativauswahl komplexer Fälle reduzieren und die flächendeckende neurochirurgische Expertise somit nur mit Mühe aufrecht zu erhalten ist. Die publizierten Behandlungsergebnisse für Operation und Strahlentherapie sind derzeit im Hinblick auf Hörerhalt, Fazialisfunktion und Tumorkontrolle bzw. Rezidiventwicklung trotz eingeschränkter Vergleichbarkeit der Datenserien durchaus als ähnlich zu beurteilen. Bei bestrahlten Tumoren, die entweder weiter wachsen oder rezidivieren, ist allerdings der mikrochirurgische Eingriff, der dann in der Regel als einzige Behandlungsoption bleibt, erschwert und mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis verbunden als in der Primärsituation [12, 13, 15]. Re-Bestrahlungen sind in seltenen Fällen möglich. Auch arachnoidale Verklebungen sowie die Entwicklung von intratumoralen oder arachnoidalen Zysten, die nach Strahlentherapie beschrieben wurden, können den operativen Eingriff erschweren. Sinnvoll erscheint daher eine interdisziplinäre Diskussion des Einzelfalls zwischen Neurochirurgie, HNO und Strahlentherapie im Rahmen der vielerorts bereits etablierten Tumorboard-

strukturen und vor der Festlegung des Behandlungskonzepts und Beratung des Patienten.

## ■ Fazit

Symptomatische Akustikusneurinome lassen sich otoneurochirurgisch mit guten Ergebnissen im Hinblick auf den neurologischen Funktionserhalt und Tumorrezidivraten entfernen. Vergleichbare Behandlungsergebnisse werden von strahlentherapeutischer Seite berichtet. In der Rezidivsituation ist der bestrahlte Tumor auf mikrochirurgischem Weg entfernbar, jedoch muss mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis gerechnet werden als in der Primärsituation. Das individuelle Therapiekonzept sollte im Rahmen der Strukturen eines interdisziplinären Tumorboards abgestimmt werden.

## Literatur:

1. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, et al. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? *Neurosurg Focus* 2012; 33: E8.
2. Ahmad RA, Sivalingam S, Topsakal V, et al. Rate of recurrent vestibular schwannoma after total removal via different surgical approaches. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2012; 121: 156–61.
3. Tonn JC, Schlake HP, Goldbrunner R, et al. Acoustic neuroma surgery as an interdisciplinary approach: a neurosurgical series of 508 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 161–6.
4. Shahinian HK, Ra Y. 527 fully endoscopic resections of vestibular schwannomas. *Minim Invasive Neurosurg* 2011; 54: 61–7.
5. Schlake HP, Milewski C, Goldbrunner RH, et al. Combined intra-operative monitoring of hearing by means of auditory brainstem responses (ABR) and transtympanic electrocochleography (ECoChG) during surgery of intra- and extrameatal acoustic neurinomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143: 985–95.
6. Patel S, Nuño M, Mukherjee D, et al. Trends in surgical use and associated patient outcomes in the treatment of acoustic neuroma. *World Neurosurg* 2012 [Epub ahead of print].
7. Varughese JK, Wentzel-Larsen T, Pedersen PH, et al. Gamma knife treatment of growing vestibular schwannoma in Norway: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e161–e166.
8. Samii M, Gerganov V, Samii A. Hearing preservation after complete microsurgical removal in vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg* 2008; 21: 136–41.
9. Carlson ML, Jacob JT, Pollock BE, et al. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline. *J Neurosurg* 2012 [Epub ahead of print].
10. Haque R, Wojtasiewicz TJ, Gigante PR, et al. Efficacy of facial nerve-sparing approach in patients with vestibular schwannomas. *Neurosurg* 2011; 115: 917–23.
11. Yang I, Sughrue ME, Han SJ, et al. Facial nerve preservation after vestibular schwannoma Gamma Knife radiosurgery. *J Neurooncol* 2009; 93: 41–8.
12. Radiosurgery Practice Guideline Report #4-06 Vestibular Schwannomas, as approved by the IRSA® (International RadioSurgery Association) Consensus meeting 2006. <http://www.irsas.org/AN%20Guideline.pdf> [gesehen 14.12.2012].
13. Hussein ST, Piccirillo E, Taibah A, et al. Salvage surgery of vestibular schwannoma after failed radiotherapy: The Gruppo Otologico experience and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2012 [Epub ahead of print].
14. Pollock BE, Link MJ, Foote RL. Failure rate of contemporary low-dose radiosurgical technique for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2009; 111: 840–4.
15. Gerganov VM, Giordano M, Samii A, et al. Surgical treatment of patients with vestibular schwannomas after failed previous radiosurgery. *J Neurosurg* 2012; 116: 713–20.
16. Gauden A, Weir P, Hawthorne G, et al. Systematic review of quality of life in the management of vestibular schwannoma. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 1573–84.

PD Dr. Giles Hamilton Vince  
Abteilung für Neurochirurgie  
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee



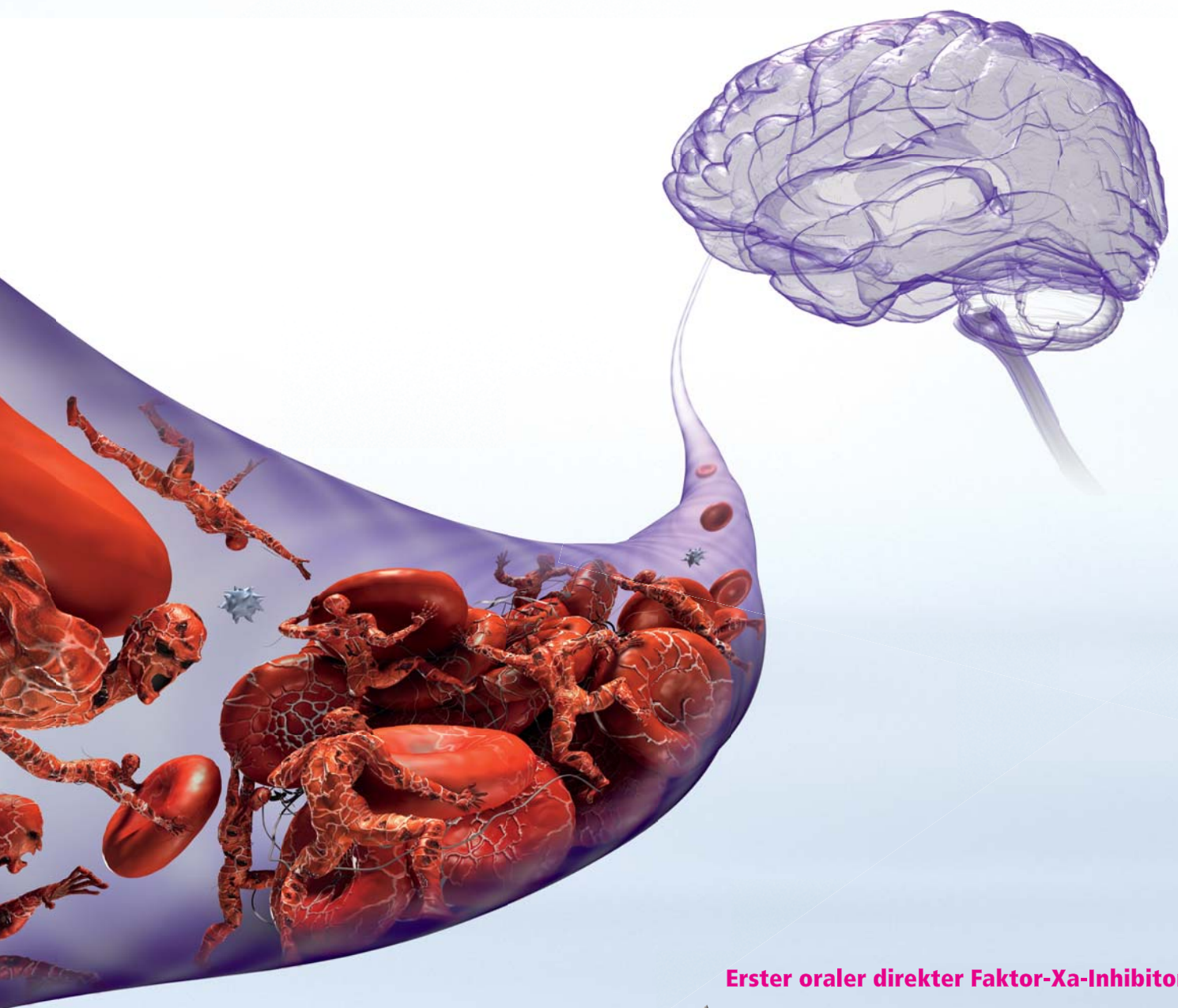
Bayer HealthCare

# 1× täglich eine

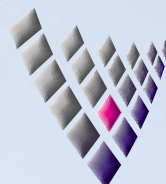
## in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern\*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



**Xarelto**<sup>®</sup>  
rivaroxaban

# „Spreading Depolarization“ bei Migräneaura und Schlaganfall im menschlichen Gehirn

J. P. Dreier<sup>1</sup>, P. Vajkoczy<sup>2</sup>, G. Böhner<sup>3</sup>, R. Graf<sup>4</sup>, H. Vatter<sup>5</sup>, O. W. Sakowitz<sup>6</sup>, P. Martus<sup>7</sup>, C. Dohmen<sup>8</sup>, A. Sarrafzadeh<sup>2</sup>, M. Scheel<sup>3</sup>, S. Major<sup>1</sup>, J. Woitzik<sup>2</sup> für die DISCHARGE-1-Studiengruppe

**Kurzfassung:** Neuere Studien belegen eine hohe Frequenz von „Spreading Depolarizations“ bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, verzögerter zerebraler Ischämie nach Subarachnoidalblutung, malignem ischämischem Schlaganfall, spontaner intrazerebraler Blutung und Schädel-Hirn-Trauma. „Spreading Depolarization“ führt in der grauen Substanz zum zytotoxischen Ödem. Langandauernde „Spreading Depolarizations“ leiten im Tierexperiment Kaskaden ein, die zum Zelltod führen. Therapien, die „Spreading Depolarization“ verkürzen oder die pathologische, inverse neurovaskuläre Kopplung an „Spreading Depolarization“ aufheben, können

ten eine interessante Option in der Behandlung der oben genannten Erkrankungen darstellen.

**Schlüsselwörter:** „Spreading Depolarization“, Schlaganfall, Epilepsie, Subarachnoidalblutung

**Abstract: Spreading Depolarization in Migraine Aura and Stroke in the Human Brain.**

Recent studies have shown a high frequency of spreading depolarizations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage, malignant ischemic stroke, spontaneous intra-

cerebral hemorrhage, and traumatic brain injury. Spreading depolarization causes cytotoxic edema in the grey matter. Prolonged spreading depolarizations initiate cascades leading to cell death in animal experiments. Therapies that shorten spreading depolarizations or target the pathological inverse hemodynamic response to spreading depolarization may treat diseases of the energy metabolism in the central nervous system. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (1): 8–17.**

**Key words:** spreading depression, stroke, epilepsy, subarachnoid hemorrhage

## ■ Einleitung

Das plötzliche neurologische Defizit des Schlaganfalls und die sich langsam ausbreitenden neurologischen Ausfälle der Migräneaura sind jedem Neurologen und Neurochirurgen bekannt. Wie aber lassen sich die biophysikalischen Phänomene des menschlichen Gehirns beschreiben, die diesen Störungen zugrunde liegen? Die neuere Forschung zeigt, dass der biophysikalische Kernprozess in Nervenzellen bei Migräneaura und Schlaganfall sehr ähnlich ist. Dieser Kernprozess ist in der Stammesgeschichte früh entstanden und ergibt sich unmittelbar aus dem prinzipiellen Aufbau von Nervenzellen. Er lässt sich entsprechend an einer einzelnen Nervenzelle modellieren, auch wenn in vivo typischerweise Massen an Nervenzellen davon betroffen sind [1]. Warum sich die Migräneaura und der nicht-migränöse Schlaganfall dennoch in ihrer klinischen Symptomatik voneinander unterscheiden, wird im folgenden Artikel erläutert [2].

## ■ Miniaturkraftwerke mit der Fähigkeit zur Informationsverarbeitung

Informationsverarbeitung kostet Energie. Wenn ein Organismus beweglich ist, muss er die Energiequelle mit sich herumtragen, die er für die Informationsverarbeitung benötigt [3]. Die

Evolution hat dieses Problem auf elegante Weise gelöst: Nervenzellen brauchen keine externe Energiequelle anders als z. B. ein Computer. Jede Nervenzelle ist einerseits ein Miniaturkraftwerk, das seine eigene Energie herstellt und andererseits mithilfe dieser Energie in der Lage ist, Informationen zu verarbeiten. Dies verleiht Nervenzellen eine hohe Energieeffizienz. So verbraucht das menschliche Gehirn mit seinen 20–50 Milliarden Nervenzellen [4] nur ungefähr 20–40 Watt [5] für seine enorme Informationsverarbeitungsleistung.

Energie wird in Nervenzellen als elektrochemische Energie in Form von Ionenkonzentrations- und Ladungsgefällen zwischen Zellinnen- und -außenraum gespeichert. Die wichtigsten Ionen sind Natrium, Kalium, Chlorid und Kalzium. Somit ähneln Nervenzellen Miniaturbatterien. Die Energie für die Aufrechterhaltung der Ionenkonzentrationsgefälle entsteht in den Mitochondrien der Nervenzellen aus der Verbindung von Sauerstoff und Wasserstoff zu Wasser. Sauerstoff und Wasserstoff setzen bei ihrer Reaktion eine sehr hohe Energie pro Kilogramm Brennstoff frei und werden deshalb z. B. auch für die Beschleunigung von Weltraumraketen verwendet. In der Zelle speist diese chemische Reaktion die Bildung von ATP, selbst ein Brennstoff, der jedoch flexibler einsetzbar ist als Wasserstoff und Sauerstoff, und seinerseits viele energieabhängige Reaktionen in der Zelle unterhält. Unter anderem treibt ATP die Natrium-Kalium-Pumpe in der Zellmembran an. Die Natrium-Kalium-Pumpe hydrolysiert ein Molekül ATP, um mit jedem Zyklus 3 Natriumionen aus der Zelle heraus und 2 Kaliumionen hineinzuschleusen. Dadurch erzeugt die Natrium-Kalium-Pumpe letztlich die Ionenkonzentrationsgefälle, die im gesunden Gehirn unabhängig vom Aktivitätszustand der Nervenzellen stets aufrechterhalten bleiben.

Die Bedeutung der Natrium-Kalium-Pumpe für das Gehirn wird ersichtlich, wenn ihr Anteil am Gesamtenergieverbrauch betrachtet wird. Das Gehirn verbrennt ungefähr 20 % der täglich zugeführten Energie des Körpers, obwohl es nur 2 % des Körpergewichts ausmacht. Die Natrium-Kalium-Pumpe ver-

Eingelangt am 18. April 2011; angenommen am 15. August 2011; Pre-Publishing Online am 7. November 2011

Aus dem <sup>1</sup>Center for Stroke Research Berlin, Charité Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin; <sup>2</sup>Center for Stroke Research Berlin, Neurochirurgische Klinik, Charité Universitätsmedizin Berlin; <sup>3</sup>Center for Stroke Research Berlin, Institut für Neuroradiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin; <sup>4</sup>Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung, Köln; der <sup>5</sup>Neurochirurgischen Klinik, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main; <sup>6</sup>Neurochirurgischen Klinik, Universität Heidelberg; dem <sup>7</sup>Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin; der <sup>8</sup>Neurologischen Klinik, Universität zu Köln, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Jens P. Dreier, Center for Stroke Research Berlin, Charité Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, D-10117 Berlin, Charitéplatz 1; E-Mail: jens.dreier@charite.de

braucht ungefähr 50 % der Gesamtenergie des Gehirns [6]. Das heißt: Ungefähr 10 % der täglichen Kalorienaufnahme dienen der Aufrechterhaltung der Ionenkonzentrationsgefälle über die Nervenzellmembranen im Gehirn.

Zusammengefasst nehmen die Nervenzellen also energiereiche Stoffe aus dem Blut auf und wandeln diese chemische Energie in elektrochemische Energie in Form von Ionenkonzentrations- und Ladungsgefällen zwischen Zellinnen- und -außenraum um. Diese elektrochemische Energie steht nun zur Verfügung, um Signale zu senden. Wie funktioniert das?

## ■ Das Aktionspotenzial

Der biophysikalische Prozess, der den Informationsimpulsen im Gehirn zugrunde liegt, lässt sich mit der Metapher eines gespannten Bogens erklären. Dabei wird zunächst Energie aufgewendet, um den Bogen zu spannen. Im Falle des Bogens ist es der Bogenschütze, der diese Energie aufwendet. Im Falle der Nervenzelle ist es die Natrium-Kalium-Pumpe, die Energie aufwendet, um sie in den Aufbau der Ionenkonzentrationsgefälle zu investieren. Im nächsten Schritt lässt der Bogenschütze die Sehne los und die in der Sehne gespeicherte mechanische Energie wird explosionsartig in die Beschleunigung des Pfeils umgesetzt. Im analogen Fall der Nervenzelle öffnen sich Ionenkanäle, die es bestimmten Ionen erlauben, sich explosionsartig entlang ihres steilen Konzentrationsgradienten aus dem Zellaußen- in den Zellinnenraum zu stürzen. Dieser Vorgang beginnt lokal am Axonhügel, pflanzt sich im Axon der Nervenzellen nach distal fort und stellt den elektrischen Informationsimpuls dar, das Aktionspotenzial. Der große Unterschied zwischen Bogen und Nervenzelle ist, dass der Bogen die gesamte Energie sofort freisetzt, wenn der Bogenschütze die Sehne loslässt. In der Nervenzelle wird die explosionsartige Energiefreisetzung in weniger als einer Millisekunde vorzeitig gestoppt, sodass nur ein Bruchteil der elektrochemischen Gesamtenergie freigesetzt wird, nämlich genau so viel, wie für die Entstehung bzw. Fortleitung eines Aktionspotenzials notwendig ist [7]. Das heißt: Die steilen Ionenkonzentrationsgefälle liefern zwar Energie für die Aktionspotenziale, eine nennenswerte Änderung der Ionenkonzentrationen zwischen Zellinnen- und -außenraum tritt im gesunden Gehirn aber nie auf, egal, ob das Gehirn aktiv ist oder ruht.

Dieser nicht sehr eingängige Vorgang lässt sich besser verstehen, wenn man sich vor Augen führt, dass die Ionenkonzentrationsgefälle und das elektrische Ladungsgefälle über die Nervenzellmembran zwar in einer engen Beziehung zueinander stehen, sich aber nicht gleich verhalten. Für eine elektrische Umpolung der Nervenzellmembran wie im Falle eines Aktionspotenzials muss nur eine verschwindend geringe Anzahl an Ionen die Seite wechseln, während Massen an Ionen die Seite wechseln müssten, um einen Ausgleich der Ionenkonzentrationen zwischen Zellinnen- und -außenraum herbeizuführen.

Es gibt auch noch andere Signale im Nervensystem als das Aktionspotenzial, wie z. B. Rezeptor- oder synaptische Potenziale. Diese unterscheiden sich zwar im Detail vom Aktionspotenzial, für alle physiologischen Signale gilt aber

in gleicher Weise, dass die Ionenkonzentrationsgefälle zwar Energie für die Signale liefern, die Signale aber zu keiner nennenswerten Änderung der Ionenkonzentrationsgefälle über die Nervenzellmembran führen.

## ■ „Spreading Depolarization“

Informationsverarbeitung und Energiemetabolismus sind im Gehirn also über die Funktion der Natrium-Kalium-Pumpe und weitere energieabhängige Systeme eng miteinander gekoppelt. Gleichzeitig weist das Gehirn eine viel höhere Verletzlichkeit gegenüber Energiestoffwechselstörungen im Vergleich zu anderen Organen auf. Dies hängt mit den homöostatischen Mechanismen zusammen, die Informationsverarbeitung und Energiestoffwechsel in der Nervenzelle miteinander integrieren. Am empfindlichsten reagieren dabei Gehirnstrukturen grauer Substanz, wie die Hirnrinde oder die Basalganglien. In diesen Strukturen existiert eine Form des abrupten massenhaften Zusammenbruchs der Homöostase, die vermutlich eine große Bedeutung für die besondere Verletzlichkeit der Nervenzellen besitzt und mit dem Begriff „Spreading Depolarization“ beschrieben wird.

„Spreading Depolarization“ ist durch einen fast vollständigen Zusammenbruch der Ionenkonzentrationsgefälle charakterisiert [8, 9] sowie durch eine fast vollständige andauernde Depolarisation der Nervenzellen [10], eine extreme Abnahme des Membranwiderstands, einen Verlust der Nervenzellaktivität [11] und eine Nervenzellschwellung mit Verformung der dendritischen Dornen [12, 13]. Das heißt, „Spreading Depolarization“ beschreibt einen fast vollständigen elektrischen Kurzschluss zwischen Zellinnen- und -außenraum sowie morphologisch und biochemisch ein zytotoxisches Ödem.

## Warum kommt es während „Spreading Depolarization“ zum zytotoxischen Ödem?

Unter physiologischen Bedingungen liegt im Zellinnenraum eine höhere Konzentration negativ geladener Eiweißstoffe vor als im Zellaußenraum. Diese negativ geladenen Eiweißstoffe können nicht durch die Zellmembran gelangen und ziehen konstant kleine, positiv geladene Ionen wie Natrium und Kalzium aus dem Zellaußenraum an. Dies führt selbst in Ruhe zu einem kleinen Einwärtsstrom in die Nervenzelle, vor allem im Bereich ihrer Dendriten. Um diesen Einwärtsstrom zu kompensieren, erzeugt die Natrium-Kalium-Pumpe einen energieabhängigen, konstanten, gleich großen Auswärtsstrom, sodass das so genannte doppelte Gibbs-Donnan-Fließgleichgewicht energieabhängig aufrecht erhalten bleibt, welches durch die bereits erwähnten, steilen physiologischen Ionenkonzentrationsgefälle und eine Isoosmolalität zwischen Zellinnen- und -außenraum gekennzeichnet ist. Natrium und Kalzium haben dabei hohe Konzentrationen im Zellaußenraum und niedrige Konzentrationen im Zellinnenraum. Umgekehrt verhält es sich für Kalium. Diese Ungleichverteilung der verschiedenen Kationen resultiert aus der weitaus größeren Durchlässigkeit der Zellmembran für Kalium unter Ruhebedingungen sowie aus der Funktion der Natrium-Kalium-Pumpe [14].

Der Kernprozess der „Spreading Depolarization“ ist nun das Versagen der Natrium-Kalium-Pumpe, einen ausreichenden

dendritischen Auswärtsstrom zu erzeugen, um die persistierenden Einwärtsströme von Natrium- und Kalziumionen zu kompensieren. Anders ausgedrückt entsteht eine „Spreading Depolarization“ dann, wenn es zu einem Ungleichgewicht zwischen Erregbarkeit der Nervenzelle und Funktion der Natrium-Kalium-Pumpe kommt. In dieser Situation entsteht ein unkontrollierter explosionsartiger Nettoeinwärtsstrom und es stellt sich ein neues Gleichgewicht ein, das sich einem einfachen Gibbs-Donnan-Gleichgewicht annähert [14]. Dieses ist durch einen fast vollständigen Verlust der elektrochemischen Energie der Zelle, eine praktisch passive Verteilung der Ionen zwischen Zellinnen- und -außenraum sowie intrazelluläre Hyperosmolalität und extrazelluläre Hypoosmolalität gekennzeichnet. Als Folge der Osmolalitätsänderung strömt Wasser in die Nervenzellen ein und die Zellen schwellen. Dieser Vorgang charakterisiert das zytotoxische Ödem. Es ist im Mikroskop vor allem an der starken Deformierung der Dendriten, aber auch an der Ballonierung des Zellkörpers sichtbar, die während „Spreading Depolarization“ auftreten [12, 13]. In diesem Zustand ist die Nervenzelle zwar stark gestört, aber noch lebendig. Über welche Poren das Wasser im Detail in die Nervenzellen eindringt, ist bisher leider ungeklärt.

### Warum kommt es während „Spreading Depolarization“ zur „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität?

Während eines Aktionspotenzials wird die Nervenzellmembran für einen kurzen Moment umgepolt, indem sich Natriumkanäle explosionsartig öffnen. Die Natriumkanäle erlauben den Einstrom einiger weniger, positiv geladener Natriumionen, die das negative Ruhemembranpotenzial der Nervenzelle lokal anheben. Diese Natriumkanäle beginnen sich aber sofort wieder zu schließen, sobald das Membranpotenzial deutlich angestiegen ist. Dann öffnen sich Kaliumkanäle, die den vermehrten Ausstrom positiv geladener Kaliumionen aus der Zelle erlauben. Infolgedessen senkt sich das Membranpotenzial wieder ab und das Aktionspotenzial ist somit nach ungefähr einer Millisekunde beendet. Im Anschluss bringt die Natrium-Kalium-Pumpe das überschüssige intrazelluläre Natrium und das überschüssige extrazelluläre Kalium wieder in das jeweils richtige Kompartiment zurück. Somit schließt sich der Kreis und die Homöostase bleibt gewahrt [7].

Bei einer „Spreading Depolarization“ kommt es nun zu einer andauernden Depolarisation von Nervenzellen über mindestens 30 Sekunden. Die Membrankanäle, die zu dieser Depolarisation beitragen, werden kontrovers diskutiert. Eine mögliche Rolle kommt N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) kontrollierten Kanälen, langsam inaktivierenden Natriumkanälen und Kalzium-sensitiven unspezifischen Kationenkanälen zu, aber vielleicht sind die wirklich verantwortlichen Poren in der Zellmembran noch gar nicht entdeckt [14]. Jedenfalls liegt die Depolarisation während „Spreading Depolarization“ oberhalb der Schwelle für die Inaktivierung der Aktionspotenzial-generierenden Natriumkanäle, sodass diese inaktiviert werden. Deshalb können während „Spreading Depolarization“ keine Aktionspotenziale mehr stattfinden. Dies hat ein Sistieren der hirnelektrischen Aktivität zur Folge, welches „Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität genannt wird, ein Phänomen, das erstmals von dem brasilianischen Neurophysiologen Aristides Leão 1944 am

Kaninchenkortex beschrieben wurde [11]. Bereits 1945 stellten Leão und Morison die Hypothese auf, dass „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität das pathophysiologische Korrelat der Migräneaura ist [15].

Unter hirnelektrischer Aktivität versteht man die spontane Aktivität, die im Elektrokortikogramm (ECoG) an der Hirnoberfläche und im Elektroenzephalogramm (EEG) an der Kopfoberfläche abgeleitet wird. Beide Verfahren unterscheiden sich vor allem dadurch, dass die räumliche Auflösung des ECoG erheblich besser ist. Die Signale entstehen dadurch, dass Aktionspotenziale in vorgeschalteten Nervenzellen präsynaptisch Neurotransmitter freisetzen, die in nachgeschalteten Nervenzellen postsynaptische Potenziale erzeugen. Diese postsynaptischen Potenziale dauern länger an als Aktionspotenziale. Sie sind entlang der Hauptachse der Nervenzellen unterschiedlich ausgeprägt und das hat zur Folge, dass durch Summation der Aktivität von Tausenden oder Millionen von Nervenzellen schnelle Änderungen des Feldpotenzials im Zellaußenraum auftreten. Diese schnellen Feldpotenzialänderungen im Zellaußenraum bilden sich im ECoG und im EEG in einem Frequenzbereich oberhalb von ungefähr 0,5 Hz ab. Im ECoG äußert sich „Spreading Depression“ als Auslöschung dieser schnellen extrazellulären Feldpotenziale (Abb. 1).

### „Spreading Depolarization“ zeigt sich als langsame Potenzialverschiebung im Zellaußenraum

„Spreading Depolarization“ und „Spreading Depression“ lassen sich auch beim Menschen im ECoG gut voneinander unterscheiden. Während sich die „Spreading Depression“, wie eben dargestellt, an der Auslöschung der schnellen extrazellulären Feldpotenziale identifizieren lässt (Abb. 1), zeigt sich „Spreading Depolarization“ in einer großen Änderung des langsamen extrazellulären Feldpotenzials (Abb. 1).

Wie erklärt sich die Änderung des langsamen Feldpotenzials? Die Mehrheit der Nervenzellen der Hirnrinde besitzt eine Längsausrichtung senkrecht zur Hirnoberfläche. Während „Spreading Depolarization“ ist die andauernde Depolarisation innerhalb einer Nervenzelle entlang ihrer Hauptachse unterschiedlich stark ausgeprägt [10]. Auf diese Weise entsteht eine elektrische Potenzialdifferenz innerhalb der Zelle, die ihrerseits eine langsame Änderung des elektrischen Feldpotenzials im Zellaußenraum mit sich bringt. Sind Tausende oder Millionen von Nervenzellen gleichzeitig andauernd depolarisiert, resultiert daraus die größte Änderung des langsamen extrazellulären Feldpotenzials, die es im Gehirn gibt. An der Oberfläche der Gehirnrinde des Menschen erreicht diese langsame Änderung während „Spreading Depolarization“ teilweise eine Größe von > 20 mV (Abb. 1). Die langsame Feldpotenzialänderung im Frequenzbereich unter etwa 0,05 Hz ist demnach ein Summenmaß im Zellaußenraum für die massenhafte Depolarisation der Nervenzellen. Auf diese Weise ist es möglich, „Spreading Depolarization“ beim Menschen mit einfachen Plattenelektroden an der Hirnoberfläche zu messen, ohne dabei auf Ableitungen mit intrazellulären Mikroelektroden angewiesen zu sein [16, 17].

Zusammengefasst ist „Spreading Depression“ also die Konsequenz bzw. ein Epiphänomen der „Spreading Depolariza-

tion“. Die beiden Begriffe werden in der Literatur oft synonym verwendet, was jedoch falsch ist, weil es sich um unterschiedliche Prozesse handelt, die sich in unterschiedlichen hirnelektrischen Signalen ausdrücken. Wichtig ist, dass „Spreading Depolarization“ auch mit anderen Formen der Depression hirnelektrischer Aktivität vergesellschaftet sein kann, worauf im Folgenden eingegangen wird.

### „Non-Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität

„Non-Spreading Depression“ wird im Tierexperiment wenige Sekunden nach Auftreten eines schweren Sauerstoffmangels oder einer Ischämie beobachtet und beschreibt ein plötzliches Sistieren der hirnelektrischen Aktivität, das simultan im gesamten, von der Energiestoffwechselstörung betroffenen Gebiet entsteht [18]. Bei Ischämie tritt dieses Phänomen auf, wenn die Hirndurchblutung unter etwa 20 ml/100 g/Min. absinkt [19]. Vermutlich liegt der „Non-Spreading Depression“ eine Störung der vesikulären Neurotransmitterfreisetzung zugrunde [20]. Zu beachten ist, dass die Nervenzellen während „Non-Spreading Depression“ hyperpolarisiert sind, wohingegen sie während „Spreading Depolarization“ depolarisiert sind. Es dauert im Tierexperiment dann noch ungefähr 2–5 Min. nach Auftreten der „Non-Spreading Depression“, bis die infolge der Energiestoffwechselstörung abnehmende Funktion der Natrium-Kalium-Pumpe nicht mehr ausreicht, um die Entstehung von „Spreading Depolarization“ zu verhindern. Erst mit Auftreten der „Spreading Depolarization“ werden die ischämiebedingten Schadensprozesse eingeleitet. Erfolgt jedoch eine rechtzeitige Wiederherstellung der Energieversorgung, ist „Spreading Depolarization“ trotz der vorübergehenden Hypoxie oder Ischämie voll reversibel. Zu beachten ist, dass „Spreading Depolarization“ bei schwerer Hypoxie oder Ischämie nicht von „Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität begleitet sein kann, da die hirnelektrische Aktivität ja bereits erloschen ist, wenn die „Spreading Depolarization“ startet.

„Non-Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität ist vermutlich das pathophysiologische Korrelat des plötzlichen neurologischen Defizits beim Schlaganfall, das typischerweise mehrere Modalitäten wie Sehen, Sensibilität und Motorik gleichzeitig betreffen kann [2]. Tritt nur eine „Non-Spreading Depression“ ohne darauffolgende „Spreading Depolarization“ auf oder ist die auf die „Non-Spreading Depression“ folgende „Spreading Depolarization“ nur kurzdauernd und voll reversibel, da die Energieversorgung rechtzeitig wiederhergestellt wird, kommt es lediglich zu einer transitorisch ischämischen Attacke.

### Persistierende Depression hirnelektrischer Aktivität

Bei einer sich allmählich entwickelnden mildereren Form der Ischämie, wie z. B. im Tierexperiment unter hirntopischer Gabe des gefäßverengenden Polypeptids Endothelin-1, treten typischerweise zeitliche Cluster repetitiver „Spreading Depolarizations“ auf, zwischen denen sich die hirnelektrische Aktivität nicht mehr erholt, d. h. nur die erste „Spreading Depolarization“ wird von „Spreading Depression“ begleitet, während diese bei den darauffolgenden Ereignissen fehlt. Man spricht dann von persistierender Depression hirnelektrischer Aktivität [17].

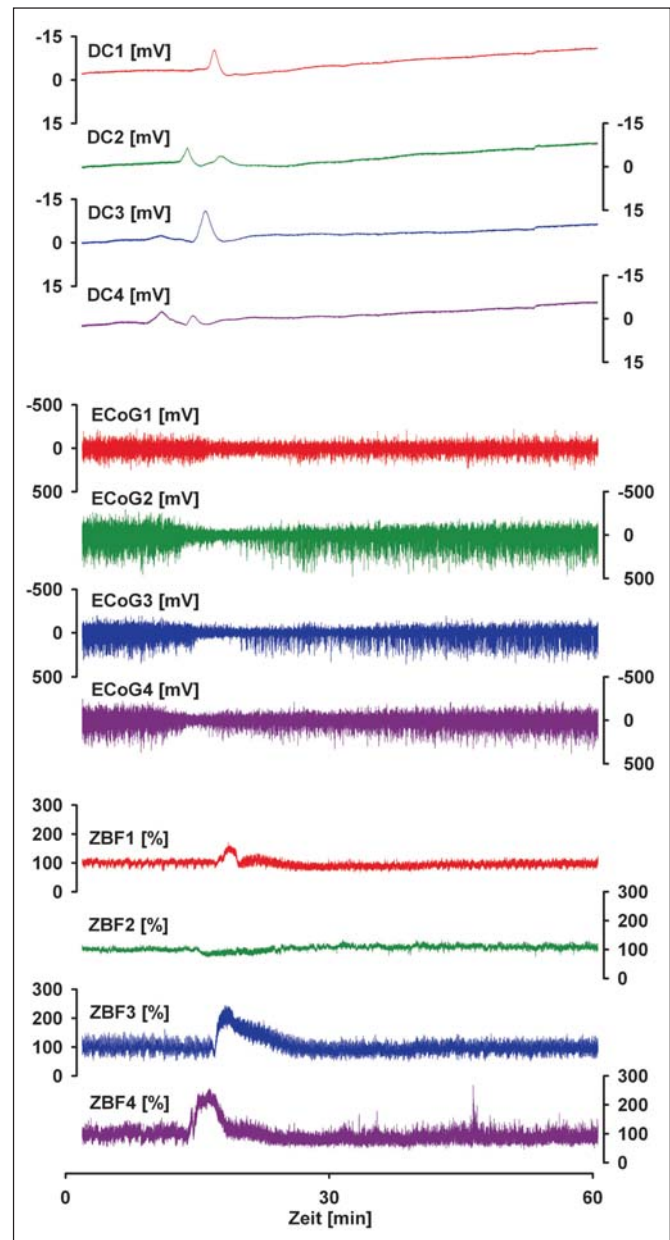


**Abbildung 1:** „Spreading Depolarization“ beim Menschen. Die langsame Gleichstrompotenzialänderung („direct current“ [DC]) im Frequenzbereich unterhalb von etwa 0,05 Hz identifiziert die „Spreading Depolarization“. Die oberen 4 Spuren zeigen eine „Spreading Depolarization“, die sich zwischen vier 1 cm voneinander entfernt liegenden subduralen Elektroden ausbreitet. Zu beachten ist die enorme Größe dieser bioelektrischen Signale des Gehirns. In den darunterliegenden 4 Ableitungen ist die „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität im Frequenzbereich oberhalb von 0,5 Hz des Elektrokortikogramms (ECoG) dargestellt, die die „Spreading Depolarization“ begleitet. Deutlich erkennbar ist, dass es sich bei „Spreading Depolarization“ und „Spreading Depression“ um 2 unterschiedliche Signale mit unterschiedlicher Dauer handelt. Die unteren 4 Spuren zeigen, abgesehen von Optode 2, eine im Wesentlichen physiologische zerebrale Blutflussantwort (ZBF) mit einem initialen Anstieg („Spreading Hyperemia“; Messung mittels Laser-Doppler-Sonden). Optode 2 zeigt einen minimalen Abfall des Blutflusses, der aber noch nicht als „Spreading Ischemia“ gewertet werden kann.

### „Spreading Depolarization“ ist stets ein pathologisches Phänomen

„Spreading Depolarization“ spielt im gesunden Gehirn vermutlich keine physiologische Rolle, da sie nicht spontan in physiologischem Gewebe entsteht und die elektrischen, ionalen und metabolischen Veränderungen um ein Vielfaches größer sind als die während eines epileptischen Anfalls (Abb. 2).

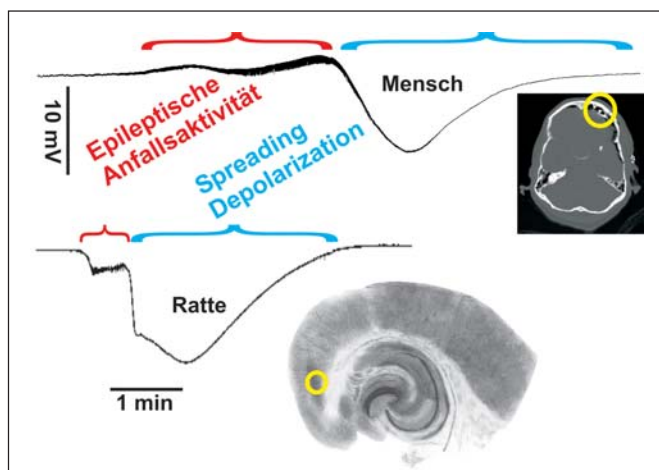


**Abbildung 2:** Vergleich zwischen epileptischer Anfallsaktivität und „Spreading Depolarization“ in der Hirnrinde von Mensch und Nagetier. Messung der langsamen Gleichstrompotenzialänderungen („direct current“ [DC]), auf denen schnelle Potenzialänderungen („alternating current“ [AC]) reiten. In der Abbildung ist ein relativ seltenes Ereignis dargestellt, bei dem epileptische Anfallsaktivität in eine „Spreading Depolarization“ übergeht. Das Phänomen ermöglicht es dem Betrachter, die Größe der DC-Änderungen unmittelbar zu vergleichen, die während epileptischer Anfallsaktivität einerseits und „Spreading Depolarization“ andererseits typischerweise auftreten. Dabei wird deutlich, dass die negative DC-Änderung im Extrazellulärraum während „Spreading Depolarization“ ungefähr 5× größer ist als die während epileptischer Anfallsaktivität. Dieses Verhältnis gilt im Prinzip auch für alle anderen ionalen und Stoffwechseländerungen intra- und extrazellulär im Hirngewebe, die während „Spreading Depolarization“ um ein Vielfaches größer sind als während epileptischer Anfallsaktivität.

Die kleinen Zacken im AC-Signal, die während epileptischer Anfallsaktivität auf dem DC-Potenzial reiten, entstehen als Folge der pathologischen Aktivität der Nervenzellen, die während eines epileptischen Anfalls synchron und hochfrequent Aktionspotenziale feuern. Die kleinen Zacken sind aber nicht die Aktionspotenziale selbst, sondern entsprechen Summenpotenzialen im Extrazellulärraum, die von postsynaptischen Potenzialen herrühren. Diese postsynaptischen Potenziale sind eine mittelbare Folge der präsynaptisch fortgeleiteten Aktionspotenziale, da die Aktionspotenziale präsynaptisch die Freisetzung von Botenstoffen nach sich ziehen, die ihrerseits postsynaptische Potenziale hervorrufen. Im Gegensatz zur epileptischen Anfallsaktivität ist die „Spreading Depolarization“ durch eine relativ glatte Linie gekennzeichnet, da die Nervenzellen während „Spreading Depolarization“ ihre Fähigkeit verlieren, Aktionspotenziale zu generieren. Deshalb entstehen auch keine postsynaptischen Potenziale mehr. Dieser Verlust an Nervenzellaktivität wird als „Spreading Depression“ der neuronalen Aktivität bezeichnet (besser zu sehen in Abbildung 1).

Die „Spreading Depolarization“ beim Menschen wurde mithilfe eines subduralen Elektrodenstreifens aufgezeichnet. Der Patient hatte eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung. Der Elektrodenstreifen wurde nach Ligatur des Aneurysmas durch den Neurochirurgen implantiert. Der gelbe Kreis im Computertomogramm rechts markiert 2 Elektroden des Streifens an der Hirnoberfläche.

Die „Spreading Depolarization“ bei der Ratte wurde mit einer Mikroelektrode im entorhinalen Kortex eines Hirnschnitts aufgezeichnet (Ableitort: gelber Kreis rechts). Der Hirnschnitt wurde von künstlichem Liquor umspült, dem Magnesium fehlte. In diesem Niedrigmagnesium-Modell kommt es typischerweise sowohl zu epileptischer Anfallsaktivität als auch zu „Spreading Depolarization“. Da diese Messung nicht an der Hirnoberfläche sondern direkt in der Hirnrinde erfolgte, sind die Potenzialänderungen markanter und etwas größer als die der In-vivo-Messungen am Menschen oben in der Abbildung. In humanen Hirnschnitten, die nach epilepsiechirurgischen Eingriffen zur Verfügung stehen, sind die in der Hirnrinde gemessenen Amplituden von „Spreading Depolarizations“ allerdings ähnlich markant und gleich groß oder sogar etwas größer als bei der Ratte [21]. Die Abbildung der „Spreading Depolarization“ an der Ratte ist modifiziert nach [Dreier JP. Physiologische und pharmakologische Eigenschaften der Niedrig-Magnesium-Epilepsie im Temporallappenpräparat der Ratte. Dissertation, Universität zu Köln, 1993].

tät bleiben im Gegensatz zur „Spreading Depolarization“ auf das so genannte „Ceiling“-Niveau begrenzt [22].

Experimentell kann „Spreading Depolarization“ durch eine Vielzahl unterschiedlicher Noxen hervorgerufen werden, die von mechanischer Schädigung über die Exposition gegenüber chemischen Stoffen wie Kalium oder Transmittern wie Glutamat, Erregbarkeitssteigerungen (z. B. Status epilepticus) bis hin zu Energiestoffwechselstörungen reichen, wie Unterzuckerung, Sauerstoffmangel und Ischämie [2, 14, 18, 19]. Genmutationen können das Auftreten von „Spreading Depolarization“ begünstigen, wie z. B. Mutationen im CACNA1A-Gen, welches die Untereinheit eines präsynaptischen Kalziumkanals kodiert [23], im ATP1A2-Gen, welches ein Isoenzym der Natrium-Kalium-Pumpe kodiert [24], und im SCN1A-Gen, welches einen Natriumkanal kodiert [25]. Diese Mutationen führen beim Menschen zum Phänotyp der familiären hemiplegischen Migräne.

Ob „Spreading Depolarization“ reversibel ist und somit schadlos überstanden werden kann, hängt vor allem von der Möglichkeit einer ausreichenden Aktivierbarkeit der Natrium-Kalium-Pumpe ab [26]. Wenn die Nervenzellen nicht mehr repolarisieren, nennt man die „Spreading Depolarization“ terminal [27]. Der Zelltod manifestiert sich hierbei in einer großen, ultralangsam negativen Potenzialkomponente, in die die „Spreading Depolarization“ übergeht. Terminale „Spreading Depolarizations“ werden in Gegenwart starker Noxen, wie z. B. schwerem Sauerstoffmangel, schwerer fokaler Ischämie oder Herzstillstand, beobachtet [28]. Demgegenüber führen mildere Noxen typischerweise zu verlängerten, aber partiell reversiblen, wiederholten „Spreading Depolarizations“, die auf einer ultralangsam, flachen negativen Potenzialschwankung reiten und mit einer persistierenden Depression der ECoG-Aktivität zwischen den „Spreading Depolarizations“ vergesellschaftet sind. Derartige Häufungen von „Spreading Depolarizations“ in Abwesenheit einer terminalen Depolarisation werden im Tierexperiment z. B. durch den starken Vaso-konstriktor Endothelin-1 verursacht [17, 29]. Verhältnismäßig leichte Noxen, z. B. eine geringe Luftembolie, erzeugen nur eine kurzdauernde „Spreading Depolarization“, die rasch und vollständig reversibel ist [30].

„Spreading Depolarizations“ besitzen die typische Eigenschaft, dass sie aus ihrem Entstehungsgebiet in das umliegende gesunde Gewebe hineinwandern. Dies geschieht mit einer Geschwindigkeit von etwa 3 mm/Min. Während ihrer Wanderung bleiben ihre wesentlichen biophysikalischen Eigenschaften erhalten, während sich insbesondere die Pharmakosensitivität und die lokale Dauer der Depolarisation verändern können. Dies sei am Beispiel der fokalen Ischämie nach Verschluss der A. cerebri media erläutert:

Hierbei kommt es im Kern der Mangeldurchblutung innerhalb von Sekunden zu einer „Non-Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität. Innerhalb von Minuten entsteht dann, häufig multifokal, eine „Spreading Depolarization“, die aus dem Kern des minderversorgten Areals herauswandert. Im Kern ist diese „Spreading Depolarization“ terminal, d. h. tödlich, während sie in der so genannten ischämischen Penumbra verlängert, aber zumindest partiell reversibel ist. Im

Epileptische Anfallsaktivität ist zwar ebenfalls durch eine andauernde Depolarisation von Nervenzellen gekennzeichnet, diese bleibt aber unterhalb der Schwelle für die Inaktivierung der Aktionspotenzial-generierenden Ströme. Dadurch können Nervenzellen im epileptischen Anfall hochfrequent und synchronisiert Aktionspotenziale feuern [1]. Die ionalen und metabolischen Veränderungen während epileptischer Aktivi-

umgebenden gesunden Gewebe hält sie nur noch ungefähr eine Minute an und hinterlässt keinen Schaden. Weitere „Spreading Depolarizations“ entstehen an der Grenze zum vollständig depolarisierten Kern des minderversorgten Areals und mit jeder dieser „Spreading Depolarizations“ wächst der nekrotische Ischämiekern. Während „Spreading Depolarizations“ im gesunden Gewebe gut durch Pharmaka, wie z. B. NMDA-Rezeptorantagonisten, blockierbar sind, sind sie in minderversorgten Arealen zunehmend pharmakoresistent [31]. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass in den minderversorgten Arealen zusätzlich zum NMDA-Rezeptor-kontrollierten Kanal andere Kationenkanäle in ihren Entstehungs- bzw. Fortleitungsprozess mit einbezogen werden.

Die experimentellen Daten sprechen dafür, dass „Spreading Depolarization“ Kaskaden einleitet, die zum Zelltod führen, wenn keine rechtzeitige Repolarisation erfolgt. Hierbei spielt vermutlich der ungefähr 1000-fache Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration während „Spreading Depolarization“ eine wichtige Rolle [32]. Entzieht man dem Nährmedium von Hirnschnitten Kalzium und verhindert somit den Kalziumeinstrom, überleben die Zellen eine langandauernde „Spreading Depolarization“ während Sauerstoffmangel deutlich besser [33]. Der Zusammenbruch der Ionenkonzentrationen ist auch die Ursache für die Umkehrung der Glutamat-transporter, die eine massive Freisetzung von Glutamat zur Folge hat [34]. „Spreading Depolarization“ und Exzitotoxizität sind daher vermutlich stark überlappende Phänomene.

### Neurovaskuläre Kopplung während „Spreading Depolarization“

Die zusätzliche Aktivierung der Natrium-Kalium-Pumpe und weiterer energieabhängiger Systeme führt während „Spreading Depolarization“ zu einem massiven Anstieg des Energieverbrauchs. So sinkt die ATP-Konzentration selbst in gesundem Gewebe vorübergehend um 50 % ab [35]. Außerdem kommt es zur Freisetzung einer Vielzahl von teilweise toxischen Stoffwechselprodukten in den Zellaußenraum. „Spreading Depolarization“ verursacht daher in gesundem Gewebe eine lokale Gefäßerweiterung und eine Steigerung des regionalen zerebralen Blutflusses um mehr als 100 %, um eine Clearance des Zellaußenraums zu erreichen und den vermehrten Energiebedarf zu decken. Dieser Blutflussanstieg wird als „Spreading Hyperemia“ bezeichnet (Abb. 1). Ungefähr 1–2 Min. später kommt es zu einer milden Gefäßverengung und Abnahme des regionalen zerebralen Blutflusses um 20–30 %, der für 1–2 Stunden anhält und „Spreading Oligemia“ genannt wird [36].

Im Gegensatz zu dieser physiologischen neurovaskulären Kopplung an „Spreading Depolarization“ kann es unter pathologischen Bedingungen zu einer inversen neurovaskulären Kopplung kommen [2, 16, 37]. Dabei induziert die „Spreading Depolarization“ in der Depolarisationsphase eine extreme Gefäßverengung statt einer Gefäßerweiterung, in deren Folge der Blutfluss kritisch abfällt. Durch die Verminderung der Energieversorgung in einem Moment maximaler Stoffwechselbelastung sind die Nervenzellen nur noch eingeschränkt imstande zu repolarisieren, da der Natrium-Kalium-Pumpe die Energie für die Repolarisation fehlt. Daher verlängert sich die „Spreading Depolarization“, sichtbar an der Verlängerung

der langsamen extrazellulären Feldpotenzialänderung. Gleichzeitig verlängert sich die Freisetzung der gefäßverengenden Faktoren als Folge der „Spreading Depolarization“ und es entwickelt sich ein Teufelskreis aus fortdauernder Depolarisation der Hirnrinde und Gefäßverengung, der weit ausgehende Nekrosen der Hirnrinde verursachen kann [2, 38]. Dieser erst 1998 in einem Rattenmodell für verzögerte ischämische Infarkte nach Subarachnoidalblutung entdeckte Prozess kann z. B. durch Blutabbauprodukte im Subarachnoidalraum ausgelöst werden [37], wurde aber auch in der ischämischen Penumbra nach Verschluss der A. cerebri media bei Maus und Katze beobachtet [39, 40]. Mittlerweile ist er auch bei Patienten mit Subarachnoidalblutung nachgewiesen worden [16]. Zusammengefasst handelt es sich um einen pathophysiologischen Prozess, in dem eine relativ harmlose, kurzdauernde „Spreading Depolarization“ in eine langdauernde, das Überleben der Nervenzellen bedrohende „Spreading Depolarization“ umgewandelt wird, indem die „Spreading Depolarization“ durch gestörte Signalwege zwischen Nervenzellen, Astrozyten, Endothel, Perizyten und glatten Gefäßmuskeln die Blutversorgung unterbricht, statt die Gefäße lokal zu erweitern. Diese Form der Ischämie wandert gemeinsam mit der Depolarisationswelle in der Hirnrinde und wird als „Spreading Ischemia“ bezeichnet.

### „Spreading Depolarization“ beim Menschen

„Spreading Depolarizations“ sind vor > 6 Jahrzehnten von Aristides Leão erstmals im Tierexperiment über die „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität gemessen worden [11]. In diesen ersten Experimenten wurde das Phänomen durch einen elektrischen Gleichstromimpuls ausgelöst. In einer zweiten Arbeit, die ebenfalls 1944 erschien, beschrieb er die wesentlichen Elemente der physiologischen neurovaskulären Kopplung an „Spreading Depolarization“ [41]. Bereits 1945 postulierten Leão und Morison, dass „Spreading Depression“ das pathophysiologische Korrelat der Migräneaura beim Menschen sein könnte [15]. 1947 entdeckte Leão die mit der „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität einhergehende große langsame Feldpotenzialänderung und damit das Korrelat der eigentlichen „Spreading Depolarization“ [18]. Diese Experimente basierten auf Vorarbeiten von Anthonie van Harreveld, der zuvor eine langsame Feldpotenzialänderung im Rückenmark bei Asphyxie tierexperimentell gefunden und diese korrekt als Folge der Depolarisation von Nervenzellen interpretiert hatte [42]. Analog vermutete Leão, dass die langsame Feldpotenzialänderung, die in der Hirnrinde von „Spreading Depression“ begleitet wird, ebenfalls auf einer Depolarisation von Nervenzellen beruht, was sich später bestätigte [10]. In seiner Arbeit aus dem Jahre 1947 führte Leão zusätzlich Ischämieexperimente am Kaninchen durch, in denen er beide Karotisarterien und die Basilararterie verschloss. Auf der Basis dieser Experimente kam er zu dem Schluss, dass *„bei der Spreading Depression der Aktivität eine Veränderung in der Hirnrinde auftritt, die die gleiche Natur hat wie die, die aus einer langdauernden Unterbrechung der Zirkulation resultiert“* [18]. In diesen Ischämieexperimenten beschrieb Leão auch erstmals die „Non-Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität, die oben bereits erläutert wurde.

Es drängt sich die Frage auf, warum „Spreading Depolarization“, einer der elementarsten pathophysiologischen Prozesse

im Gehirn, erst mehr als 6 Jahrzehnte nach seiner Entdeckung allmählich Eingang in die klinische Neurologie und Neurochirurgie findet, obwohl Aristides Leão das Phänomen in seinen 4 ersten Arbeiten bereits korrekt in den Kontext von Migräneaura und Schlaganfall eingeordnet hatte und obwohl die langsamen elektrischen Signale sowie die ionalen und metabolischen Veränderungen der „Spreading Depolarization“ ungefähr 5× größer sind als die während epileptischer Anfallsaktivität (Abb. 2). Dies erklärt sich wohl vor allem aus der Tücke des Oberflächen-EEGs, dessen Signale sich im Gegensatz zu denen des ECoGs aus viele Zentimeter auseinanderliegenden Quellen speisen, sodass eine lokale Auslöschung von Aktivität leicht von benachbarten aktiven Feldern überdeckt wird. Außerdem wirken Dura mater und Knochen als potenter Hochpassfilter, der die langsame Feldpotenzialänderung aus den Signalen herausfiltert. Daher war „Spreading Depolarization“ beim Menschen lange Zeit nicht messbar. Die Frustration aus den fehlgeschlagenen Messversuchen beim Menschen hat dann wohl die Fehleinschätzung vieler Mediziner hervorgebracht, dass ein fundamentaler Prozess wie „Spreading Depolarization“ beim Menschen nicht vorkomme, obwohl er sich unmittelbar aus dem prinzipiellen Aufbau von Nervenzellen ergibt und entsprechend vom Grashüpfer bis zum Affen konserviert ist [43–45].

„Spreading Depolarization“ wurde beim Menschen zunächst indirekt über die sie begleitende Blutflussänderung identifiziert. Dies gelang mithilfe der planaren intrakarotidealen <sup>133</sup>Xenon-Methode und der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) [46] und später mit der Positronen-Emissionstomographie und dem funktionellen Kernspintomogramm bei Patienten während Migräneaura [47, 48]. Elektrophysiologische Messungen waren in Gehirnschnitten erfolgreich, die nach epilepsiechirurgischen Eingriffen zur Verfügung standen [49, 50]. 1996 konnten Mayevsky et al. dann „Spreading Depolarizations“ bei einem von 14 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma mittels eines technisch aufwendigen und daher auch anfälligen Multiparametermonitorings nachweisen [51]. Der robuste Nachweis von „Spreading Depolarizations“ gelang erst Strong et al. mit subduralen Streifenelektroden, die in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik bereits seit Jahrzehnten eingesetzt worden waren [52]. Mit dem damals verwendeten Verstärker erfolgte der Nachweis der „Spreading Depolarizations“ zunächst über die „Spreading Depression“ der hirnelektrischen Aktivität, weil der Verstärker die langsameren Frequenzkomponenten herausfilterte. Ungefähr 50 % der Patienten zeigten „Spreading Depolarizations“. Im Anschluss an die Studie wurden die Co-Operative Studies on Brain Injury Depolarizations (COSBID) gegründet, die es sich zum Ziel gesetzt haben, das Monitoring von „Spreading Depolarizations“ klinisch nutzbar zu machen. Langsamere Frequenzkomponenten wurden dann in einer weiteren Arbeit von Fabricius et al. bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma miterfasst, sodass es möglich wurde, auch „Spreading Depolarizations“ zu messen, die nicht mit „Spreading Depression“ assoziiert waren [53]. Daraufhin folgte eine kleine prospektive Multicenter-Studie, in der die Inzidenz und das zeitliche Auftreten von „Spreading Depolarizations“ im Rahmen von verzögerten ischämischen Schlaganfällen bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung untersucht wurde [54]. Die „Spreading Depolarizations“ wur-

den mithilfe eines subduralen Elektrodenstreifens im ECoG über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen aufgezeichnet. Insgesamt wurden 2110 Aufzeichnungsstunden ausgewertet. Der klinische Status wurde alle 6 Stunden dokumentiert. Das Auftreten von verzögerten Infarkten wurde mittels Computer-(CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) verifiziert. Insgesamt wurden 298 „Spreading Depolarizations“ im ECoG aufgezeichnet. 13 von 18 Patienten (72 %) zeigten „Spreading Depolarizations“. Ein klinisches, verzögertes, ischämisches neurologisches Defizit ereignete sich im Mittel 7,8 Tage nach Subarachnoidalblutung. Simultan zum Auftreten von verzögerten ischämischen Defiziten wurde das Auftreten eines zeitlichen Clusters rekurrenter „Spreading Depolarizations“ in jedem einzelnen Fall beobachtet (positiver and negativer prädiktiver Wert: 86 bzw. 100 %). Bei 4 Patienten wurden bildgebend verzögerte ischämische Schlaganfälle im Gebiet des Elektrodenstreifens beobachtet. Wie in der Ischämie im Tierexperiment wurde die verzögerte Infarzierung von „Spreading-Depolarization“-Clustern begleitet, die eine progressive Verlängerung der Depressionsphasen im ECoG auf mehr als 60 Min. in jedem Einzelfall aufwiesen. Diese Studie zeigte, dass „Spreading Depolarizations“ eine hohe Inzidenz nach Subarachnoidalblutung beim Menschen aufweisen und als Cluster in der Entwicklung verzögerter Hirninfarkte auftreten.

In einer weiteren Studie wurde das Auftreten von „Spreading Depolarizations“ bei Patienten mit malignem Mediainfarkt untersucht, um festzustellen, ob „Spreading Depolarizations“ auch bei ischämischen Hirninfarkten des Menschen auftreten, denen keine Hirnblutung vorausgeht [55]. Die Studie wurde erneut vom COSBID-Konsortium durchgeführt. Insgesamt wurden 16 Patienten untersucht. Während einer chirurgischen dekompressiven Hemikraniektomie wurde ein subduraler Elektrodenstreifen in der Periinfarktregion eingelegt. Insgesamt wurden 1638 Stunden im ECoG aufgezeichnet. Die mittlere Aufzeichnungszeit betrug 109,2 Stunden. Insgesamt wurden 169 „Spreading Depolarizations“ beobachtet. Die meisten „Spreading Depolarizations“ ereigneten sich in Regionen mit ECoG-Aktivität und führten zur Depression derselben. 42 „Spreading Depolarizations“ ereigneten sich in Regionen mit bereits deprimierter ECoG-Aktivität. Die Mehrheit der „Spreading Depolarizations“ trat rekurrent in Clustern auf. Nur 2 der 16 Patienten zeigten keine „Spreading Depolarizations“. Bei diesen beiden befand sich der Elektrodenstreifen über bereits nekrotischem Gebiet. „Spreading Depolarizations“ ereigneten sich also spontan mit hoher Frequenz bei Patienten mit malignem Mediainfarkt.

Der nächste wesentliche Fortschritt resultierte aus der Einführung echter invasiver „Direct-current“- (DC-) Messungen und der Verwendung von Optoelektrodenstreifen gemeinsam mit einem Sauerstoffsensor [16]. Mit dieser Anordnung wurde es möglich, den regionalen zerebralen Blutfluss über Laser-Doppler-Flussmessung gleichzeitig mit dem DC-ECoG und Änderungen des Gewebssauerstoffpartialdrucks aufzuzeichnen. Dazu wurde eine prospektive multizentrische Studie bei 13 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung durchgeführt. Regionaler zerebraler Blutfluss und ECoG wurden simultan während 417 „Spreading Depolarizations“ aufgezeichnet. Isolierte „Spreading Depolarizations“ ereigneten sich in 12 Patienten und waren entweder mit einer physiologi-

schen abwesenden oder inversen hämodynamischen Antwort assoziiert. Während die physiologische Blutflusssteigerung von einer Zunahme des Gewebssauerstoffpartialdrucks begleitet wurde, führte die inverse hämodynamische Antwort, die durch einen Blutflussabfall gekennzeichnet ist, zu einer Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks, d. h. es kam wie in den oben beschriebenen Tierexperimenten zu einer „Spreading Ischemia“. Cluster mit verlängerten „Spreading Depolarizations“ wurden bei 5 Patienten in der Nähe eines strukturellen Hirnschadens gefunden. Cluster waren mit deutlich längerer „Spreading Ischemia“ assoziiert als isolierte „Spreading Depolarizations“. Sauerstoffmangel als Folge von „Spreading Ischemia“ könnte zur Etablierung von Clustern mit prolongierten „Spreading Depolarizations“ und zur Läsionsprogression beitragen.

Erste Untersuchungen zur Pharmakologie von „Spreading Depolarizations“ beim Menschen ergaben, dass ein Teil der „Spreading Depolarizations“ durch NMDA-Rezeptorantagonisten blockierbar ist [56], während ein anderer Teil therapieresistent zu sein scheint [16], ähnlich wie dies in Tierexperimenten zu beobachten ist [31, 57].

In einer weiteren Studie wurde dann das ischämische Penumbra-Konzept genauer betrachtet. Derzeit wird die ischämische Penumbra von den meisten Autoren nach Hossmann als eine Region mit beschränkter Blutversorgung definiert, in der der Energiemetabolismus erhalten ist [19].

Fabricius et al. hatten die Hypothese aufgestellt, dass eine persistierende Depression der hirnelektrischen Aktivität zwischen wiederkehrenden „Spreading Depolarizations“ beim Menschen anzeigt, dass die Messung in einer ischämischen Penumbra erfolgt. In der Folgestudie wurde nun ein direkter Vergleich zwischen den ECoG-Befunden in einem fokalen Ischämie-Modell der Ratte und in Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung durchgeführt [17]. Dazu wurde zunächst bestätigt, dass der Zellschaden bei der Ratte auf den minderperfundierte Bereich beschränkt war und das umliegende, normal durchblutete Gewebe nicht mit betraf. Es wurde dann gefunden, dass eine persistierende Depression der hirnelektrischen Aktivität zwischen den „Spreading Depolarizations“ sowohl im minderversorgten Gewebe als auch im umgebenden, normal durchbluteten Gewebe auftritt. Langdauernde „Spreading Depolarizations“ mit eingeschränkter Erholung der hirnelektrischen Aktivität nach den „Spreading Depolarizations“ wurden aber nur in der minderperfundierte Hirnrinde gesehen. Mithilfe von DC-ECoG-Messungen wurde daraufhin nachgewiesen, dass eine eingeschränkte Erholung hirnelektrischer Aktivität nach „Spreading Depolarizations“ auch beim Menschen mit signifikant länger dauernden „Spreading Depolarizations“ assoziiert ist. Die Befunde sprechen dafür, dass die eigentliche Ischämiezone bei Ratte und Mensch von einem ausgedehnten Gürtel normal durchbluteten Gewebes umgeben ist, in dem während der Phase der akuten neuronalen Verletzung wie in der Ischämiezone eine persistierend verminderte synaptische Aktivität vorliegt. Anders jedoch als in der Ischämiezone treten dort vergleichsweise kurz dauernde „Spreading Depolarizations“ auf. Um die ischämische Penumbra beim Menschen elektrophysiologisch zu identifizieren, sind demnach Messungen des langsamen

Feldpotenzials zusätzlich zu Messungen der hirnelektrischen Aktivität erforderlich.

## ■ Zusammenfassung

Der Begriff „Spreading Depolarization“ beschreibt eine abrupte, fast vollständige Massendepolarisation von Nervenzellen und ist vermutlich der pathophysiologische Kernprozess in den Nervenzellen bei Migräneaura und Energiestoffwechselstörungen, wie z. B. Schlaganfällen. „Spreading Depolarization“ stellt einen zelltoxischen Übergangszustand dar, in dem sich entscheidet, ob sich die Nervenzellen erholen oder absterben. Während „Spreading Depolarization“ bei der Migräneaura nur kurz andauert, kann sie bei Energiestoffwechselstörungen langdauernd sein. Wenn „Spreading Depolarization“ einen kritischen Zeitpunkt überschreitet, führen die mit ihr assoziierten Schadenskaskaden zum Zelltod. Ein und dieselbe Welle kann bei ihrer Wanderung durch das Gewebe an einem Ort kurz- und an einem anderen Ort langdauernd, an einem Ort pharmakosensibel, an einem anderen pharmakoresistent, an einem Ort mit einer normalen und an einem anderen mit einer inversen hämodynamischen Antwort, an einem Ort mit und an einem anderen ohne Zelltod auftreten, jeweils abhängig von den lokalen Bedingungen. Die Übergänge dazwischen sind fließend. „Spreading Depolarizations“ stellen somit ein weites Spektrum von Riesenwellen oder Tsunamis in der grauen Substanz des zentralen Nervensystems dar, die gemeinsame biophysikalische Grundeigenschaften aufweisen, insbesondere den fast vollständigen Zusammenbruch der Ionenhomöostase.

„Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität ist ein Epiphanomen der „Spreading Depolarization“ und vermutlich das pathophysiologische Korrelat der Migräneaura. „Non-Spreading Depression“ hirnelektrischer Aktivität ist vermutlich das pathophysiologische Korrelat des plötzlichen neurologischen Defizits beim Schlaganfall, das unterschiedliche Modalitäten wie Sehen, Sensibilität und Motorik gleichzeitig betrifft. „Non-Spreading Depression“ geht der „Spreading Depolarization“ um einige Minuten voraus. „Spreading Depression“ begleitet „Spreading Depolarization“. „Spreading Depolarization“, „Spreading Depression“ und „Non-Spreading Depression“ lassen sich im ECoG des Menschen eindeutig voneinander differenzieren. Ein und dieselbe „Spreading Depolarization“ kann an unterschiedlichen Orten sowohl mit „Non-Spreading“ als auch mit „Spreading Depression“ assoziiert sein. Die unterschiedlichen hämodynamischen Antworten lassen sich mit Laser-Doppler-Flussmessungen identifizieren.

## Literatur:

1. Kager H, Wadman WJ, Somjen GG. Conditions for the triggering of spreading depression studied with computer simulations. *J Neurophysiol* 2002; 88: 2700–12.
2. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011; 17: 439–47.
3. Sakarya O, Armstrong KA, Adamska M, et al. A post-synaptic scaffold at the origin of the animal kingdom. *PLoS One* 2007; 2: e506.
4. Pakkenberg B, Gundersen HJ. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol* 1997; 384: 312–20.
5. Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev* 1997; 77: 731–58.
6. Tidow H, Aperia A, Nissen P. How are ion pumps and agrin signaling integrated? *Trends Biochem Sci* 2010; 35: 653–9.
7. Alle H, Roth A, Geiger JR. Energy-efficient action potentials in hippocampal mossy fibers. *Science* 2009; 325: 1405–8.

8. Hansen AJ, Zeuthen T. Extracellular ion concentrations during spreading depression and ischemia in the rat brain cortex. *Acta Physiol Scand* 1981; 113: 437–45.
9. Kraig RP, Nicholson C. Extracellular ionic variations during spreading depression. *Neuroscience* 1978; 3: 1045–59.
10. Canals S, Makarova I, Lopez-Aguado L, et al. Longitudinal depolarization gradients along the somatodendritic axis of CA1 pyramidal cells: a novel feature of spreading depression. *J Neurophysiol* 2005; 94: 943–51.
11. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 359–90.
12. Risher WC, Ard D, Yuan J, et al. Recurrent spontaneous spreading depolarizations facilitate acute dendritic injury in the ischemic penumbra. *J Neurosci* 2010; 30: 9859–68.
13. Takano T, Tian GF, Peng W, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci* 2007; 10: 754–62.
14. Somjen GG. Ions in the brain. Oxford University Press, Oxford, 2004.
15. Leão AAP, Morison RS. Propagation of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1945; 8: 33–45.
16. Dreier JP, Major S, Manning A, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2009; 132: 1866–81.
17. Oliveira-Ferreira AI, Milakara D, Alam M, et al. Experimental and preliminary clinical evidence of an ischemic zone with prolonged negative DC shifts surrounded by a normally perfused tissue belt with persistent electrocorticographic depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 1504–19.
18. Leão AAP. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1947; 10: 409–14.
19. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 36: 557–65.
20. Fleidervish IA, Gebhardt C, Astman N, et al. Enhanced spontaneous transmitter release is the earliest consequence of neocortical hypoxia that can explain the disruption of normal circuit function. *J Neurosci* 2001; 21: 4600–8.
21. Maslarova A, Alam M, Reiffurth C, et al. Chronically epileptic human and rat neocortex display a similar resistance against spreading depolarization in vitro. *Stroke* 2011; 42: 2917–22.
22. Heinemann U, Lux HD. Ceiling of stimulus induced rises in extracellular potassium concentration in the cerebral cortex of cat. *Brain Res* 1977; 120: 231–49.
23. van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, et al. A Ca<sub>v</sub>1.1 knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* 2004; 41: 701–10.
24. Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, et al. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase variants. *Neurology* 2004; 62: 1857–61.
25. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371–7.
26. LaManna JC, Rosenthal M. Effect of ouabain and phenobarbital on oxidative metabolic activity associated with spreading cortical depression in cats. *Brain Res* 1975; 88: 145–9.
27. Bures J, Buresova O. Die anoxische Terminaldepolarisation als Indikator der Vulnerabilität der Großhirnrinde bei Anoxie und Ischämie. *Pflügers Arch* 1957; 264: 325–34.
28. Farkas E, Bari F, Obrenovitch TP. Multimodal imaging of anoxic depolarization and hemodynamic changes induced by cardiac arrest in the rat cerebral cortex. *Neuroimage* 2010; 51: 734–42.
29. Dreier JP, Kleeberg J, Petzold G, et al. Endothelin-1 potently induces Leao's cortical spreading depression in vivo in the rat: a model for an endothelial trigger of migrainous aura? *Brain* 2002; 125: 102–12.
30. Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol* 2010; 67: 221–9.
31. Aitken PG, Balestrino M, Somjen GG. NMDA antagonists: lack of protective effect against hypoxic damage in CA1 region of hippocampal slices. *Neurosci Lett* 1988; 89: 187–92.
32. Dietz RM, Weiss JH, Shuttleworth CW. Zn<sup>2+</sup> influx is critical for some forms of spreading depression in brain slices. *J Neurosci* 2008; 28: 8014–24.
33. Young JN, Aitken PG, Somjen GG. Calcium, magnesium, and long-term recovery from hypoxia in hippocampal tissue slices. *Brain Res* 1991; 548: 343–5.
34. Rossi DJ, Oshima T, Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature* 2000; 403: 316–21.
35. Mies G, Paschen W. Regional changes of blood flow, glucose, and ATP content determined on brain sections during a single passage of spreading depression in rat brain cortex. *Exp Neurol* 1984; 84: 249–58.
36. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199–210.
37. Dreier JP, Körner K, Ebert N, et al. Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K<sup>+</sup> is increased in the subarachnoid space. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 978–90.
38. Dreier JP, Ebert N, Priller J, et al. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg* 2000; 93: 658–66.
39. Shin HK, Dunn AK, Jones PB, et al. Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 1018–30.
40. Strong AJ, Anderson PJ, Watts HR, et al. Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex. *Brain* 2007; 130: 995–1008.
41. Leão AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 391–6.
42. Van Harreveld A, Hawes RC. Asphyxial depolarisation in the spinal cord. *Am J Physiol* 1946; 147: 669–84.
43. Rodgers CI, Armstrong GA, Shoemaker KL, et al. Stress preconditioning of spreading depression in the locust CNS. *PLoS One* 2007; 2: e1366.
44. Rounds HD. KC1-induced 'spreading depression' in the cockroach. *J Insect Physiol* 1967; 13: 869–72.
45. Strong AJ, Smith SE, Whittington DJ, et al. Factors influencing the frequency of fluorescence transients as markers of peri-infarct depolarizations in focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000; 31: 214–22.
46. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344–52.
47. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687–92.
48. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331: 1689–92.
49. Avoli M, Drapeau C, Louvel J, et al. Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex maintained in vitro. *Ann Neurol* 1991; 30: 589–96.
50. Gorji A, Speckmann EJ. Spreading depression enhances the spontaneous epileptiform activity in human neocortical tissues. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 3371–4.
51. Mayevsky A, Doron A, Manor T, et al. Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res* 1996; 740: 268–74.
52. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 2002; 33: 2738–43.
53. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, et al. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain* 2006; 129: 778–90.
54. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 2006; 129: 3224–37.
55. Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, et al. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol* 2008; 63: 720–8.
56. Sakowitz OW, Kiening KL, Krajewski KL, et al. Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury. *Stroke* 2009; 40: e519–e522.
57. Marrannes R, Willems R, De Prins E, et al. Evidence for a role of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in cortical spreading depression in the rat. *Brain Res* 1988; 457: 226–40.

## ■ Relevanz für die Praxis

Der Nachweis von „Spreading Depolarizations“ beim Menschen hat sich im vergangenen Jahrzehnt rasant entwickelt. Er zeigt, wie wertvoll die tierexperimentelle Forschung ist, die diesen Fortschritt über Jahrzehnte vorbereitet hat und dass auch im Forschungsfeld des Schlaganfalls eine Translation tierexperimenteller Befunde auf den Menschen prinzipiell möglich ist. Allerdings ist die Gesamtdauer, die diese Translation erfordert hat, von 1947 bis heute, also mehr als 60 Jahre, eher ernüchternd. Vergleichsweise kurzfristig könnte es nun gelingen, „Spreading Depolarizations“ als „On-line“-Biomarker zu etablieren, um damit optimale Bereiche für den zerebralen Perfusionsdruck, die systemische Glukose oder die systemische Temperatur festlegen oder auf der Intensivstation frühzeitig erfassen zu können, wenn ein sedierter Patient z. B. nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung einen ischämischen Schlaganfall entwickelt. Dies wird zurzeit in der DISCHARGE-1-Studie untersucht, in der der Vorhersagewert des Musters „Spreading-Depolarization“-assoziierter Depression des ECoG für das Auftreten verzögerter ischämischer Schlaganfälle in sequenziellen MRT-Bildgebungen ermittelt wird (<http://www.controlled-trials.com/ISCRN05667702>; <http://www.strokecenter.org/trials/trialDetail.aspx?tid=1014>). Längerfristig wird die direkte therapeutische Beeinflussung von „Spreading Depolarization“ und der mit ihr assoziierten Phänomene wie z. B. „Spreading Ischemia“ in den Mittelpunkt des Interesses rücken. Dabei wird es eine besondere Herausforderung sein, dass „Spreading Depolarizations“ unter Energiemangel zunehmend pharmakoresistent werden und z. B. durch NMDA-Rezeptorantagonisten alleine nicht mehr blockiert werden können. Dazu kommt, dass „Spreading Depolarizations“ im gesunden Gewebe, um eine Ischämiezone herum, möglicherweise sogar günstige Effekte haben könnten. Vielleicht bereiten sie dort den Boden für plastische und/oder regenerative Prozesse [2].

## ■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

## ■ Förderung

Unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG DR 323/3-1, 323/5-1, 323/6-1, SFB Tr3 D10), Bundesministerium für Bildung und Forschung (Center for Stroke Research Berlin, 01 EO 0801), Bernstein Center for Computational Neuroscience Berlin 01GQ1001C B2 und das Kompetenznetz Schlaganfall.

### Prof. Dr. med. Jens Dreier

Forschungsprofessor am Center for Stroke Research Berlin (CSB) für die Translation von Forschungsergebnissen aus Tierexperimenten in die klinische Anwendung und Dekan des Studiengangs „Master of Cerebrovascular Medicine“. Das CSB ist ein integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum, welches durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird. Darüber hinaus Arbeitsgruppenleiter in der Experimentellen Neurologie und Oberarzt an der Klinik für Neurologie der Charité Berlin. Projektleiter der klinischen Studie DISCHARGE-1, die durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Programm Klinische Studien gefördert wird (DFG DR 323/5-1) und die die Autoren in Berlin, Frankfurt, Heidelberg und Köln gemeinsam interdisziplinär durchführen.



**SeneCura Neurologisches  
Rehabilitationszentrum Kittsee**

# AM PULS DER GESUNDHEIT

- In Betrieb seit März 2012
- 100 moderne Therapieplätze auf 2 Stationen
- Direkter Anschluss an das Krankenhaus Kittsee
- Kontextsensitive Neurorehabilitation als zentraler medizinischer Ansatz
- Medizinisch hochwertiges Therapieangebot von Physio- und Ergotherapie über Logopädie bis Psychologie
- Modernste Rehabilitationsgeräte und -roboter
- 24h Betreuung durch ein multidisziplinäres Team
- Medizinische Leitung: Prim. Dr. Kepplinger
- Gesundheitshotel mit 26 Zimmern

### Kontakt:

Thomas Hutter  
SeneCura Neurologisches Rehabilitationszentrum  
und Gesundheitshotel Betriebs GmbH  
A-2421 Kittsee, Spitalgasse 1 | T: +43 (0)2143 30100-0  
F: +43 (0)2143 30100-9000 | E: [direktion@senecura-neuroreha.at](mailto:direktion@senecura-neuroreha.at)

[www.senecura-neuroreha.at](http://www.senecura-neuroreha.at)



**Einziges  
AquaRunner-Laufband  
im Unterwasserbecken  
in Österreich!**

# Gamma-Knife-Radiochirurgie bei Sinus-cavernosus-Meningeomen

B. Gatterbauer, K. Kitz

**Kurzfassung:** Sinus-cavernosus-Meningeome sind durch ihre Nahebeziehung zu wichtigen neurovaskulären Strukturen eine therapeutische Herausforderung. Eine Totalresektion des Tumors ist aufgrund der hohen Morbidität kaum möglich, Resttumoren erhöhen das Risiko eines Rezidivs. Stereotaktische Radiochirurgie wurde eine wichtige Therapieoption in der Behandlung von Schädelbasismeningeomen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über Indikationen, Ergebnisse und Nebenwirkungen von Gamma-Knife-Radiochirurgie bei Sinus-cavernosus-Meningeomen.

**Schlüsselwörter:** Sinus-cavernosus-Meningeom, Gamma-Knife-Radiochirurgie

**Abstract: Gamma Knife Surgery in Cavernous Sinus Meningiomas.** Due to their adjacency to important neurovascular structures cavernous sinus meningiomas are still a therapeutic challenge. Aggressive radical excision leads to a

high incidence of morbidity. Tumour remnants increase the risk of progression in long-term follow-up. Stereotactic radiosurgery has become an option in the treatment of skull base meningiomas. This article gives an overview of indications, results, and side effects of Gamma Knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (1): 18–23.**

**Key words:** cavernous sinus meningioma, Gamma Knife radiosurgery

## ■ Einleitung

Meningeome sind in > 90 % benigne extraaxiale Raumforderungen des Zentralnervensystems. Die weibliche Prädominanz bei dieser Erkrankung korreliert mit dem endogenen Hormonspiegel und postmenopausal exogen zugeführten Hormonen [1].

Das primäre Therapieziel ist, bei möglichst geringer Morbidität eine Tumourprogression bzw. das Entstehen eines Rezidivs zu minimieren. Seit Harvey Cushing war die Resektion von Meningeomen die Therapie der Wahl [2, 3].

Eine chirurgische Totalresektion von Meningeomen im Bereich der Schädelbasis und vor allem im Bereich der Sinus cavernosi ist aufgrund der Nahebeziehungen zu neurovaskulären Strukturen ohne signifikante Morbidität (bis zu 26 %) kaum erreichbar [4]. Meningeome im Bereich des Sinus cavernosus umwachsen häufig die Arteria carotis interna, angrenzende okulomotorische Nerven, den N. opticus im Optikuskanal, verlagern bei größeren Tumoren das Chiasma opticum und die Hypophyse. Die Tumorzidivrate liegt selbst bei makroskopischer Totalresektion bei 18–25 %. Radiotherapie nach subtotaler Tumorentfernung bzw. bei atypischen und malignen Meningeomen verringert die Inzidenz der Rezidiventstehung [2].

In den vergangenen Jahrzehnten entwickelte sich die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) zu einer Therapiealternative bei Patienten mit hohem Operationsrisiko bzw. nach subtotaler Meningeomentfernung. Durch die geringe Morbidität und Belastung der Patienten sowie die hohe Effektivität und Tumorkontrolle gewinnt die SRS von Schädelbasismeningeomen des Sinus cavernosus zunehmend an Bedeutung.

## ■ Patienten und Methoden

### Gamma-Knife-Radiochirurgie

Unter Radiochirurgie versteht man eine einzeitige, unter stereotaktischen Bedingungen durchgeführte Hochdosisbestrahlung. Das Gamma Knife (GKN) wurde von dem Neurochirurgen Lars Leksell in Schweden entwickelt und 1968 erstmals beim Menschen eingesetzt.

Im GKN wird die Bestrahlungsdosis in 201 Einzelstrahlen aufgeteilt, die sich im Kopf mit einer Genauigkeit von < 0,5 mm in einem Fokus (Isozentrum) wieder bündeln und so in der Tiefe, genau in der Läsion oder dem Tumor die höchste Wirkung entfalten. Dadurch wird am Rand der Bestrahlungszone ein extremer Dosisabfall erreicht, wodurch wichtige, oft strahlenempfindliche Strukturen (Sehnerven, Hirnstamm) geschont oder gar nicht mitbestrahlt werden.

Durch die Anordnung von mehreren Isozentren (4, 8 und 14 mm) innerhalb eines kleinen Bestrahlungsvolumens wird im GKN eine Genauigkeit hinsichtlich der Tumorumhüllung (Dosiskonformität) und der Steilheit des Dosisabfalls erzeugt, die mit keinem anderen Bestrahlungsgerät mit vergleichbarem Aufwand und Sicherheit erreicht werden kann.

Um die hohe Präzision einer Gamma-Knife-Bestrahlung (GKS) gewährleisten zu können, wird bei dem Patienten unter Lokalanästhesie und Sedierung ein stereotaktischer (Leksell-) Rahmen am Kopf fixiert. Unter stereotaktischen Bedingungen erfolgt anschließend die neuroradiologische Bildgebung für die Dosisplanung. MRT-Sequenzen mit minimaler Verzeichnung (T1 axial und koronar mit Gadolinium, 3 mm und T2 axial und koronar 2 mm Schichtdicke) und Dünnschicht-CT-Sequenzen (Knochenfenster) werden angefertigt. Danach erfolgt die 3D-computergestützte Dosisplanung (GammaPlan®, Elekta Instruments).

### Patienten

Im Zeitraum von 1994–2009 wurden an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, 642 Patienten mit zerebralen Meningeomen radiochirurgisch

Eingelangt am 1. März 2012; angenommen nach Revision am 6. August 2012; Pre-Publishing Online am 14. September 2012

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Brigitte Gatterbauer, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: brigitte.gatterbauer@meduniwien.ac.at

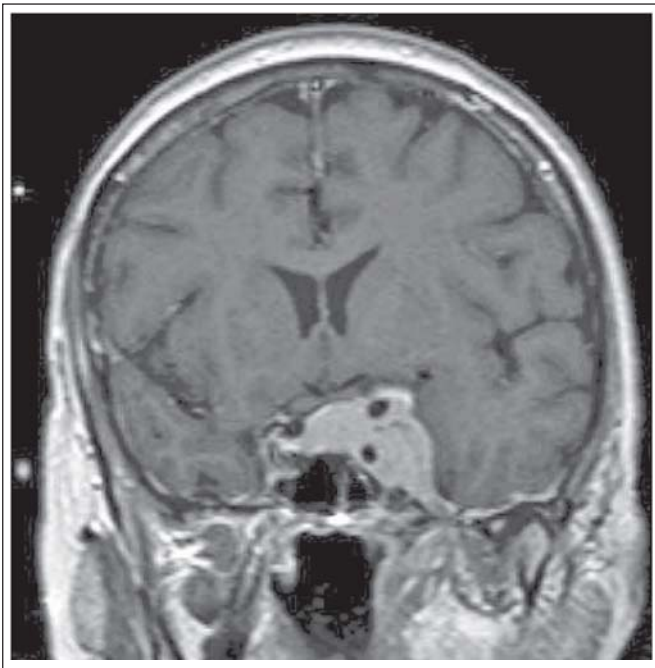


**Abbildung 1:** Patientin, 64 a, Sinus-cavernosus-Meningeom links, Symptome: leichte gelegentliche Kopfschmerzen, kein Gesichtsfelddefekt. Chiasma durch Tumor angehoben, glatte, konvexe Außenkontur.

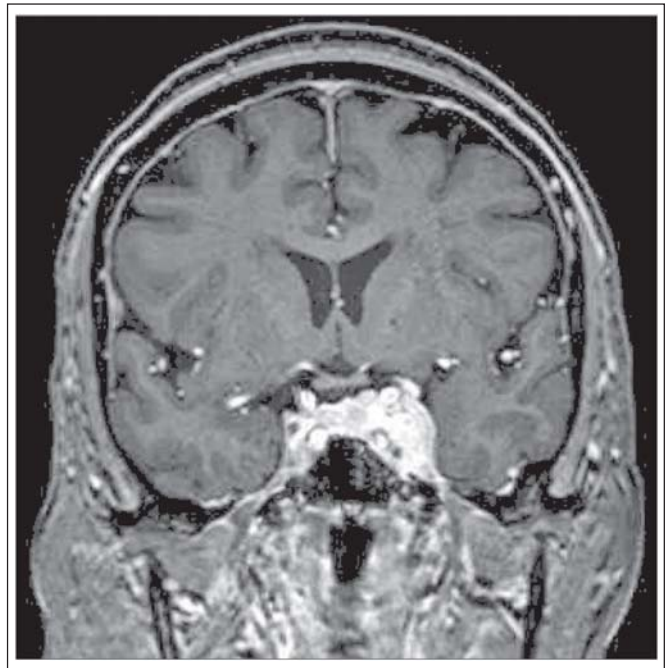


**Abbildung 3:** Follow-up 2007: Tumor regredient, Chiasma nicht mehr angehoben, Abstand zwischen Tumor und Chiasma opticum, klinisch symptomfrei.

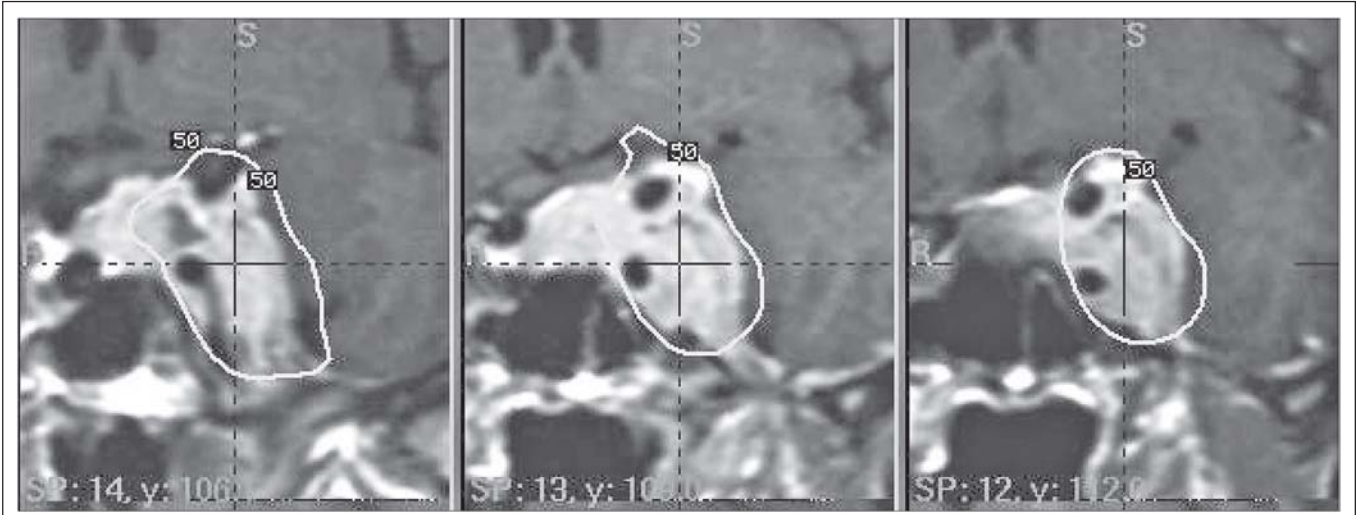


**Abbildung 2:** Gamma-Knife-Dosisplan 1999: 14/28 Gy, 50 % Isodose, chiasmaanliegender Tumoranteil außerhalb der 50 % Isodose, 9,5 Gy Dosisbelastung des lat. Chiasmas, PTV: 18,5 cm<sup>3</sup>.

mit dem Gamma Knife behandelt, davon war der Schädelbasistumor bei 121 Patienten im Sinus cavernosus gelegen. Es besteht eine deutliche Prävalenz der Patientinnen (111/10). Das Dosisvolumen betrug im Mittel 11,7 cm<sup>3</sup> bei einer mittleren Randdosis von 14 Gy und einer Zentrumsdosis von 28 Gy. Das mittlere Alter betrug 56,8 Jahre.

### Follow-up

Es werden jährliche neuroradiologische Kontrollen durchgeführt und die Tumorgöße mit den Planungsbildern verglichen. Patienten werden über Verbesserung bzw. Verschlechterung der bestehenden Symptome und nach neu aufgetretenen Symptomen befragt.

Eine Tumorvergrößerung bzw. -verkleinerung von mindestens 2 mm wird als Progression bzw. Regression definiert.

### Indikationen

GKS wird als Einzeltherapie bzw. in Kombination mit der Resektion eingesetzt. Bei großen Tumoren mit raumfordernder Wirkung sollte wenn möglich der extrakavernöse Anteil verkleinert werden. Durch spätere GKS kann das Tumorrezidivrisiko bei geringer Morbidität deutlich reduziert werden.

Radiochirurgie beim Sinus-cavernosus-Meningeom kann bei einem Tumordurchmesser < 3,5 cm weitgehend sicher durchgeführt werden. Durch die nahe topographische Lagebeziehung von Meningeomen im Sinus cavernosus zum optischen System ist zur Vermeidung einer Optikusneuropathie eine exakte Dosisplanung von zentraler Bedeutung. Bei älteren Patienten mit hohem Operationsrisiko können auch größere Tumoren behandelt werden. Die Tumorgrenzzone am N. opticus bzw. am Chiasma opticum wird dann allerdings in der Do-

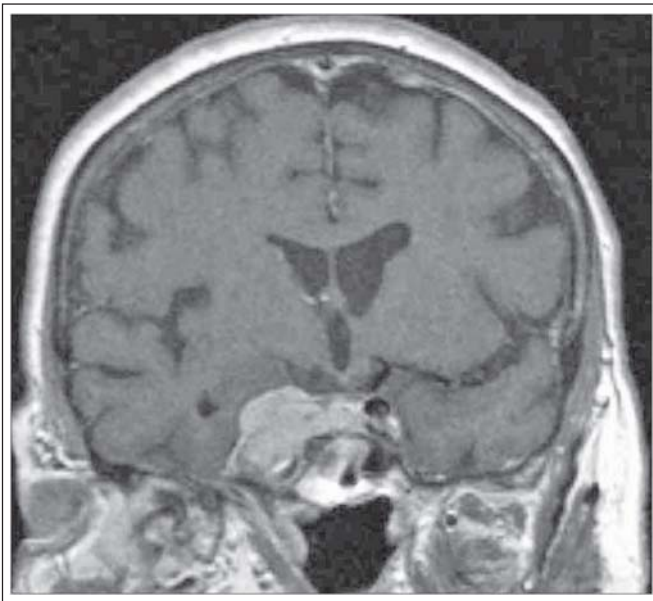


**Abbildung 4:** Sinus-cavernosus-Meningeom rechts, Patientin, 74 a.



**Abbildung 6:** MR-Kontrolle 2005, deutliche Schrumpfung des Tumors nach Gamma Knife.

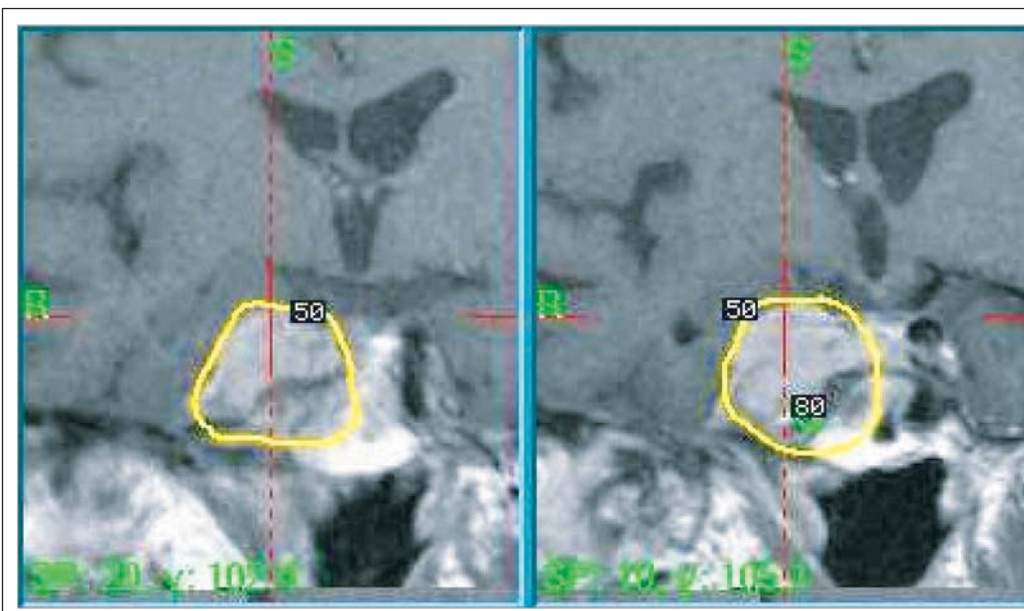


**Abbildung 5:** Gamma-Knife-Dosisplan 2000: 14/18 Gy, 50 % Isodose, PTV 12,1 cm<sup>3</sup>.

sisplanung mit einer reduzierten Dosis abgedeckt, was langfristig das Risiko einer Tumorprogression in diesem Bereich bedeuten kann.

## ■ Resultate

Bei 30,2 % der Patienten wurde ein Resttumor nach Resektion, bei 34,0 % ein Rezidiv bestrahlt und bei 35,8 % wurde GKS als Ersttherapie eingesetzt. Von 42,1 % war die genaue Histologie nicht bekannt. Der Großteil der histopathologisch untersuchten Meningeome war endotheliomatös (49,1 %), jeweils 3,5 % fibroblastisch bzw. endofibroblastisch und 1,8 % atypisch.

Von den 54 präoperativ symptomatischen Patienten gaben 14 unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Anfälle und Schwindel an, 13 Patienten zeigten eine Visus- bzw. Gesichtsfeldeinschränkung, von 13 Patienten wurden Hyp-, Par- bzw. Dysästhesien angegeben. Exophthal-

mus bestand bei 7, eine Okulomotoriusparese bei 15 Patienten. 8 Patienten klagten über eine Trigeminasneuralgie und 15 über Doppelbilder.

Fünf Patienten entwickelten nach 1–4 Monaten Symptome, wie eine starke Cephalaea, die sich wieder zurückbildete. Jeweils ein Patient klagte über eine neue bzw. verstärkte Trigeminasneuralgie und ein Patient entwickelte eine Dysästhesie im Versorgungsgebiet des N. trigeminus.

Im Follow-up gaben 46,9 % stabile Symptome an, bei 44,9 % kam es zu einer Verbesserung der Beschwerden, jeweils 4,1 % blieben beschwerdefrei bzw. gaben eine klinische Verschlechterung an.

Diese Daten sind vergleichbar mit Langzeit-Follow-up-Resultaten aus mehr als 8 Jahren, wo durch GKS eine Tumorkontrolle von Meningeomen in 94 % erreicht werden konnte [5].

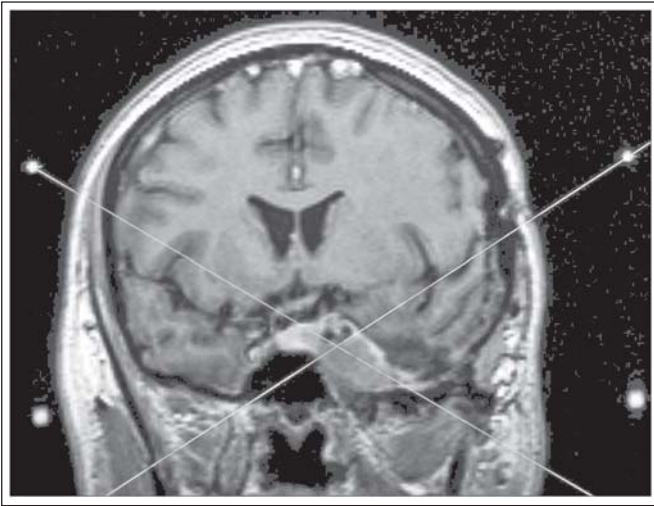


**Abbildung 7:** Patientin, 47 a, 2× voroperiertes endotheliomatöses Meningeom, GKN 1994, 16/32 Gy, PTV 16 cm<sup>3</sup>.



**Abbildung 8:** Nach 13-Jahren Follow-up fast komplette Tumorschrumpfung, Klinik idem, postoperative Beschwerden unverändert.

### Follow-up

Bei 63,2 % der radiochirurgisch behandelten Tumoren konnte eine Regression und bei 31,6 % Tumorstabilität erreicht werden. Bei 5,2 % zeigte sich eine Größenzunahme des Tumors.

### ■ Diskussion

Trotz Einführung des Neuromonitorings und verbesserter präoperativer Planung ist die chirurgische Therapie der Sinus-cavernosus-Meningeome auch heute noch eine Herausforderung. Die Läsionen infiltrieren Gefäße und umwachsen Hirnnerven. Durch die Involvierung der neurovaskulären Strukturen entwickeln die Patienten Symptome wie Ptose, Diplopie, Anisokorie bzw. Ophthalmoplegie. Reicht der Tumor bis zum N. trigeminus, entsteht eventuell ein Taubheitsgefühl im Gesichtsbereich.

Durch die Kompression der Arteria carotis interna kann es zu ischämischen Defiziten kommen. Selten werden hypophysäre Dysfunktionen beobachtet.

Sinus-cavernosus-Meningeome werden am besten in der MRT dargestellt. Sie nehmen Gadolinium auf und zeigen typischerweise Duratails. Diese sollten in der Dosisplanung enthalten sein, um die Rezidivwahrscheinlichkeit zu minimieren.

Abhängig von der Größe des Tumors, dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten des Patienten gibt es 3 Therapieoptionen für Sinus-cavernosus-Meningeome: Observation, mikrochirurgische Resektion und Radiochirurgie/-therapie.

Da Meningeome lange Zeit ruhig bleiben oder nur geringfügig wachsen, können kleinvolumige Tumoren observiert und in regelmäßigen Abständen neuroradiologisch kontrolliert werden [6]. Diese Läsionen sind meist klinisch-neurologisch stumm und werden oft zufällig diagnostiziert.

In den radiologischen Verlaufskontrollen progrediente Meningeome sollten therapiert werden. In Abhängigkeit von Größe und Raumforderung des extrakavernösen Anteils wird

eine SRS bzw. mikrochirurgische Resektion vor SRS empfohlen.

Eine Totalresektion beim Sinus-cavernosus-Meningeom ist ohne signifikante Morbidität kaum möglich. In publizierten Serien lag die Rate von Totalresektionen zwischen 22,9 % und 100 % [4]. Die permanente Hirnnervenschädigung betrug 8–26 %, die Mortalität lag zwischen 0 und 7 % [4]. Durch Teilresektion kann man die präoperative neurologische Funktion auf Kosten der Tumorkontrolle erhalten.

Kallio et al. [7] berichteten von einer Rezidivrate nach kompletter Tumoresektion von 7 %, 20 % und 32 % nach 5, 10 bzw. 15 Jahren. Nach subtotaler Resektion stieg sie auf 32 %, 55 % und 91 %.

Mit fraktionierter Radiotherapie konnte man das progressionsfreie Überleben (PFS) steigern. In mehreren Studien liegt das 5-Jahres-PFS zwischen 89 und 100 %, die 10-Jahres-PFS-Rate zwischen 81 und 92,8 % [4].

Die stereotaktische Radiochirurgie ermöglicht es durch eine hochfokussierte einzeitige Hochdosisbestrahlung, eine unregelmäßige Tumorkontur zu behandeln. Durch den steilen Dosisabfall werden umgebende Strukturen geschont und das Bestrahlungsvolumen (PTV) wird verringert.

Das 5- und 10-Jahres-PFS liegt bei 95 und 93 %. Shin et al. [8] berichteten eine deutlich geringere Tumorkontrollrate. Das 3-Jahres-PFS lag bei 86,4, das 10-Jahres-PFS bei 82,3 %. Tumoren, die mit 14 Gy Randdosis abgedeckt wurden, blieben stabil. Mit 10–12 Gy untersättigte Anteile rezidierten in 20 %, nicht-radierte Tumoranteile in 100 %.

Hagesawa et al. berichteten von einem 5- und 10-Jahres-PFS von 87 bzw. 73 %. Bei den meisten Patienten kam es zu einer Tumorprogression außerhalb des Bestrahlungsfeldes und diese waren voroperiert [9]. Hagesawa et al. bestrahlten im Vergleich zu anderen Studien große Tumoren (mittleres Volumen 14 cm<sup>3</sup>) mit einer Randdosis von 13 Gy und einer Untersätti-

gung im Bereich des N. opticus. Dies könnte eine Erklärung für das geringere PFS sein.

Die Einbeziehung der „Dural Tails“ wurde lange kontrovers diskutiert. Sie entstehen einerseits durch erhöhte Vaskularisierung (gesteigerte Permeabilität, Dilatation und Kongestion), andererseits wurden histologisch Tumorteile nachgewiesen [10]. DiBiase et al. [11] untersuchten die Rolle der „Dural Tails“ in GKS und fanden ein PFS von 96 % bei Mitbestrahlung der „Dural Tails“ im Vergleich zu 77 % ohne Mitbestrahlung in den Bestrahlungsplan. In unserer Serie lagen die „Dural Tails“ im Bestrahlungsfeld, wodurch wir „Out-of-field“-Rezidive vermeiden konnten.

Williams et al. [12] geben ein 5-Jahres-PFS von 95 % und ein 10-Jahres-PFS von 69 % an. Geringeres Tumolvolumen und jüngerer Alter sind mit einer höheren Tumorkontrollrate assoziiert.

Bei GKS als erste Therapieoption kommt es zu besseren Resultaten verglichen mit dem Post-OP-Einsatz. Lee et al. [4] beschrieben, dass das 5-Jahres-PFS bei primär radiochirurgisch behandelten Patienten bei 96,9 % liegt. Bei adjuvant radiierten Patienten inklusive atypischen und malignen Meningeomen beträgt es 79,6 %, bei postoperativ radierten WHO-I-Meningeomen 90,4 %. Unmittelbar postoperativ kommt es zu radiologischen Veränderungen in der MRT, die die Targetdefinition erschweren. Dies könnte eine Ursache für die niedrigere Tumorkontrolle in der adjuvanten Gruppe sein. Wir empfehlen daher, einen radiochirurgischen Eingriff frühestens 3 Monate nach der Resektion zu planen.

Prinzipiell kann man frühe und späte Nebenwirkungen unterscheiden. Frühe Nebenwirkungen treten innerhalb weniger Tage nach GKS auf und sind meist unspezifisch, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen.

Späte Nebenwirkungen treten erst ca. ein halbes Jahr nach dem Eingriff auf. In der Literatur wurden Gesichtsfeldeinschränkung, Sehverschlechterung, Trigemineuralgie, Ulzera der Cornea, partial komplexe Anfälle, Hydrozephalus (Inzidenz: 6,7 %) [4], Radionekrose [13] und vaskuläre Komplikationen [14] beschrieben.

Die optische Neuropathie entsteht in 26,7 %, wenn das optische System mit 10–15 Gy bestrahlt wird, und in 77,8 % nach einer Dosisbelastung mit > 10 Gy [4].

Die okulomotorischen Nerven im Sinus cavernosus sind relativ resistent für GKS. In der Regel bleibt die okulomotorische Funktion erhalten, teilweise verbessert sie sich.

Der N. trigeminus ist empfindlicher. Lee et al. berichteten von 5 Patienten mit Trigemineuralgie nach GKS, wobei sie bei 3 Patienten bereits präexistent war. Bei einem Patienten bildete sie sich wieder komplett zurück [4]. Auch in unserer Serie entwickelte ein Patient eine *De-novo*-Trigemineuralgie, ein Patient gab eine Schmerzexazerbation an, die wieder zurückging.

Eine kognitive Verschlechterung nach GKS von Sinus-cavernosus-Meningeomen ist selten zu beobachten. In der neuro-

radiologischen Abklärung zeigt sich meist ein Hydrozephalus als Ursache, der mit einem Shunt gut behandelbar ist.

Im Gegensatz zu Gliomen und Metastasen kommt es bei Meningeomen sehr selten zu Einblutungen. Die intratumorale Blutungsrate nach GKS liegt bei ca. 2 %. Die histologische Aufarbeitung ergab keinen Hinweis auf spezifische radiochirurgische Veränderungen, sodass das GKN keinen signifikanten Faktor für die Blutung darstellt.

Gefäßverschlüsse mit ischämischen zerebralen Defiziten entstehen ab einer Dosis von ca. 25 Gy [14, 15].

In unserer Serie konnte kein Fall einer Tumorbildung bzw. einer Ischämie im Versorgungsgebiet der Arteria carotis interna beobachtet werden.

Die Gamma-Knife-Behandlung der Meningeome im Sinus cavernosus ist eine sichere Therapieform. Die in der Literatur angegebene, signifikante radiochirurgische Toxizität bei im Gamma Knife behandelten Sinus-cavernosus-Meningeomen liegt bei < 5 % [8].

Durch die weitere Optimierung der 3D-computergestützten Dosisplanung und der weiteren Verbesserung in der MR-Bildgebung ist eine weitere Abnahme der Behandlungsmorbidität zu erwarten.

## ■ Relevanz für die Praxis

Gamma-Knife-Radiochirurgie ist eine sichere Therapie für ausgewählte Patienten mit Sinus-cavernosus-Meningeomen. Eine Stabilisierung bzw. Reduktion des Tumolvolumens konnte in unserer Serie in bis zu 94,8 % erreicht werden.

Eine optische Neuropathie kann bei einer Bestrahlungsdosis < 10 Gy auf das optische System verhindert werden. Reicht das Meningeom bis an den N. opticus, das Chiasma opticum bzw. den Tractus opticus heran oder ist das Tumolvolumen für GKN zu groß, sollte der Tumor primär mikrochirurgisch verkleinert werden. Der Resttumor kann nach frühestens 3 Monaten bestrahlt werden.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur:

1. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E1.
2. Pollock BE. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: indications and results. *Neurosurg Focus* 2003; 14: E4.
3. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas. Their classification, regional behavior, life history, and surgical end results. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1938.
4. Lee JYK, Niranjan A, McInerney J, et al. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurgery* 2002; 97: 65–72.
5. Zachenhofer I, Wolfsberger S, Aichholzer M, et al. Gamma-knife radiosurgery for cranial base meningioma: experience of tumor control, clinical course, and morbidity in a follow up of more than 8 years. *Neurosurgery* 2006; 58: 28–36.
6. Heth JA, Al-Mefty O. Cavernous sinus meningiomas. *Neurosurg Focus* 2003; 14: E3.
7. Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, et al. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery* 1992; 31: 2–12.

8. Shin M, Kurita H, Sasaki T, et al. Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2001; 95: 435–9.

9. Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, et al. Long-term outcome of Gamma Knife surgery for cavernous sinus meningioma. *J Neurosurg* 2007; 107: 745–51.

10. Davidson L, Fishback D, Russin JJ, et al. Postoperative Gamma Knife surgery for benign meningiomas of cranial base. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E6.

11. DiBiase SJ, Kwock Y, Yovino S, et al. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2004; 60: 1515–9.

12. Williams BJ, Yen CP, Starke RM, et al. Gamma Knife surgery for parasellar meningiomas: long-term results including complications, predictive factors, and progression free survival. *J Neurosurg* 2011; 114: 1571–7.

13. Engelhard HH. Current status of radiation therapy and radiosurgery in the treatment of intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 1997; 2: E6.

14. Barami K, Grow A, Brem S, et al. Vascular complications after radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007; 22: E9.

15. Kwon Y, Ahn JS, Jeon SR, et al. Intratumoral bleeding in meningiomas after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002; 97 (Suppl 5): 657–62.

### Dr. med. Brigitte Gatterbauer

Fachärztin für Neurochirurgie an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien.

Schwerpunkt: Radiochirurgie und Stereotaxie.



#### Fachkurzinformation zum nachstehenden Inserat

**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:** 50mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid Gelb (E 172), Eisenoxid Rot (E 172). 200/300mg: Carrageen (E 407), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid Gelb (E 172). 400mg: 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 und 200mg: 10, 30 Stück; 300 und 400mg: 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

# Quetialan® XR

## 1x täglich schnell zur Zieldosis



- Einmalgabe für verbesserte Therapieadhärenz<sup>2,3</sup>
- Wirksam in der Akutsymptomatik und in der Rückfallprävention<sup>4</sup>



**Bis zu  
-76%  
Einsparung  
im Vergleich zum  
Erstanbieter<sup>1</sup>**

**GEROT LANNACH**  
Ihr österreichischer Partner in  
der Psychiatrie und Neurologie

# Neurobiologie von Bindung und Sexualität

G. Hütter

**Kurzfassung:** In viel stärkerem Maß als bisher angenommen werden die unser Denken, Fühlen und Handeln – und damit auch die Gestaltung unserer Beziehung zu einem Partner – bestimmenden neuronalen Verschaltungsmuster und synaptischen Netzwerke durch soziale Erfahrungen herausgeformt.

Die erfahrungsabhängig entstandenen Verschaltungsmuster bestimmen als innere Bilder nicht nur die Auswahl eines geeigneten – „passenden“ – (Lebens-, Sexual- oder Reproduktions-) Partners. Auch sie selbst werden im Verlauf der so eingegangenen Beziehung ständig weiter modifiziert und an die mit dem betreffenden Partner gemachten Erfahrungen angepasst. Die im Verlauf dieser Anpassungsprozesse herausgeformten „Repräsentanzen“ bilden dann das „neurobiologische Substrat“ der Paarbindung. Sie sind der verbindende Kitt all jener Partnerbeziehungen, die in erster Linie durch unterschiedlichste Formen von Abhängigkeiten einerseits und von spezifischen gemeinsamen Gewohnheiten, Vor-

lieben und Erfordernissen andererseits geprägt sind. Viele Paarbindungen führen jedoch nur zur weiteren Stabilisierung dessen, was in den jeweiligen Partnern bereits angelegt ist.

Ein deutlich größeres kreatives und innovatives Potenzial wird von all jenen Paaren freigelegt, denen es gelingt, eine die Wachstumsressourcen beider Partner fordernde und stärkende Beziehung einzugehen. Die Voraussetzungen und die messbaren Korrelate von Paarbindungen werden in diesem Beitrag aus biologischer bzw. neurobiologischer Perspektive dargestellt.

**Schlüsselwörter:** erfahrungsabhängige Liebe, erfahrungsabhängige Plastizität, Partnerbindung, Partnerwahl, sexuelle Anziehung, Verliebtheit

**Abstract: The Neurobiology of Bonding and Sexual Attraction.** Social experiences play an important role in the experience-dependent formation and stabilization of neuronal networks in

the human brain, also of those in the prefrontal cortex involved in mate selection, sexual attraction, and bonding. These networks are further modified according to the experiences made in the course of a partnership and become the “biological substrate” of mate bonding.

Often the experiences made by a couple in their relationship will only stabilize already existing representations.

In some cases, however, the experiences made in the relationship between partners may become an encouraging impulse for further growth and the enfolding of hitherto hidden potentials in both partners. This contribution summarizes the current knowledge on the neurobiological correlates of mate selection and bonding. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (1): 24–7.**

**Key words:** bonding, experience-dependent plasticity, mate selection, neuronal representation, sexual attraction

## ■ Einleitung

Die Maßstäbe, anhand derer wir Menschen unsere Partner auswählen, sind nicht angeboren, sondern beruhen auf Erfahrungen. So macht jeder Mensch bereits sehr früh die Erfahrung, dass er entweder weiblichen oder aber männlichen Geschlechts ist. Je nachdem, wofür er sich entscheidet (und das muss nicht immer das sein, was er biologisch ist), wird er sich im Lauf seiner weiteren Entwicklung mit den Mitgliedern des einen Geschlechts stärker identifizieren als mit denen des anderen. Er wird sich die Denk- und Verhaltensweisen der einen stärker, die der anderen weniger stark zu eigen machen, bis er schließlich die von ihm eingenommene Geschlechterrolle ebenso gut spielen kann wie all die Männer oder all die Frauen, von denen er seine Rolle gelernt hat. Wenn dieser Prozess abgeschlossen ist, ist sein geschlechtliches Rollenverständnis eben das der Kultur, der Region und der Zeit, in der dieser Mensch seine Erfahrungen machen konnte. Wäre er nicht in Europa, sondern z. B. in Tibet geboren und unter den dortigen Verhältnissen aufgewachsen, hätte er andere Vorstellungen davon entwickelt, was einen Mann oder eine Frau ausmacht, welche Bestimmung ein Mann und welche eine Frau zu erfüllen hat und wie die Beziehung zwischen den beiden zu gestalten ist.

Wie unterschiedlich die konkreten Erfahrungen auch sein mögen, die ein Kind auf seinem Weg der Identitätssuche als Mann oder als Frau zu allen Zeiten und an allen Orten dieser Erde zu machen Gelegenheit hatte, eines war und ist immer gleich geblieben: Jeder heranwachsende Mensch fühlt, ahnt oder weiß ganz genau, dass es noch andere Erfahrungen gibt, Erfahrungen, die er nur hätte machen können, wenn er einer des anderen Geschlechts geworden wäre. So spürt jeder Junge, wenn er zum Mann geworden ist, dass die männliche Erfahrungswelt, in die er nun einmal hineinwächst, eigentlich nur die halbe Welt ist. Beide Geschlechter haben also eine Ahnung davon, dass sie nur dann die ganze Welt in sich tragen können, wenn sie sich vereinigen. Nur so kann es ihnen gelingen, die in 2 unterschiedlichen Welten gemachten komplementären Erfahrungen, von denen jeder von ihnen nur die eine Hälfte in sich trägt und die doch sein gesamtes Fühlen, Denken und Handeln bestimmen, zu einer ganzheitlichen gemeinsamen Erfahrung zu verschmelzen. Das ist das, was schon die alten Griechen „erotische Liebe“ nannten und was bereits in ihrer Vorstellung nicht ausschließlich zwischen einem Mann und einer Frau entstehen muss.

Eine solche erotische Beziehung zwischen 2 Menschen hält so lange an, bis es zwischen beiden nichts mehr zu verschmelzen gibt. Bei manchen Paaren reicht das Bedürfnis nach Verschmelzung nicht weiter als bis zur nackten geschlechtlichen Umarmung. Ihre Beziehung zerbricht, wenn sie vollzogen und das Bedürfnis danach endgültig erloschen ist. Bei anderen Paaren kommt es tatsächlich zu einer immer weiter reichenden Verschmelzung der unterschiedlichen Welten ihrer Gefühle und ihres Denkens. Sind beide Welten ausreichend groß, kann dieser Prozess weit über die geschlechtliche Vereinigung hinausreichen. Selbst nach dem Tod eines Partners

Eingelangt am 26. April 2010; angenommen nach Revision am 26. Juli 2012;  
Pre-Publishing Online am 12. September 2012

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

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Gerald Hütter, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Georg-August-Universität Göttingen, D-37075 Göttingen, von-Siebold-Straße 5; E-Mail: ghuethe@gwdg.de

wird der noch lebende Partner versuchen, die Gefühls- und Gedankenwelt des anderen weiter zu ergründen.

## ■ Urformen erotischer Beziehungen

Partner, die sich vereinigen sollen oder wollen, müssen sich finden. Schon Einzeller produzieren zu diesem Zweck spezifische Signalstoffe. Besonders eindrücklich lässt sich der Einsatz und die Wirkung dieser Signalstoffe bereits bei den mit den Pantoffeltierchen verwandten Einzellern *Blepharisma spec.* nachweisen. Dazu muss man ein paar alte, halb vergammelte Laubblätter in ein mit Wasser gefülltes Glas legen und das Ganze eine Weile unter eine Lampe stellen. An den Blättern hängen diese winzigen, primitiven und stammesgeschichtlich uralten Einzeller, die nun zum Leben erweckt werden und sich munter durch ungeschlechtliche Teilung vermehren. Nahrung finden sie im Überfluss (aus den verfaulten Blattresten) und Energie in Form von Licht bekommen sie auch genug (von der darüber hängenden Lampe). Nach 3 Tagen entfernt man die vergammelten Blattreste. Nun wird den sich noch immer schnell vermehrenden Einzellern allmählich die Nahrung knapp. Sie schwimmen umher, manche landen dabei unten im Glas und müssen versuchen, dort zu überleben. In dieser Welt, auf dem Grund des Glases, gibt es noch viele Nährstoffe (kleine Blattreste, gestorbene Artgenossen), aber nur wenig Licht. Dort können also nur diejenigen überleben und sich weiter vermehren, die am besten in dieser (halben) Welt mit viel Futter und wenig Energie zurechtkommen. Näher an der Lampe herrscht eine umgekehrte Welt. Hier gibt es zwar genug Lichtenergie, dafür aber zu wenige Nährstoffe. Dort versammeln sich diejenigen dieser Einzeller, die so beschaffen sind oder denen es gelungen ist, sich so anzupassen, dass sie in dieser anderen (halben) Welt noch weiter wachsen und sich vermehren können.

Von der Seite betrachtet erscheint das Wasser im Glas nun in der Mitte ziemlich klar, während es oben und unten trübe aussieht, weil sich dort die Spezialisten der beiden Welten unseres Wasserglases versammelt haben. Bald geht es den oben wie auch den unten im Glas versammelten Einzellern so schlecht, dass sie sich nicht (!) mehr vermehren können (weil entweder die Nährstoffe oder das Licht nicht mehr ausreichen). Dann geschieht das Wunder! Plötzlich, als ob es gleichzeitig oben und unten gefunkt hätte, fangen beide an, aus ihren 2 unterschiedlichen Welten aufeinander zuzuschwimmen. Oben wird das Wasser klar, unten wird das Wasser klar und alle versammeln sich in der Mitte.

Was sie dorthin treibt, haben die Mikrobiologen inzwischen herausgefunden: Die Einzeller oben und unten geben, wenn sozusagen „nichts mehr geht“, Lockstoffe ab, von denen die jeweils anderen unwiderstehlich angezogen werden. Beide Lager schwimmen dann der aus der jeweils anderen Welt kommenden Duftspur entgegen, und sie treffen sich zwangsläufig in der Mitte. Was sie dort treiben, erkennt man nur noch unter dem Mikroskop: Immer 2, eine(r) von oben und eine(r) von unten, legen sich aneinander. Dort, wo ihre Zellmembranen aneinanderstoßen und verschmelzen, entsteht eine Öffnung. Durch das entstandene Loch werden nun Bestandteile ihres Inneren ausgetauscht und damit auch die in diesen Bestandteilen enthaltene Information, die ihnen ihre speziellen

Fähigkeiten verliehen hat, entweder oben oder unten so besonders gut zurechtkommen.

Der wundersame Austausch über die in 2 verschiedenen Welten gemachten Erfahrungen und die dort gesammelten Informationen ist rasch zu Ende. Die Partner trennen sich und jeder macht sich nun mit etwas weniger altem und etwas mehr neuem Wissen als vorher auf den Weg.

Vielen schient diese Verschmelzung neue Möglichkeiten eröffnet zu haben. Sie kommen nun offenbar besser als vorher mit dem zurecht, was ihre kleine Welt oben oder unten im Wasserglas zu bieten hat – eine Zeitlang wenigstens, bis es wieder zu eng wird und das uralte erotische Treiben im Wasserglas von Neuem beginnt.

Es fällt nicht schwer, sich vorzustellen, wie diese noch sehr ursprünglichen Formen der Verschmelzung und des Informationsaustauschs im Lauf von Jahrtausenden immer weiter verfeinert und weiterentwickelt worden sind, bis am Ende eben 2 (nicht 3 oder 4) unterschiedliche Geschlechter entstanden. Die männlichen und weiblichen Formen einer jeden Art versuchen seither, sich mit ihren jeweiligen geschlechtsspezifischen Strategien in der Welt zu behaupten und werden, sobald ihnen das einigermaßen gelungen ist, von den Signalen der Liebe des jeweils anderen Geschlechtspartners unwiderstehlich angezogen: dem betörenden Duft, dem wunderbaren Gesang, der bunt schillernden Färbung, der beeindruckenden Statur oder dem viel versprechenden Gehabe. So ist aus der ursprünglichen erotischen Beziehung der geschlechtslosen Einzeller allmählich all das entstanden, was noch heute als erotisch-sexuelle Beziehung einen Mann und eine Frau dazu bringt, die in ihren jeweiligen Lebenswelten gesammelten Erfahrungen auszutauschen und miteinander zu verschmelzen.

Die sexuelle Fortpflanzung, bei der sich ein männliches und ein weibliches Wesen derselben Art vereinigen müssen (um ihre Gene auszutauschen), hat noch etwas bemerkenswertes hervorgezaubert, nämlich die Fähigkeit, auch solche Dinge in der Welt wahrzunehmen, die man für den „Kampf ums nackte Dasein“ gar nicht braucht. Schon die Insekten mussten spezifische Merkmale ihres Sexualpartners sehen, hören oder riechen können. Jedes körperliche Merkmal, jede Entäußerung von Tönen oder Düften, jede Verhaltensweise, also im Grunde jede Leistung und jede Eigenschaft, die durch zufällige Veränderungen der genetischen Anlagen, durch Mutation oder Rekombination entstanden waren, konnten prinzipiell zu einem Signal für die Partnerwahl werden.

Durch die sexuelle Selektion wurde es möglich, aus der natürlichen Variabilität der Ausprägung dieser betreffenden Leistungen und Eigenschaften innerhalb einer Population die entsprechenden Merkmale und Leistungen gezielt und innerhalb relativ kurzer Zeiträume „herauszuzüchten“. Das erfolgte zwangsläufig immer Hand in Hand mit den zur Wahrnehmung, Erkennung und Bewertung dieser betreffenden Merkmale erforderlichen rezeptiven und assoziativen Fähigkeiten des jeweils anderen Geschlechtspartners. In diesem ständig vorwärts schreitenden und sich immer wieder neu aufeinander abstimmenen koevolutionären Prozess konnten so nicht nur eine Vielzahl hochspezifischer Leistungen und ein vielfältiges

Spektrum an geschlechtsspezifischen Merkmalen, sondern auch die diesen Leistungen und Merkmalen zugrunde liegenden genetischen Anlagen und Genkombinationen im Genpool der jeweiligen Arten verankert werden.

So bekam das eine Geschlecht immer wachere Sinne für die Signale der Liebe des anderen, und letzteres produzierte immer mehr und immer Betörenderes von dem, was ersteres so anzog und verlockte.

### ■ Signalstoffe der Partnerwahl und Mediatoren der Paarbindung

Die chemischen Signalstoffe, die von den Einzellern noch benutzt wurden, um einander anzulocken, sich aneinander zu lagern und sich auszutauschen, sind bei den aus diesen Einzellern später entstandenen Vielzellern, also bei Pilzen, Pflanzen, Tieren und auch beim Menschen, weiter genutzt worden, um die im Inneren dieser vielzelligen Organismen ablaufenden zellulären Wechselbeziehungen zu lenken, zu steuern und zu koordinieren, um das Überleben und die Reproduktion dieser zunehmend komplexer gewordenen Lebewesen zu sichern. Auf diese Weise sind aus den ursprünglich äußeren Signalen zum Zusammenfinden frei lebender Zellen innere Signale im Dienst des Zusammenwirkens der Zellen von vielzelligen Organismen geworden: Hormone, Transmitter, Mediatoren der interzellulären Kommunikation. Manche dieser Signalstoffe sind noch immer in besonderer Weise an der Steuerung der Reproduktion beteiligt. Diese Substanzen selbst, aber auch synthetische Agonisten oder Antagonisten ihrer Rezeptorwirkung, können benutzt werden, um einzelne, an der Reproduktion beteiligte Prozesse, angefangen von der Libido bis hin zur Schwangerschaft, gezielt zu verstärken oder zu unterdrücken. Zu diesen inneren Signalstoffen im Dienste der Steuerung von Reproduktion, Sexualität, Partner-suche und -bindung gehören die Sexualsteroid(e) (Dehydroepiandrosteron, Testosteron, Östrogen, Progesteron), bestimmte biogene Amine (vor allem Phenylethylamin und Dopamin) und Peptidhormone (Prolaktin, Oxytocin und Vasopressin) sowie die als Regulatoren der Produktion und Sekretion gonadaler Hormone wirksamen Release-Faktoren.

Das Dehydroepiandrosteron (DHEA) ist als Vorstufe der Sexualsteroid(e) gewissermaßen die „Mutter aller Steroidhormone“. Falls die Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen übertragbar sind, wäre DHEA an der Regulation von Geschlechtstrieb, Orgasmus und sexueller Anziehung beteiligt. Derivate des DHEA wirken zudem als „äußere“ Lockstoffe, als so genannte Pheromone, und steuern bei Tieren die Balz und die Paarung in ganz entscheidender Weise.

Testosteron erhöht sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Libido, fördert die Initiative und ist in gewisser Weise ein Signalstoff für den aggressiven beherrschenden Geschlechtstrieb. Östrogen lässt sich im weitesten Sinn als ein innerer Signalstoff verstehen, der die Ausbildung weiblicher Merkmale fördert. Es verstärkt so die Anziehungskraft von Frauen auf Männer. Progesteron, das andere am weiblichen Menstruationszyklus beteiligte Sexualhormon, unterdrückt die Ausschüttung und Wirkung von Testosteron und damit sexuelles Verlangen.

Von den biogenen Aminen spielt das Phenylethylamin (PEA) offenbar eine besondere Rolle. Es ist eine mit den Amphetaminen verwandte Substanz und bewirkt daher Zustände, die sich z. T. auch mit Kokain auslösen lassen: ein euphorisches, über den Wolken schwebendes Gefühl, fast wie beim Verlieben.

Dopamin, ein anderes biogenes Amin, wird immer dann verstärkt im Gehirn ausgeschüttet, wenn ein Problem erfolgreich bewältigt werden kann. Es ist an der Konsolidierung von Erinnerungen beteiligt und trägt auf diese Weise zur Festigung erfolgreicher Strategien der Partnersuche und -beziehung bei.

Dopamin steuert auch die Freisetzung des Peptidhormons Prolaktin, das, wie die beiden anderen Peptidhormone Oxytocin und Vasopressin, im weitesten Sinne als „Bindungshormon“ bezeichnet wird. Alle 3 Hormone spielen neben ihren spezifischen Funktionen bei der Steuerung von Laktation und Gebärmutterkontraktion eine besondere Rolle bei der Ausbildung der emotionalen Bindung primär zwischen Mutter und Kind, aber auch später zwischen Mann und Frau.

Es gibt noch eine ganze Reihe weiterer Signalstoffe, die direkt oder indirekt an der Regulation der Partnersuche, der Partnerbindung, der Sexualität und der Reproduktion beteiligt sind, wie z. B. die körpereigenen Opiate, Stickstoffmonoxid, die klassischen Neurotransmitter, Prostaglandine, Interleukine etc.

Wenn in populärwissenschaftlichen Darstellungen bisweilen der Eindruck erweckt wird, wir Menschen seien von diesen Hormon- und Signalstoffen gesteuert, so macht das nur deutlich, wie sehr unser Denken noch immer von einfachen, aus der Funktionsweise von Maschinen abgeleiteten, monokausalen Vorstellungen geprägt ist. Bei all diesen Substanzen und ihren Wirkungen handelt es sich um Komponenten eines komplizierten Netzwerks von Signalstoffen und deren Wirkungen, das in einem evolutionären Prozess entstanden und optimiert worden ist. Sie sind nicht die Erzeuger des Phänomens, sondern sie stehen im Dienst dieses komplexen Phänomens, das wir Paarbindung nennen.

### ■ Neurobiologische Korrelate von Partnerwahl und Paarbindung

Die mit der Partnerwahl einhergehende sexuelle Selektion hat im Verlauf der Evolution nicht nur vielfältige Leistungen, wie die Absonderung von bestimmten Duftstoffen (vor allem bei den Insekten), die Ausbildung von bestimmten Gesangsleistungen und Gefiederfärbungen (vor allem bei den Singvögeln) oder von bestimmten Verhaltensweisen und Balzritualen (vor allem bei den Säugetieren) in den jeweiligen artspezifischen Anlagen verankert. Sie hat gleichzeitig auch zu einer gezielten Auszucht der zur Erkennung, Bewertung und Beantwortung dieser „Signale der Liebe“ und der dazu erforderlichen Sinnesleistungen zentralnervösen Verarbeitungsmechanismen bzw. der diesen Leistungen zugrunde liegenden genetischen Anlagen geführt.

Die mit der Wahrnehmung eines solchen Signals einhergehende Aktivierung spezifischer Sinnesrezeptoren, die Weiterleitung dieser Erregung über sensorische Nervenbahnen und

die Verarbeitung dieser Eingänge in den jeweiligen sensorischen Bereichen des Gehirns – das sind beim Menschen die sensorischen und multimodalen assoziativen Areale der Großhirnrinde – ist relativ gut untersuchbar. Das Gleiche gilt für die Aktivierung der prämotorischen Rinde im Zusammenhang mit der Vorbereitung – und der verschiedenen motorischen Areale bei der Initiation – einer Handlung oder einer Reaktion, die als Antwort auf das betreffende sensorische Signal in Gang gesetzt wird.

Schwieriger untersuchbar und erst seit einigen Jahren näher in den Fokus neurobiologischer Forschungen gerückt sind all jene Prozesse, die an der Bewertung der wahrgenommenen Signale und an der Entscheidung über die Antwort auf dieses Signal beteiligt sind. Hier spielt die Aktivierung älterer, vor allem limbischer Bereiche des Gehirns und die mit dieser Aktivierung einhergehende Generierung eines bestimmten Gefühls eine besondere Rolle. Die Wahrnehmung eines anderen Menschen kann ein Gefühl von Lust, Anziehung oder Verbundenheit, aber auch von Irritation, Angst oder Ablehnung erzeugen, je nachdem, welche Erfahrungen ein Mensch in der Begegnung mit einem solchen oder einem anderen, ähnlichen Menschen im Lauf seiner bisherigen Lebensgeschichte bereits gemacht hat. Diese Erfahrungen sind in Form entsprechender Verschaltungsmuster in den assoziativen Bereichen des Großhirns verankert. Wenn diese Prägungen sehr früh und mit starker emotionaler Beteiligung erfolgen, werden diese

assoziativen Netzwerke immer auch mit den dabei aktivierten emotionalen Netzwerken in einzelnen Bereichen des limbischen Systems verbunden. Da die verschiedenen Bereiche des limbischen Systems ihrerseits wieder eng mit vegetativen Regelkreisen zur Steuerung einzelner Körperfunktionen verbunden sind, führt die Wahrnehmung eines bestimmten Signals, das von einem anderen Menschen ausgeht, oft zu einem intensiven körperlichen Gefühl. So bekommt man bei der Begegnung mit einem attraktiven Partner Herzklopfen, Schmetterlinge im Bauch oder eine kribbelnde Gänsehaut. Ein abstoßender Partner, der eher mit unerfreulichen Erfahrungen assoziiert wird, löst entsprechend andere körperliche Reaktionen aus. Anhand dieser meist völlig unbewusst generierten und wahrgenommenen „somatischen Marker“ trifft der betreffende Mensch dann normalerweise seine Entscheidung. Erst dann kommt es zur Aktivierung eines entsprechenden handlungsleitenden Erregungsmusters und im einen Fall zu Annäherungs-, im anderen Fall zu Abgrenzungsversuchen.

Aber auch für die im Verlauf dieser Wahrnehmungs-, Entscheidungs- und Beantwortungsprozesse stattfindenden und inzwischen mit funktioneller Magnetresonanztomographie auch darstellbaren und messbaren Aktivierungen einzelner Bereiche des Gehirns gilt das Gleiche wie für die hormonellen Veränderungen: Sie sind nicht die Erzeuger des Phänomens, sondern sie stehen im Dienst dieses wunderbaren Phänomens, das wir Paarbindung nennen.

## ■ Fazit und Relevanz für die Praxis

Wie diese Spurensuche nach den biologischen Grundlagen der Paarbindung deutlich macht, ist es prinzipiell unmöglich, ein so komplexes Phänomen wie Liebe mit den theoretischen Ansätzen und methodischen Mitteln einer einzelnen wissenschaftlichen Disziplin auch nur annähernd zu erfassen. Der Biologe, Anthropologe und Mediziner Hans-Rainer Duncker hat das in einem seiner Aufsätze mit Worten zum Ausdruck gebracht, denen an dieser Stelle nichts weiter hinzuzufügen ist: *„Bemerkenswerterweise tun sich alle wissenschaftlichen Disziplinen mit der Behandlung des Phänomens ‚Liebe‘ schwer. In ihrer Beziehung kommen zwei hochdifferenzierte Personen, die sich in einem langen sozio-kulturellen Entwicklungsprozess ausgebildet haben, erst nach einem in der Regel sehr langzeitigen Prozess der Annäherung und des Vertrautwerdens schließlich dazu, alle sozialen Tabus zu durchbrechen und, wie es biblisch so klar heißt, sich zu erkennen. Dieses Erkennen in der Partnerschaft umfasst die ganze Vielschichtigkeit unserer Organsysteme von ihren zellulären und hormonellen Steuerungen bis zu den speziellen Funktionen der verschiedenen Organe bei Kontakt und Vereinigung, gesteuert von der visuellen Erscheinung des Körpers, dem Geruchssinn und dem Einsatz der gesamten Hautoberfläche als intimen Kontaktorgan, über die Körpersprache und die spezifische sprachliche Kommunikation. Sie umfasst den Austausch über die sehr differenzierten körperlichen und geistigen Fähigkeiten, über spezifische Vorlieben und Abneigungen, über Emotionen, Phantasien und Gedanken, über die angesammelten Kenntnisse und Vorstellungen bis zu den beruflichen Fähigkeiten und Positionen. Und nicht zuletzt wird diese Beziehung dann durch die Herkunft aus der gleichen ethnischen Gruppe, durch die gemeinsame Verpflichtung auf bestimmte kulturelle Verhaltensweisen und Traditionen und durch die Zugehörigkeit zu einer bestimmten religiösen Glaubensrichtung gefestigt. Erst das Zusammenspiel aller dieser Elemente bildet die Grundlage der menschlichen Partnerschaft und -bindung, die auf diese Weise sämtliche Schichten der körperlichen und kulturellen Struktur der beiden Personen umfasst“* [1].

## ■ Interessenkonflikt

Dieser Beitrag wurde unabhängig und ohne Unterstützung durch Dritte erstellt.

### Literatur:

1. Duncker HC. Die Kulturfähigkeit des Menschen. Vorstellungen einer evolutionsbiologischen Anthropologie. Spiegel der Forschung 2000; 17: 22–37.

### Weiterführende Literatur:

Hüther G. Die Evolution der Liebe. Sammlung Vandenhoeck, Göttingen, 1999.

### Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. hab. Gerald Hüther

Professor für Neurobiologie und Leiter der Zentralstelle für Neurobiologische Präventionsforschung der Psychiatrischen Klinik der Universität Göttingen und des Instituts für Public Health der Universität Mannheim/Heidelberg. Wissenschaftlicher Schwerpunkt: Einfluss früher Erfahrungen auf die Hirnentwicklung, Auswirkungen von Angst und Stress und Bedeutung emotionaler Reaktionen.



# Karotis-Sinus-cavernosus-Fisteln

A. Gruber, E. Knosp

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

## ■ Einleitung

Karotis-Sinus-cavernosus-Fisteln („carotid cavernous fistula“ [CCF]) stellen eine heterogene Gruppe seltener zerebraler Gefäßerkrankungen dar, welche sowohl Verletzungen der intrakavernösen Arteria carotis interna als auch über den Sinus cavernosus drainierende durale arteriovenöse Fisteln umfasst. Die Anatomie des Sinus cavernosus ist

rebraler Gefäßerkrankungen dar, welche sowohl Verletzungen der intrakavernösen Arteria carotis interna als auch über den Sinus cavernosus drainierende durale arteriovenöse Fisteln umfasst. Die Anatomie des Sinus cavernosus ist

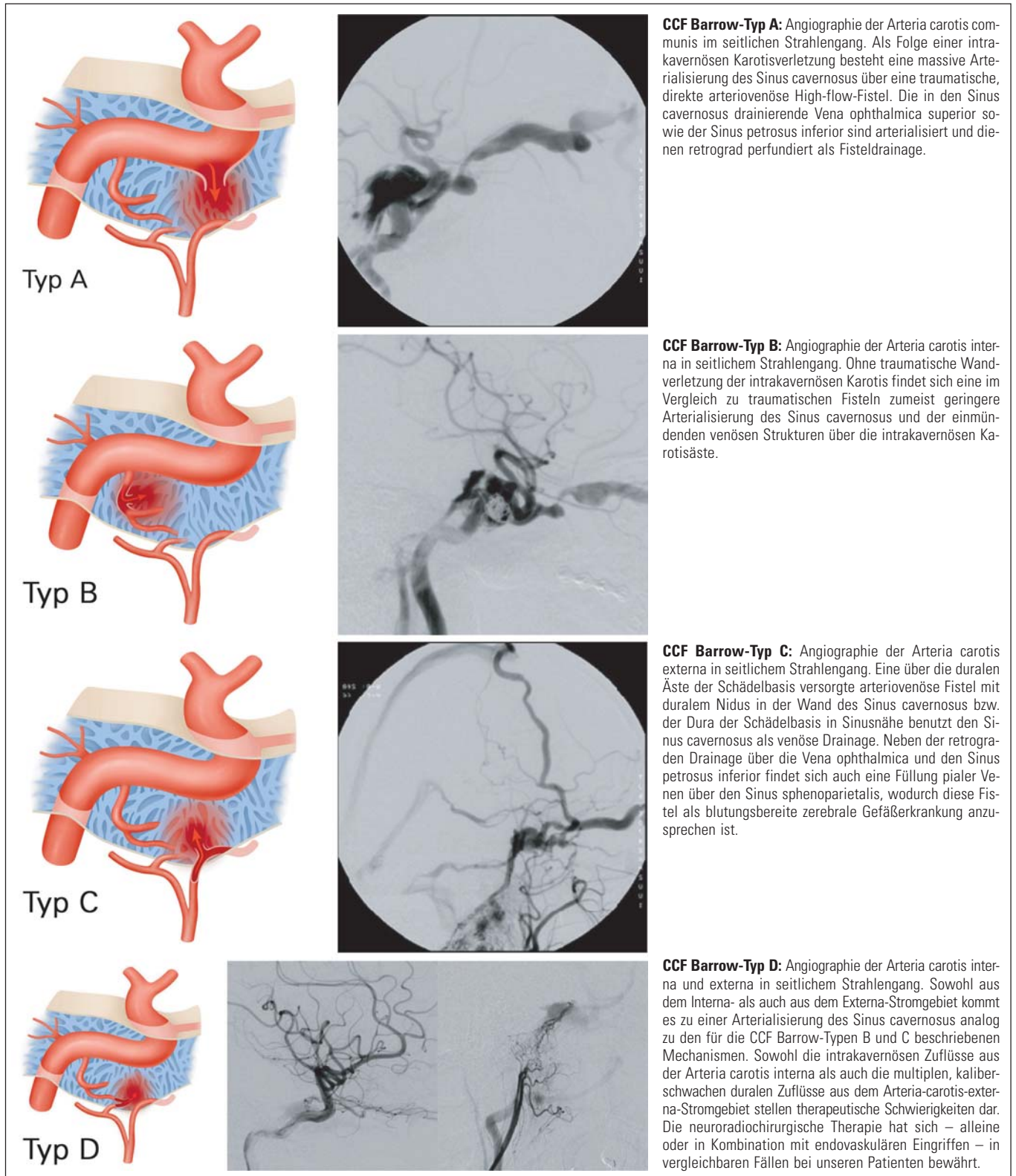


Abbildung 1: Barrow-Klassifikation von Karotis-Sinus-cavernosus-Fisteln. Nach [2].

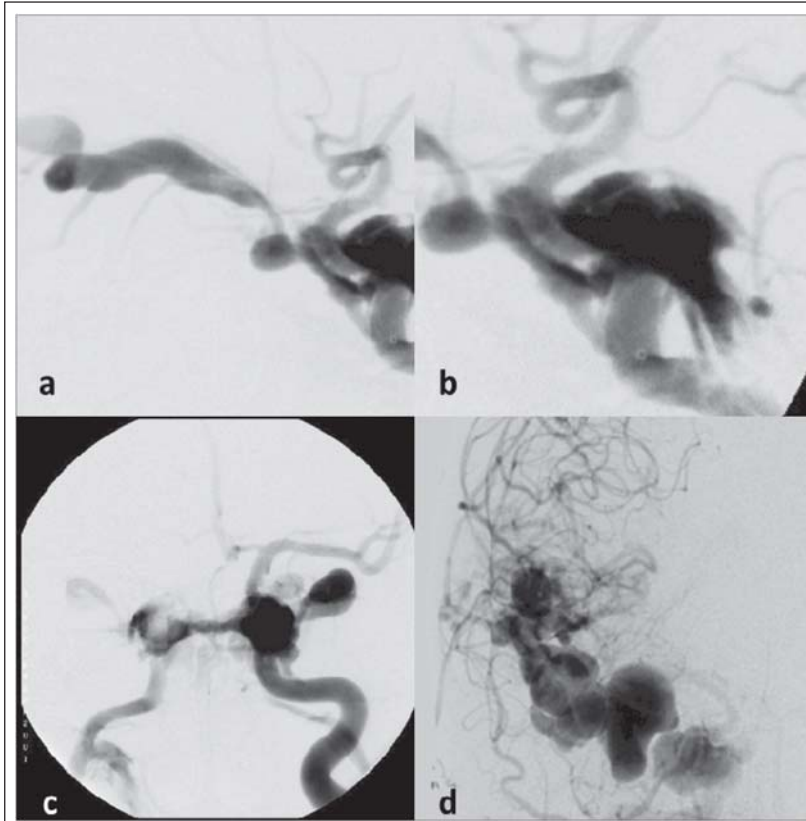


**Abbildung 2:** Venöse Drainagemuster. **(a)** Angiographie der Arteria carotis communis in seitlichem Strahlengang. Arterialisierung und retrograde Füllung der Vena ophthalmica superior, welche als Drainage für eine traumatische CCF Barrow-Typ A dient. **(b)** Angiographie der Arteria carotis communis in seitlichem Strahlengang. Massive Arterialisierung des Sinus cavernosus und retrograde Drainage einer traumatischen CCF Barrow-Typ A über den Sinus petrosus inferior. **(c)** Angiographie der Arteria carotis interna links in anteroposteriorem Strahlengang. Ein wesentlicher Teil der venösen Drainage erfolgt über die interkavernösen duralen Sinus nach kontralateral rechts und weiter über den Sinus petrosus inferior. **(d)** Angiographie der Arteria carotis communis rechts in anteroposteriorem Strahlengang. Deutliche Arterialisierung und Dilatation pialer Hirnvenen, welche über einen retrograd perfundierten Sinus sphenoparietalis in die venöse Drainage einbezogen werden und diese Fistel dadurch zu einer blutungsbereiten zerebralen Gefäßerkrankung machen.

in umfangreichen Publikationen detailliert beschrieben [1].

Die heute gebräuchlichste Einteilung der duralen arteriovenösen Fisteln (dAVF) geht auf die Klassifikation von Barrow zurück [2]. Der wichtigste, dieser Einteilung zugrunde liegende Parameter ist das angiographische Erscheinungsbild der arteriovenösen intrakavernösen Fistel. Eine Unterscheidung zwischen direkten High-flow-Fisteln als Folge einer ausgedehnten traumatischen intrakavernösen Karotiszerreißung und arteriovenösen spontanen Low-flow-Fisteln mit Zuflüssen aus dem Arteria-carotis-interna- und -externa-Stromgebiet und duralen Nidus in der Wand des Sinus cavernosus bzw. der sinusnahen Dura der Schädelbasis wird dadurch möglich. Die nachfolgend dargestellte Klassifikation ist für sämtliche CCFs anwendbar und stellt nur auf das Muster der arteriellen Feeder, nicht jedoch auf die venöse Drainage und damit auf das Kriterium „Blutungsbereitschaft“ ab.

## ■ Einteilung (Abb. 1)

### CCF Barrow-Typ A

Die CCF vom Barrow-Typ A stellt eine Verletzung der Arteria carotis interna in ihrem intrakavernösen Segment dar. In der Regel ist ein Schädel-Hirn-Trauma, häufig auch eine Schädelbasisverletzung vorliegend. Abhängig von der Schwere des Traumas und dem Ausmaß der Karotisverletzung entstehen direkte, intrakavernöse arteriovenöse High-flow-Fisteln ohne duralen Nidus. Die klinische Symptomatik setzt meist unmittelbar nach dem Trauma ein, durch das hohe Shuntvolumen sind die Symptome der Arterialisierung der in den Sinus cavernosus einmündenden Venen stark ausgeprägt. In Abhängigkeit des venösen Drainagemusters kön-

nen blutungsbereite Fisteln mit retrograder, pialer venöser Drainage auftreten.

### CCF Barrow-Typ B

CCF vom Barrow-Typ B sind arteriovenöse Fisteln mit arteriellen Zuflüssen aus den intrakavernösen Ästen der Arteria carotis interna (Truncus meningohypophyseos, inferolateral trunk). Die Fistel kann einen duralen Nidus in der Wand des Sinus cavernosus bzw. der sinusnahen Dura der Schädelbasis besitzen, es können aber auch durch Verletzung der zuvor genannten intrakavernösen Karotisäste kleine, direkte arteriovenöse Fisteln intrakavernös entstehen. In Abhängigkeit des venösen Drainagemusters können auch blutungsbereite Fisteln mit retrograder, pialer venöser Drainage auftreten.

### CCF Barrow-Typ C

Durale arteriovenöse Fisteln in der Wand des Sinus cavernosus bzw. der sinusnahen Dura der Schädelbasis mit Zuflüssen aus duralen Ästen der Arteria carotis externa (Arteria meningea media, Arteria meningea accessoria, Arteria foraminis rotundi, Vidiansche Arterie). In Abhängigkeit des venösen Drainagemusters können auch blutungsbereite Fisteln mit retrograder, pialer venöser Drainage auftreten.

### CCF Barrow-Typ D

Arteriovenöse Fisteln mit arteriellen Zuflüssen aus dem Arteria-carotis-interna- und -externa-Stromgebiet (Kombination aus Barrow-Typ B und C) und venöser Drainage über den Sinus cavernosus. In Abhängigkeit des venösen Drainagemusters können auch blutungsbereite Fisteln mit retrograder, pialer venöser Drainage auftreten.

Die klinische Symptomatik hängt wesentlich vom arteriovenösen Shuntvolumen und dem venösen Drainagemuster der

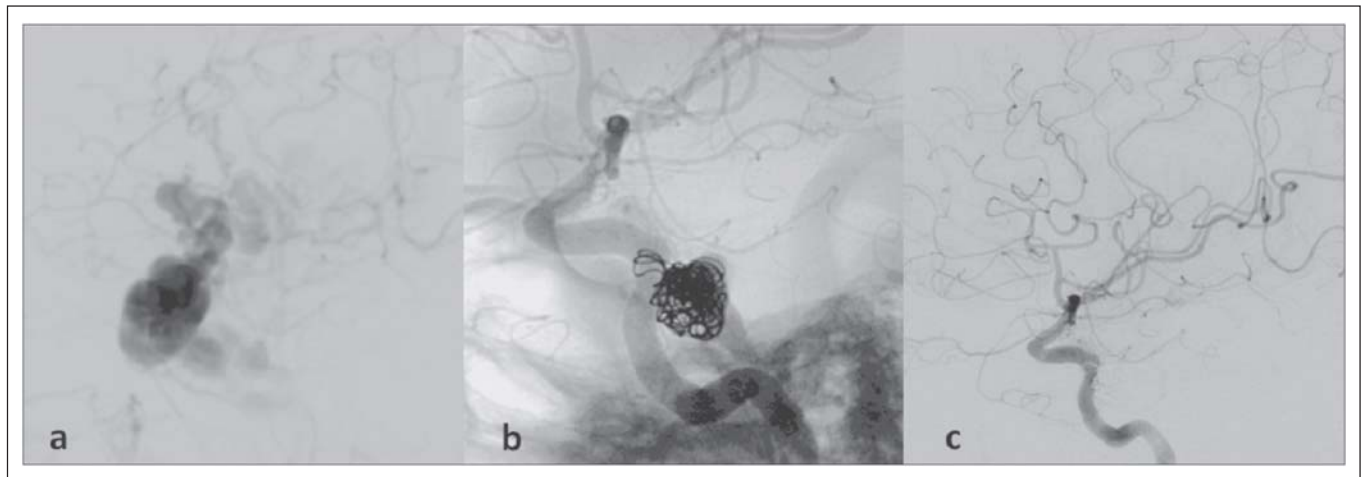


**Abbildung 3:** CCF-Coilembolisation unter Rekonstruktion des intrakavernösen Karotislumens. **(a)** Angiographie der Arteria carotis communis in seitlichem Strahlengang. Durch eine posttraumatische High-flow-CCF Barrow-Typ A kommt es zu einer deutlichen Arterialisierung des Sinus cavernosus mit retrograder Fisteldrainage über den Sinus sphenoparietalis und insbesondere über dilatierte piale Venen. **(b)** Über einen transarteriellen Mikrokatheterzugang kann durch die traumatische Karotiswandverletzung hindurch der Sinus cavernosus erreicht und mit thrombogenen Coils unter Erhalt des Karotislumens embolisiert werden. **(c)** Auf postinterventionellen Angiographien finden sich nach Fistelverschluss keine frühen, arterialisierenden Venen mehr, die Arteria carotis interna ist in ihrem intrakavernösen Segment rekonstruiert und die angiographische Füllung des Hirnparenchyms ist merklich besser.

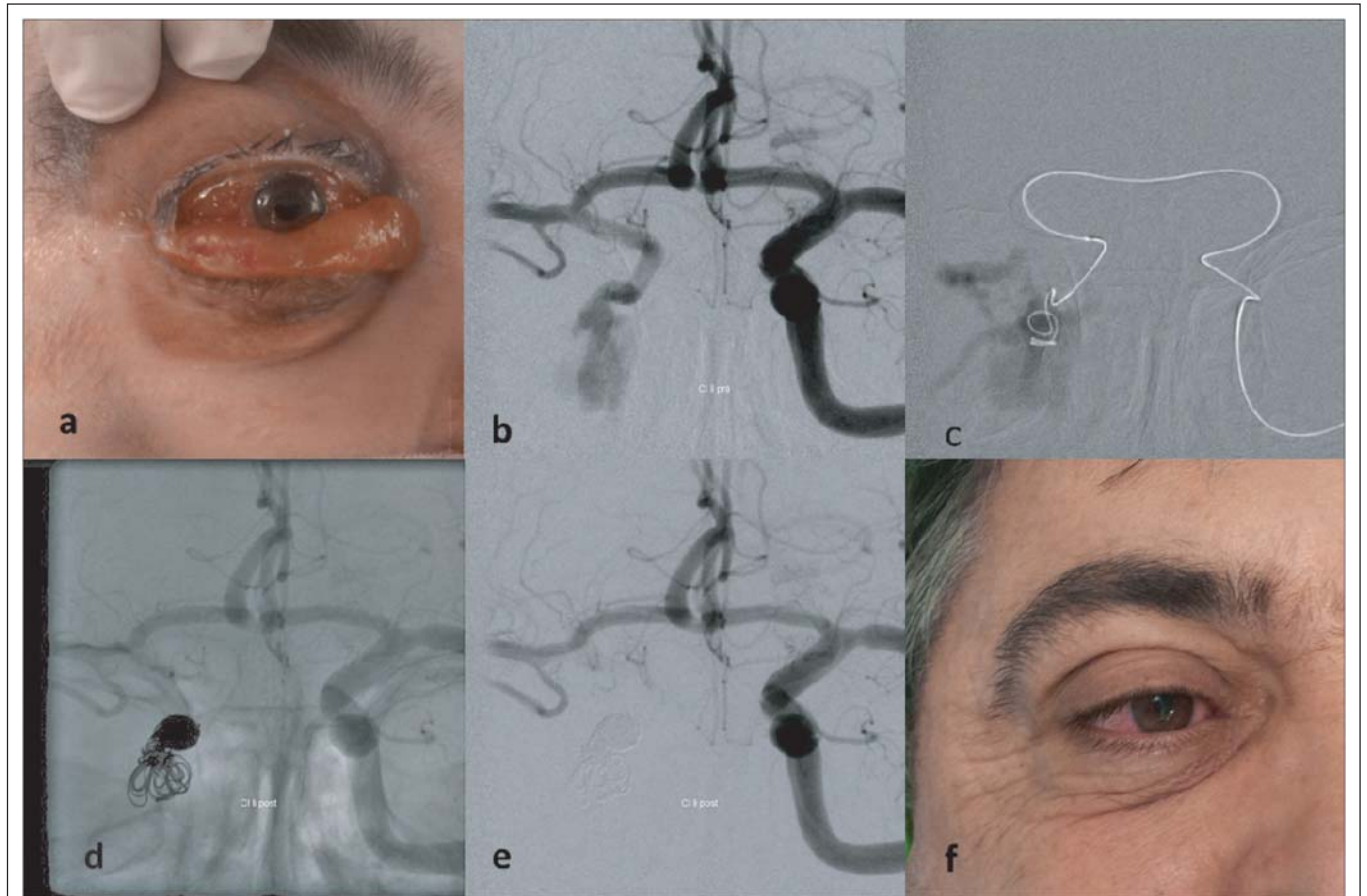


**Abbildung 4:** CCF-Coilembolisation unter Verschluss des intrakavernösen Karotislumens bei suffizienten Cross-flow-Verhältnissen am Circulus Willisii. Bei ausgeprägter ophthalmologischer Symptomatik (Bulbusprotrusion, Chemose, ciliäre Injektion) nach Schädel-Hirn-Trauma **(a)** findet sich angiographisch ein Subtotalverschluss der Arteria carotis interna rechts mit einer traumatischen Gefäßzerreißung innerhalb des rechten Sinus cavernosus. Die CCF Barrow-Typ A wird kollateral über die linke Arteria carotis interna über den Circulus Willisii gespeist **(b)**. Über einen kontralateralen Mikrokatheterzugang von links **(c)** ist der Fistelverschluss unter gleichzeitigem Verschluss der posttraumatisch dissektiv subtotal verschlossenen Arteria carotis interna rechts möglich **(d,e)**. Die fisteltypische ophthalmologische Symptomatik remittierte kurz nach dem Eingriff weitgehend **(f)**.

Fistel ab. Neben dem Sinus cavernosus selbst werden auch diese in diesen einmündenden Venen arterialisiert und retrograd perfundiert. So sind, wie in Abbildung 2 dargestellt, venöse Drainagen über die Vena ophthalmica superior (Abb. 2a), den Sinus petrosus inferior (Abb. 2b), die Sinus intercavernous

(Abb. 2c), den Sinus sphenoparietalis (Abb. 2d) – und damit retrograd in die pialen Venen – sowie in die Fossa infratemporalis möglich. Klassisch ist die durch Kongestion und Arterialisierung der orbitalen Venen hervorgerufene ophthalmologische Symptomatik mit Exophthalmus, Chemose und ciliarer

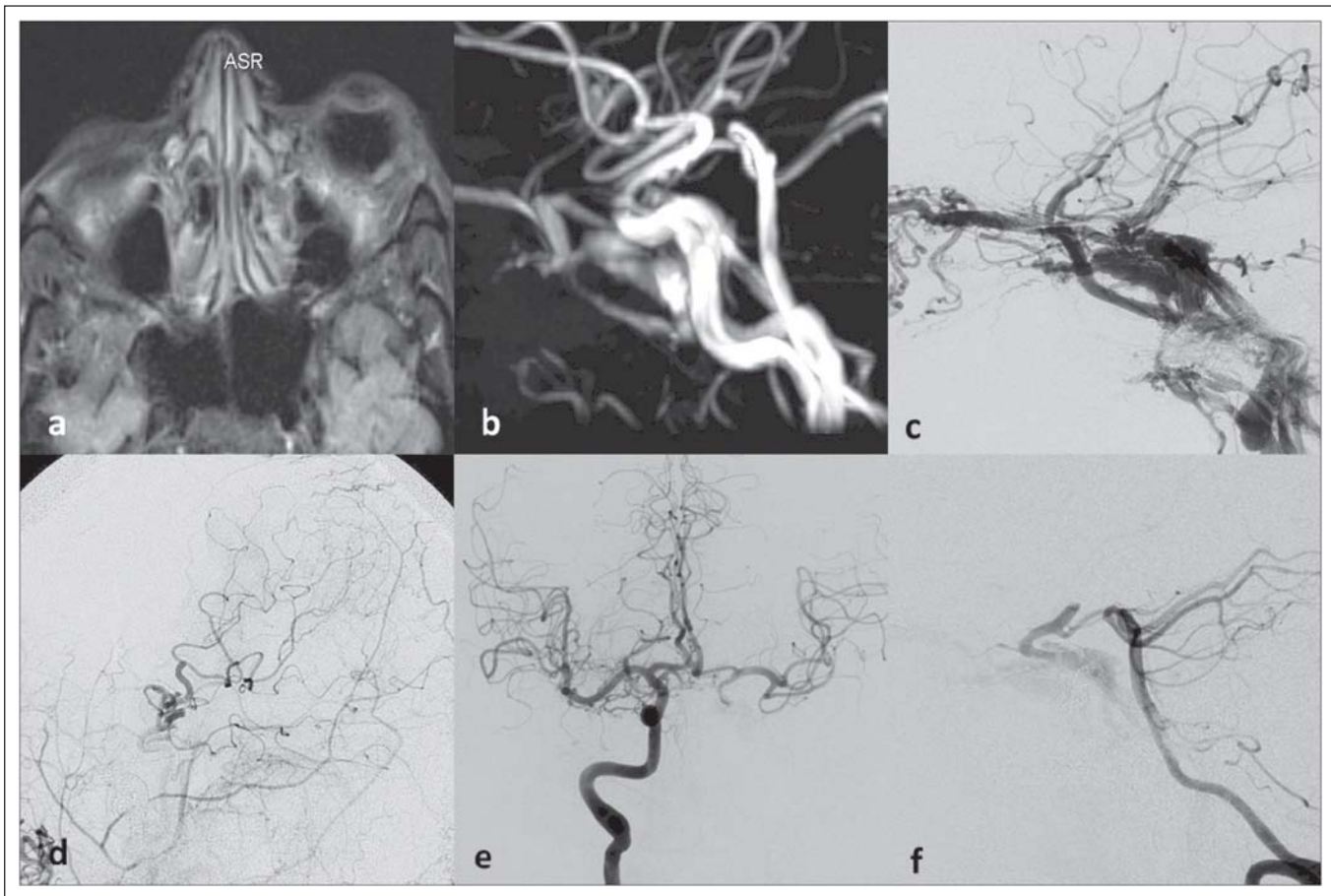


**Abbildung 5:** Coilembolisation unter Karotisverschluss und zerebraler Revaskularisation über arteriellen Low-flow-Doppelpedikelbypass. In MRI (a), MR-Angiographie (b) und Katheterangiographie (c) findet sich nach Schädel-Hirn-Trauma eine deutliche linksseitige Bulbusprotrusion, eine für CCFs Barrow-Typ A typische Darstellung der in den Sinus cavernosus einmündenden venösen Strukturen und eine ausgeprägte Verletzung der intrakavernösen Arteria carotis interna links. Das Ausmaß der Karotisverletzung macht einen endovaskulären rekonstruktiven Fistelverschluss unter Erhaltung des Karotislumens unmöglich. Da bei bewusstlosen Patienten die Toleranz gegenüber therapeutischen endovaskulären Gefäßverschlüssen nur angiographisch, jedoch nicht neurologisch überprüfbar ist, wurde im konkreten Fall an den endovaskulären Karotis- und Fistelverschluss eine zerebrale Revaskularisationsoperation angeschlossen. (d) zeigt die angiographische Füllung der Arteria carotis communis links nach Gefäßverschluss und Bypassoperation. Weite Teile der linken Hemisphäre werden über 2 arterielle Low-flow-Bypässe versorgt. (e) und (f) zeigen die zusätzlich bestehenden Cross-flow-Verhältnisse am Circulus Willisi über die Arteria communicans anterior und Arteria communicans posterior.

Injektion (Abb. 3, 4). Dominante venöse Drainage über den Sinus petrosus inferior kann zusätzlich pulssynchronen Tinnitus hervorrufen. Die vergleichsweise seltene Drainage über den Sinus sphenoparietalis ist deshalb bedeutsam, weil dadurch eine Arterialisierung der pialen zerebralen Venen erfolgt und die Fistel dadurch als intrazerebral blutungsbereite Gefäßerkrankung anzusprechen ist.

Die Behandlungsoptionen orientieren sich einerseits an der Schwere der vorliegenden Symptomatik, andererseits am Fisteltyp und damit an der Anatomie der arteriellen Feeder und der venösen Drainage.

## ■ Versorgung

### Barrow-Typ-A-Fisteln

Die häufigen Barrow-Typ-A-Fisteln nehmen aufgrund ihres zumeist hohen Shuntvolumens, der Schwere der klinischen Symptomatik und des Vorliegens eines arteriovenösen Direktshunts eine vorrangige Stellung ein. Ein selektiver Verschluss der Fistel mit flüssigem Embolisat oder eine neuroradiologische Therapie sind für gewöhnlich nicht möglich. Die intrakavernöse Karotiswandzerreißung und die folgende Arterialisierung des Sinus cavernosus werden nach anfängli-

chen invasiven und bisweilen komplikationsbehafteten neurochirurgischen Direktzugängen zum Sinus cavernosus [3, 4] bald durch endovaskuläre Techniken versorgt, wobei als Embolisationsmaterialien Ballons [5–7], Coils [8, 9] und Stents [10] eingesetzt worden sind. Im Rahmen endovaskulärer Mikrokathetereingriffe gelangt man durch die Karotiswandverletzung hindurch in das Lumen des Sinus cavernosus und kann diesen – häufig unter Rekonstruktion des Karotislumens – mit thrombogenen Coils oder absetzbaren Mikrobällonen verschließen (rekonstruktive Therapie); bei nicht rekonstruierbarer, schwerer intrakavernöser Gefäßzerstörung besteht in Abhängigkeit der physiologischen Cross-flow-Verhältnisse am Circulus Willisi die Möglichkeit eines therapeutischen endovaskulären Karotis- und Fistelverschlusses (dekonstruktive Therapie). In seltenen Fällen kann der Sinus cavernosus auch über transvenöse Mikrokatheterzugänge erreicht und verschlossen werden. Die Verwendung von intrakraniellen Stents zur stentgestützten Coilembolisation sowie von „covered stents“ zum rekonstruktiven Fistelverschluss unter Erhalt des Karotislumens ist beschrieben [10]. In jenen Fällen, in denen ein Erhalt des Karotislumens wegen der Schwere der intrakavernösen Gefäßverletzung nicht möglich ist, sollte die Option der zeitnahen zerebralen Revaskularisation (Abb. 5) über Externa-/Interna-Anastomosen erwogen werden [11].

## Barrow-Typ-B-D-Fisteln

Die vergleichsweise selteneren Barrow-Typ-B-D-Fisteln können durch intranidale Embolisierung mit flüssigen Embolisaten oder durch neuroradiologische Therapie mit dem Gamma Knife behandelt werden. In die Entscheidung über die im kon-

kreten Fall geeignete Behandlungsoption fließen die Schwere der klinischen Symptomatik sowie die Angiomorphologie der Fistel (selektive Erreichbarkeit des duralen Nidus mit Mikrokathetern bei häufig kaliberschwachen, multiplen arteriellen Feedern, Vorhandensein von pialer venöser Drainage) ein.

### Factbox

- Karotis-Sinus-cavernosus-Fisteln (CCF) stellen eine inhomogene Gruppe von arteriovenösen shuntenden Gefäßerkrankungen der Schädelbasis dar, welche sowohl als Folge eines Schädel-Hirn-Traumas als auch spontan auftreten können.
- CCFs Barrow-Typ A entstehen durch traumatische intrakavernöse Karotiszerreißung mit konsekutiver Arterialisierung der in den Sinus cavernosus einmündenden venösen Blutleiter. Es handelt sich in der Regel um Direktfisteln mit hohem Shuntvolumen und erheblicher neurologischer und ophthalmologischer Symptomatik.
- CCFs Barrow-Typ B-D stellen durale arteriovenöse Fisteln in der Wand des Sinus cavernosus bzw. der sinusnahen Dura der Schädelbasis dar. Ihr duraler Nidus erhält Zuflüsse aus dem Carotis-interna- und -externa-Stromgebiet und nutzt den Sinus cavernosus als venöse Drainage.

- Die klinische Symptomatik der CCF erklärt sich zumeist aus dem individuellen venösen Drainagemuster, wodurch ophthalmologische Symptomatik, Tinnitus und in seltenen Fällen intrakranielle Blutungen entstehen.
- Die Behandlung richtet sich nach dem Fisteltyp, dem arteriovenösen Shuntvolumen und der klinisch-neurologischen Symptomatik. CCFs Barrow-Typ A werden zeitnahe zum Schädel-Hirn-Trauma durch endovaskuläre Kathetereingriffe behandelt. Über transarterielle oder transvenöse Zugänge kann der Fistelverschluss unter Karotiserhalt (rekonstruktiv) oder Karotisverschluss (dekonstruktiv) erfolgen. Als Embolisationsmaterialien stehen Coils, Mikrobällchen, selten auch Stents zur Verfügung. CCFs Barrow-Typ B-D werden durch endovaskuläre und/oder neuroradiologische Eingriffe behandelt. Die neurochirurgische Operation hat in den seltenen Fällen der gleichzeitig erforderlichen zerebralen Revascularisation durch Bypasschirurgie ihre Rolle.

### Literatur:

1. Harris FS, Rhoton AL Jr. Anatomy of the cavernous sinus. A microsurgical study. J Neurosurg 1976; 45: 169–80.
2. Barrow DL, Spector RH, Braun IF. Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous sinus fistulas. J Neurosurg 1985; 62: 248–56.
3. Parkinson D. Transcavernous repair of carotid cavernous fistula. Case report. J Neurosurg 1967; 26: 474–83.
4. Dolenc V. Direct microsurgical repair of intra-cavernous vascular lesions. J Neurosurg 1983; 58: 824–31.

5. Serbinenko FA. Balloon catheterisation and occlusion of major cerebral vessels. J Neurosurg 1974; 41: 125–45.
6. Debrun G, Lacour P, Vinuela F. Treatment of 54 traumatic carotid-cavernous fistulas. J Neurosurg 1981; 55: 678–92.
7. Debrun GM, Vinuela F, Fox AJ. Indications for treatment and classification of 132 carotid-cavernous fistulas. Neurosurgery 1988; 22: 285–9.
8. Halbach VV, Higashida RT, Barnwell SL. Transarterial platinum coil embolization of carotid cavernous fistulas. AJNR Am J Neuroradiol 1991; 12: 429–33.
9. Bavinski G, Killer M, Gruber A, et al. Treatment of post-traumatic carotico-cav-

- ernous fistulae using electrolytically detachable coils: technical aspects and preliminary experience. Neuroradiology 1997; 39: 81–5.
10. Gomez F, Escobar W, Gomez AM. Treatment of carotid cavernous fistulas using

- covered stents: midterm results in seven patients. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28: 1762–8.
11. Sengupta RP. Special indications of external/internal bypass operation. Neurosurg Rev 1982; 5: 107–12.

### Korrespondenzadresse:

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

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

**Hauptthema:** Elektroneurographie, Myasthene Syndrome

**19.–20. April 2013**

Neurologisches Rehabilitationszentrum Rosenhügel  
A-1130 Wien, Rosenhügelstraße 192A

### Organisation:

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

### Information:

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

## WISSENSCHAFTLICHE SEMINARE

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Medizinische Universität Wien

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

**Thema:** ICD-10: F5 (Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren), F6 (Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen), F7 (Intelligenzminderung), F8 (Entwicklungsstörungen), F9 (Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend)

**Zeit:** Sommersemester 2013, Donnerstag, 14<sup>00</sup>–15<sup>30</sup> Uhr

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

**Organisation:** Ass.-Prof. Dr. B. Schmid-Siegel und Ao. Univ.-Prof. Dr. M. Willeit  
(E-Mail: [brigitte.schmid-siegel@meduniwien.ac.at](mailto:brigitte.schmid-siegel@meduniwien.ac.at) und [sci-biolpsy@meduniwien.ac.at](mailto:sci-biolpsy@meduniwien.ac.at))

**Freier Zugang, eine Anmeldung ist nicht erforderlich!**

---

### 07. 03. 2013: Psychopharmaka und sexuelle Dysfunktion

PD Dr. Kai Uwe Kühn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum, Saarland, Deutschland

### 14. 03. 2013: Neurobiologie der Essstörungen

Univ.-Prof. Dr. Ursula Bailer, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### 21. 03. 2013: Aktuelle Forschung

### 04. 04. 2013: Aktuelle Forschung

### 11. 04. 2013: Psychotherapeutische und medikamentöse Behandlung von Sexualstraftätern

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Berner, Abteilung für Sexualforschung und Forensik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland

### 18. 04. 2013: Persönlichkeitsstörungen in der forensischen Psychiatrie

Prim. Dr. Adelheid Kastner, Abteilung Psychiatrie/Forensische Psychiatrie, Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

### 02. 05. 2013: Strukturdiagnostik nach Kernberg

OR Dr. Peter Schuster, Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### 16. 05. 2013: Komplexität der Transidentität

Dr. Ulrike Kaufmann, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

### PET Imaging bei Transidentität

Dr. Anna Höflich, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### 23. 05. 2013: Geschlecht, Kognition und Autismus

PD Dr. Luise Poustka, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland

### 06. 06. 2013: Differenzialdiagnostik der psychiatrischen Schlafstörungen

Univ.-Doz. Dr. Gerda Saletu-Zyhlarz, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### 20. 06. 2013: Überlegungen zur Klassifikation und Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen nach DSM-V aus psychoanalytischer Sicht

Assoc. Prof. PD Dr. Henriette Löffler-Stastka, Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

### 27. 06. 2013: Diagnostik und Therapie der Essstörungen

Univ.-Prof. Dr. Martina de Zwaan, Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland

---

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

# Spontane spinale Hämatome

F. Marhold, S. Berger-Brabec, K. Ungersböck

Aus der Abteilung für Neurochirurgie, Landeskrankenhaus St. Pölten

## ■ Einleitung

Spontane spinale Hämatome sind sehr selten [1–11]. Bereits 1682 gab es die erste Erwähnung [12], nach mehreren autoptischen Berichten beschrieb Jackson 1869 erstmals klinisch dieses Krankheitsbild [13]; 1897 bzw. 1911 wurden die ersten chirurgischen Behandlungen durchgeführt [14, 15]. Bis zu Beginn der 1990er-Jahre wurden deutlich < 300 Fälle in der Literatur beschrieben [16], bis 1996 weitere 350 Fälle [11]. In der Folge hat die Anzahl der Berichte zugenommen, unter anderem bedingt durch bessere diagnostische Möglichkeiten vor allem mittels Magnetresonanztomographie [2]. Börm hat das Auftreten eines spontanen spinalen Hämatoms auf ca. 1500 neurochirurgische Operationen identifiziert [1].

Drei Viertel der spontanen spinalen Hämatome sind epidural lokalisiert, es kommen aber auch subarachnoidale und subdurale spinale Hämatome vor [1, 8, 11].

Durch die Kompression der Medulla spinalis oder der Cauda equina können schwere neurologische Defizite entstehen. Aufgrund des meist schweren Krankheitsverlaufes mit rasch einsetzender und schnell voranschreitender neurologischer Verschlechterung ist eine unmittelbare Diagnosefindung entscheidend, um ein optimales Outcome zu ermöglichen.

Die rasche operative Dekompression und dadurch Entlastung der nervalen Strukturen ist die Therapie der Wahl.

## ■ Einteilung – Ätiopathogenese

Häufig ist die genaue Ursache unklar. Es gibt allerdings viele Triggerfaktoren, die alleine oder in Kombination zu einem spontanen spinalen Hämatom führen können (Tab. 1). Es hat sich daher bewährt, die spontanen spinalen Hämatome in eine rein idiopathische Form (Ursache unbekannt, keine Triggerfaktoren) und eine spontane Form mit Triggerfaktoren einzuteilen [1, 11].

In ca. 30 % kann keine definitive Ursache für die Entstehung der Blutung festgestellt werden (idiopathische Form) [11]. Wenn Patienten mit minimalem Trauma (Bagateltraumen, Husten, Stuhlgang etc.) hinzugerechnet werden, dann wächst der Prozentsatz der Patienten, bei welchen keine eindeutige Ursache gefunden werden konnte, auf ca. 43 % an [11].

Knapp 17 % der Patienten, und somit die zweitgrößte Gruppe, stehen unter antikoagulativer Therapie. Wenn die Patienten mit anderen Gerinnungsstörungen hinzugerechnet werden, dann erhöht sich der Prozentsatz der Patienten, die unter einer reduzierten Gerinnung bluten, auf ca. 22 % [11], manche Arbeiten geben bis zu 1/3 an [2]. Die drittgrößte Gruppe stellen Patienten mit rupturierten, spinalen vaskulären Malformationen dar (9 %). Interessant ist, dass rein posttraumatisch be-

**Tabelle 1:** Triggerfaktoren, die die Entstehung eines spontanen spinalen Hämatoms begünstigen [11].

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| Trauma                                                |
| Koagulopathie                                         |
| Vaskuläre Malformationen                              |
| Lumbalpunktion in Kombination mit spinaler Anästhesie |
| Tumoreinblutung                                       |
| Dissezierendes Aortenaneurysma                        |
| Schwangerschaft                                       |
| Immunmedierte Vaskulitis                              |
| Pertussis                                             |
| Bagateltrauma                                         |
| Arterielle Hypertonie                                 |
| Alkoholabusus                                         |

dingte spinale Hämatome selten sind und lediglich in ca. 10–20 % aller spontanen spinalen Hämatome vorkommen [1, 11].

Spontane spinale Hämatome sind vom ersten bis zum 90. Lebensjahr beschrieben, mit vermehrten Vorkommen zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr und zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr. Bei rupturierten, spinalen, vaskulären Malformationen liegt der Altersgipfel meist vor dem 50. Lebensjahr [11].

Bei allen spontanen spinalen Hämatomen beträgt die Geschlechterverteilung männlich zu weiblich 2:1, lediglich bei den subduralen Hämatomen beträgt diese 1:1.

## ■ Antikoagulation

Unter Berücksichtigung der sehr großen Anzahl an Patienten mit antikoagulativer Therapie und dem extrem seltenen Auftreten spontaner spinaler Hämatome dürften antikoagulative Therapien alleine nicht zu einer Zunahme der Inzidenz führen [1, 11]. Die exakte Prävalenz und Inzidenz spontaner spinaler Hämatome ist unklar und auch unter antikoagulativer Therapie extrem niedrig. Sawin et al. analysierten verschiedene Studien mit ca. 60.000 inkludierten Patienten, die aufgrund eines Myokardinfarktes thrombolytisch antikoaguliert wurden, und fanden keinen Bericht eines intraspinalen Hämatoms [17]. Auch bei hochdosiertem niedermolekularem Heparin im Rahmen eines ischämischen Insultes kam es zu keinem vermehrten Auftreten eines spinalen Hämatoms [3]. Es konnte auch kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Gerinnungsstörung und der Intensität der klinisch-neurologischen Symptomatik gefunden werden [11].

Es gibt Hinweise, dass zusätzlich ein *locus minoris resistentiae* sowie ein erhöhter Druck im Plexus venosus vertebralis internus vorliegen muss [2, 11, 18]. Kleinste lokale Gefäßwandschwächen oder arteriovenöse Malformationen können radiologisch kaum dargestellt werden, und noch unwahr-

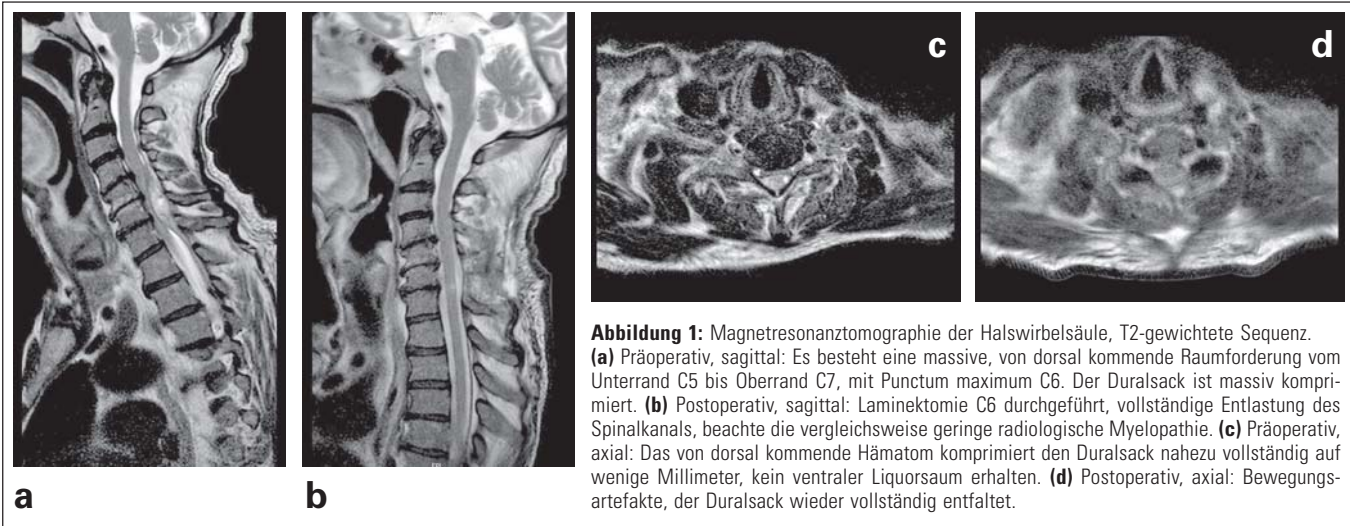


**Abbildung 1:** Magnetresonanztomographie der Halswirbelsäule, T2-gewichtete Sequenz.

(a) Präoperativ, sagittal: Es besteht eine massive, von dorsal kommende Raumforderung vom Unterrand C5 bis Oberrand C7, mit Punctum maximum C6. Der Duralsack ist massiv komprimiert. (b) Postoperativ, sagittal: Laminektomie C6 durchgeführt, vollständige Entlastung des Spinalkanals, beachte die vergleichsweise geringe radiologische Myelopathie. (c) Präoperativ, axial: Das von dorsal kommende Hämatom komprimiert den Duralsack nahezu vollständig auf wenige Millimeter, kein ventraler Liquorsaum erhalten. (d) Postoperativ, axial: Bewegungsartefakte, der Duralsack wieder vollständig entfalteter.

scheinlicher in der akuten Situation dieses Krankheitsbildes. Der Durchmesser des epiduralen Venenplexus und die sehr ausgeprägten venösen Anastomosen scheinen wesentlich mehr Blut transportieren zu können, als für den reinen Abstrom notwendig ist, sodass angenommen wird, dass es sich hier zusätzlich um ein druck-/volumenregulierendes Puffersystem handeln könnte [11, 12, 19], um intrathorakale, intra-abdominale, intrakranielle und intraspinale Druckspitzen abfangen zu können. Auch das Fehlen von Venenklappen würde diese Theorie bestätigen [19].

## ■ Lokalisation

In ca. 75 % der Fälle handelt es sich um epidurale, in ca. 15 % um subarachnoidale und in ca. 4 % um subdurale Blutungen [11]. Physiologisch ist der Subduralraum im Bereich des Spinalkanals ein kapillärer Spalt, der erst unter pathologischen Bedingungen zu einem eigenen Kompartiment wird. Bei den restlichen 6 % der Fälle handelt es sich entweder um intramedulläre oder um kombinierte epidurale, subarachnoidale und/oder subdurale Blutungen.

Die segmentale Lokalisation ist altersabhängig. Bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr sind vorwiegend die Halswirbelsäule (HWS) und die obere Brustwirbelsäule (BWS) betroffen, ab dem 46. Lebensjahr vorwiegend die thorakolumbale Wirbelsäule. Im hohen Lebensalter (ab dem 76. Lebensjahr) sind der thorakolumbale Bereich und der obere zervikale Bereich gleichermaßen betroffen [11]. 66 % der spontanen spinalen Hämatome dehnen sich über 2–5 Segmente aus [11].

## ■ Klinik

Beim Großteil der Patienten (88 %) beginnt die klinisch-neurologische Symptomatik mit einem akut oder subakut einsetzenden Schmerz in dem jeweiligen Segment der Blutung [11]. Motorische Ausfälle kaudal der Blutung sind meist vorhanden, aber unterschiedlich stark ausgeprägt. Blasen- oder Mastdarmentleerungsstörungen können, müssen aber nicht vorkommen. Selten kann der akut einsetzende Schmerz auch fehlen [13, 20, 21]. Wenn die Blutung lateral lokalisiert ist, ist eine radikuläre Symptomatik im Vordergrund.

Zirka 5 % der Patienten zeigen einen chronischen Verlauf bzw. langsamen Symptombeginn. Diese Patienten haben meist eine radikuläre Symptomatik sowie eine milde oder keine Parese. Die meisten dieser Hämatome sind lumbosakral lokalisiert und haben eine gute Prognose [10].

Zirka 6 % der Patienten entwickeln primär zerebrale Symptome wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Nystagmus, Vigilanzstörung oder epileptische Anfälle [11]. Bei nahezu allen Patienten mit zerebralen Symptomen ist die Blutung subarachnoidal lokalisiert. Diese spontanen, subarachnoidalen, spinalen Hämatome verursachen einen ähnlichen Symptomkomplex wie eine zerebrale Subarachnoidalblutung und werden daher als Sonderform betrachtet. Bei der Evaluation von Patienten mit einer Symptomatik einer zerebralen Subarachnoidalblutung ohne radiologisches intrazerebrales Korrelat ist daher an diese Pathologie zu denken. Es ist aber anzumerken, dass ca.  $\frac{2}{3}$  dieser subarachnoidalen spinalen Blutungen die „klassische“ Symptomatik spontaner spinaler Hämatome aufweisen [11].

## ■ Diagnostik

Die Magnetresonanztomographie ist die Untersuchung der Wahl, um eine sichere Diagnose zu erhalten (Abb. 1). Um ein spontanes spinale Hämatom zu suspezieren und den Wirbelsäulenabschnitt für die Magnetresonanztomographie einzuschränken, sind eine sorgfältige Anamnese sowie ein genauer neurologischer Status Voraussetzung. Neben der genauen Darstellung der Weichteile hat die Magnetresonanztomographie den Vorteil, das Alter des Hämatoms (akut, subakut, chronisch) einzuschränken [22–25].

## ■ Therapie

Der Großteil der spinalen Hämatome wird chirurgisch behandelt. Es handelt sich dabei fast ausschließlich um epidurale und subdurale Hämatome, die in einem oder mehreren Segmenten lokal eine Kompression der nervalen Strukturen verursachen. Die mechanische Kompression der nervalen Strukturen kann am effektivsten und schnellsten durch eine mechanische Dekompression reduziert werden. Die operative Tech-

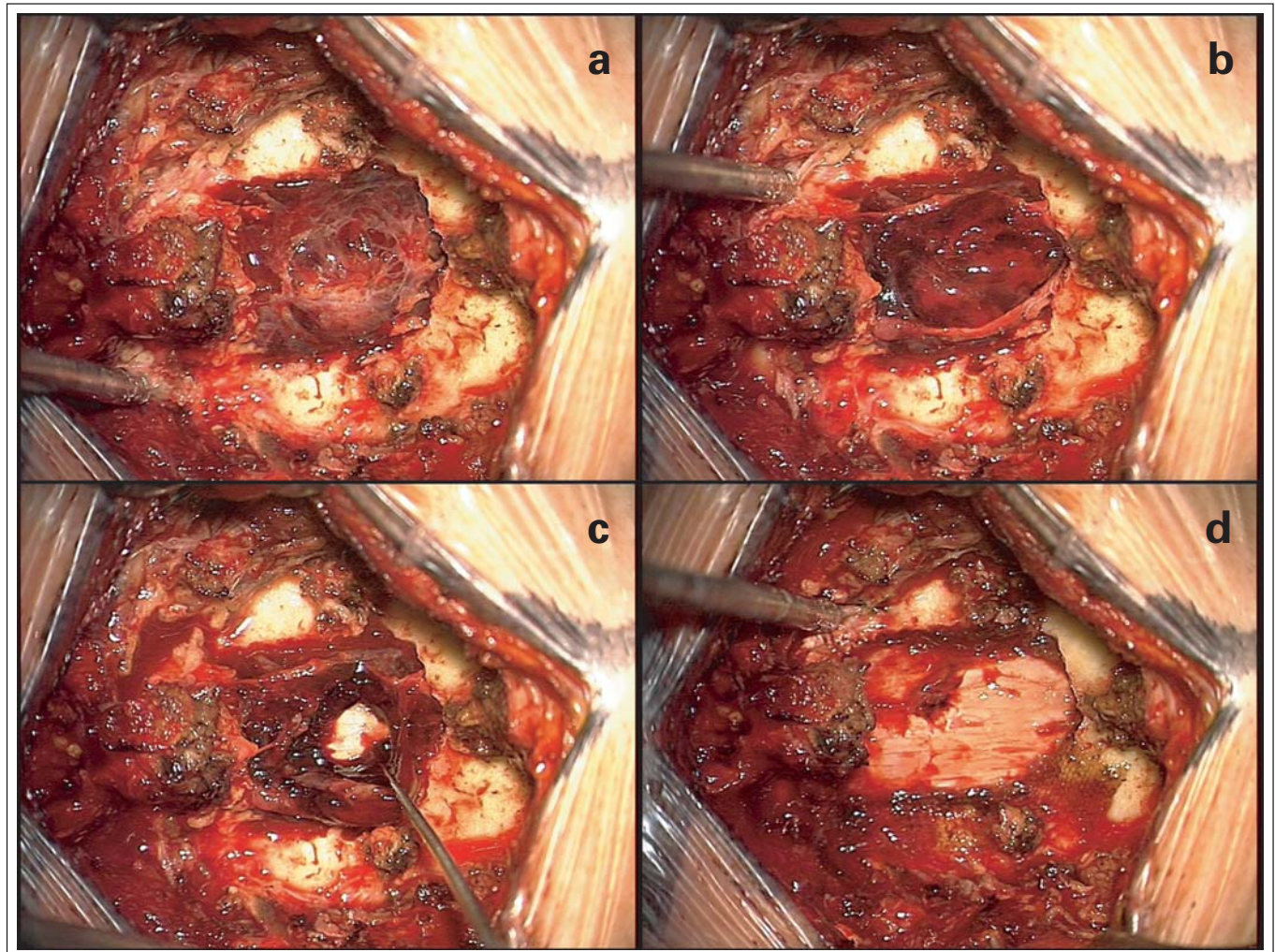


**Abbildung 2:** Intraoperativer Situs einer Laminektomie C6 (Patient aus Abbildung 1). **(a)** Die Laminektomie C6 ist durchgeführt, das Hämatom dargestellt. **(b)** Eröffnung der beginnend bindegewebig organisierten Membran. **(c)** Vorsichtige Entfernung des Hämatoms: Aufgrund der Konsistenz wird dies unter Spülung und Absaugung mechanisch durchgeführt. Beachte: Der Duralsack wird wieder in der Tiefe sichtbar. **(d)** Vollständige Entfernung des Hämatoms, der Duralsack ist wieder voll entfaltet, keine Kompression mehr vorhanden.

nik hängt von der Lokalisation des Hämatoms (HWS, BWS, Lendenwirbelsäule [LWS], ventral, dorsal, lateral, Ausdehnung) und vom Alter des Patienten ab.

Es kann eine interarkuäre Dekompression (insbesondere wenn mehrere Segmente betroffen sind bzw. bei jüngeren Patienten) oder eine Laminektomie durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass diese Hämatome zum Zeitpunkt der Operation meist nicht mehr flüssig, sondern bereits koaguliert bzw. beginnend bindegewebig organisiert sind und daher zwar unter viel Spülung, aber trotzdem mechanisch entfernt werden müssen (Abb. 2).

Auch Patienten mit einem chronischen klinischen Verlauf werden eher operiert als konservativ behandelt.

Wenige Patienten werden konservativ behandelt, obwohl in den vergangenen Jahren die Berichte konservativ behandelter, spontaner spinaler Hämatome zunehmen [2, 7]. Meist handelt es sich um Patienten mit einem subarachnoidalen spinalen Hämatom, einer milden Parese der unteren Extremität oder einer Ausdehnung über mehrere Segmente [2, 11].

## Outcome

Vollständige Erholung ohne neurologisches Defizit kann bei ca. 40 % der Patienten erreicht werden, unabhängig vom Zeitintervall zwischen Symptom- und Behandlungsbeginn [4, 11]. Bei ca. 35 % der Patienten bleibt ein neurologisches Defizit bestehen mit einer Bandbreite von einer milden Parese bis zur Plegie einer Extremität. Bei ca. 14 % der Patienten kann keine neurologische Verbesserung erreicht werden, die Mortalität beträgt ca. 5 % [4, 11, 26].

Wenn die Operation innerhalb von 12 Stunden durchgeführt werden kann, kann eine vollständige Erholung in ca. 66 % und eine sehr gute Erholung mit lediglich mildem neurologischem Defizit bei weiteren 20 % erreicht werden [4, 11]. Wenn die Operation zwischen der 13. Stunde bis eine Woche nach Symptombeginn durchgeführt werden kann, sinkt die Rate der vollständigen Erholung auf ca. 29 % und die Rate der Patienten mit mildem neurologischem Defizit auf ca. 16 % [11].

Faktoren, die das Outcome beeinflussen, sind: (1) Dauer zwischen Symptombeginn und Operation, (2) präoperativer neu-

rologischer Status und (3) die Geschwindigkeit, mit der sich die Symptomatik entwickelt. Kontrovers für das Outcome wird die segmentale Lokalisation, die Blutungsausdehnung und das Patientenalter diskutiert.

### ■ Relevanz für die Praxis

Spontane spinale Hämatome sind extrem selten, sollten aber bei progredienter Querschnittsymptomatik differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.

Antikoagulation alleine dürfte die Inzidenz nicht heben.

In der Entstehung eines spontanen spinalen Hämatoms ist das Vorhandensein von Triggerfaktoren notwendig.

Bei rasch erfolgreicher Dekompression kann ein sehr gutes neurologisches Outcome bei > 80 % der Patienten erreicht werden.

### Literatur:

1. Börm W, Mohr K, Hassepass U, et al. Spinal hematoma unrelated to previous surgery. *Spine* 2004; 29: 555–61.
2. Groen RJM. Non-operative treatment of spontaneous spinal epidural hematomas: a review of the literature and a comparison with operative cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 103–10.
3. Heppner P, Monteith S, Law A. Spontaneous spinal hematomas and low-molecular-weight heparin. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg Spine* 2004; 1: 232–6.
4. Lawton M, Porter R, Heiserman J, et al. Surgical management of spinal epidural hematoma: relationship between surgical timing and neurological outcome. *J Neurosurg* 1995; 83: 1–7.

5. Yabe H, Ishii A, Niikawa N, et al. An elderly patient who developed spontaneous spinal epidural hematoma during warfarin therapy. *Intern Med* 2012; 51: 1429–32.
6. Thiele R, Hage Z, Surdell D, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma of unknown etiology: Case report and literature review. *Neurocrit Care* 2008; 9: 242–6.
7. Gundag M, Hakan M, Dogan K, et al. Spontaneous resolution of paraparesis because of acute spontaneous thoracolumbar epidural hematoma. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14: 574–7.
8. Domenicucci M, Ramieri A, Paolini S, et al. Spinal subarachnoid hematomas: our experience and literature review. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 741–50.
9. Kebaish K, Awad J. Spinal epidural hematoma causing acute cauda equina syndrome. *Neurosurg Focus* 2004; 16: e1.

10. Sarubbo S, Garofano F, Maida G, et al. Spontaneous and idiopathic chronic spinal epidural hematoma: two case reports and review of the literature. *Eur Spine J* 2009; 18: 1555–61.
11. Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W. Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients. *Neurosurg Rev* 2003; 26: 1–49.
12. Plagne R. L'hématome extra-dural rachidien non traumatique (hématome épidual spontané). Thèse pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat). Université de Clermont. Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie. 1961.
13. Jackson R. Case of spinal apoplexy. *Lancet* 1869; 2: 5–6.
14. Bain N. A case of haemorrhachis. *Br Med J* 1897; 2: 455.
15. Arseni C, Chimion D, Georgian M. Hématome épidual spinal spontané conditionné par une dysimmunoglobulinémie maligne. *Rev Roum Neurol* 1968; 5: 145–52.
16. Anderson TJ, Donaldson IM. Spontaneous resolution of cervical spinal epidural hematoma. *Postgrad Med J* 1989; 65: 488–90.
17. Sawin PD, Traynelis VC, Follet KA. Spinal epidural hematoma following coronary thrombolysis with tissue plasminogen activator. Report of two cases. *J Neurosurg* 1995; 83: 350–3.
18. Oldenkott P, Preger R, Todorow S. Spinale epidurale Hämatome und Antikoagulationstherapie. *Med Welt* 1981; 32: 46–9.

19. Bruyn GW, Bosma NJ. Spinal extradural hematoma. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 26. North-Holland Publishing, Amsterdam, 1976; 1–30.
20. Senelick RC, Norwood CW, Cohen GH. "Painless" spinal epidural hematoma during anticoagulant therapy. *Neurology* 1976; 26: 213–5.
21. Shenkin HA, Horn RC, Grant FC. Lesions of the spinal epidural space producing cord compression. *Arch Surg* 1945; 51: 125–45.
22. Nagel MA, Taff IP, Cantos EL, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma in a 7-year-old girl. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 91: 157–60.
23. Firsching R, Zanella F, Lanfermann H. The dynamics of magnetic resonance findings in patients with a spinal hematoma. *Paraplegia* 1993; 31: 180–5.
24. Henkes H, Kulie S, Sander B. Spontaneous spinale epidurale Hämatom. *ROFO Fortschr Röntgenstr* 1988; 149: 325–7.
25. Tekkok ICH, Cataltepe O, Tahta K, et al. Extradural hematoma after continuous extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 67: 112–5.
26. Liao C, Lee ST, Hsu WC, et al. Experience in the surgical management of spontaneous spinal epidural hematoma. *J Neurosurg* 2004; 100 (Suppl Spine): 38–45.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Franz Marhold  
Neurochirurgische Abteilung  
Landeskrankenhaus St. Pölten  
A-3100 St. Pölten  
Propst-Führer-Straße 4  
E-Mail: [franz.marhold@stpoelten.lknoe.at](mailto:franz.marhold@stpoelten.lknoe.at)

## 57. Wissenschaftliche Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung

21.–23. März 2013

Leipzig

### Veranstaltungsort:

Universität Leipzig  
Campus Augustusplatz  
D-04109 Leipzig  
Universitätsstraße 6

### Veranstalter:

Deutsche Gesellschaft für  
Klinische Neurophysiologie und  
Funktionelle Bildgebung e. V. (DGKN)

### Kongresspräsident:

Prof. Dr. med. Joseph Claßen  
Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
D-04103 Leipzig  
Liebigstraße 20

### Homepage:

[www.dgkn-kongress.de](http://www.dgkn-kongress.de)

# News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

## ■ Cognitive Functioning in Prodromal Psychosis: A Meta-Analysis

Fusar-Poli P, et al. Arch Gen Psychiatry 2012; 69: 562–71.

### Abstract

**Context:** A substantial proportion of people at clinical high risk (HR) of psychosis will develop a psychotic disorder over time. Cognitive deficits may predate the onset of psychosis and may be useful as markers of increased vulnerability to illness.

**Objective:** To quantitatively examine the cognitive functioning in subjects at HR in the literature to date.

**Data Sources:** Electronic databases were searched until January 2011. All studies reporting cognitive performance in HR subjects were retrieved.

**Study Selection:** Nineteen studies met the inclusion criteria, comprising a total of 1188 HR subjects and 1029 controls.

**Data Extraction:** Neurocognitive functioning and social cognition as well as demographic, clinical, and methodological variables were extracted from each publication or obtained directly from its authors.

**Data Synthesis:** Subjects at HR were impaired relative to controls on tests of general intelligence, executive function, verbal and visual memory, verbal fluency, attention and working memory, and social cognition. Processing speed domain was also affected, although the difference was not statistically significant. Later transition to psychosis was associated with even more marked deficits in the verbal fluency and memory domains. The studies included reported relatively homogeneous findings. There was no publication bias and a sensitivity analysis confirmed the robustness of the core results.

**Conclusions:** The HR state for psychosis is associated with significant and widespread impairments in neurocognitive functioning and social cognition. Subsequent transition to psychosis is particularly associated with deficits in verbal fluency and memory functioning.

Ein erheblicher Anteil der Menschen mit klinisch hohem Risiko für Psychosen (HR) entwickelt im Laufe der Zeit eine psychotische Störung. Kognitive Defizite können dabei dem Auftreten von Psychosen vorausgehen und als Marker für erhöhte Krankheitsanfälligkeit genutzt werden.

Ziel war die quantitative Prüfung der aktuellen Literatur über die kognitiven Funktionen von HR-Patienten.

Elektronische Datenbanken wurden bis Januar 2011 durchsucht. Alle Studien, die die kognitive Leistungsfähigkeit bei HR-Patienten untersuchten, wurden ausgewählt. 19 Studien erfüllten die Einschlusskriterien, mit insgesamt 1188 HR-Patienten und 1029 Kontrollen.

Neurokognitive Funktion und soziale Kognition sowie demographische, klinische und methodische Variablen wurden aus jeder Veröffentlichung extrahiert oder direkt von den Autoren erhalten.

HR-Patienten waren relativ zu den Kontrollen beeinträchtigt in den Tests der allgemeinen Intelligenz, der exekutiven Funktionen, des verbalen und visuellen Gedächtnisses, der Wortflüssigkeit, der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses sowie der sozialen Kognition. Die Domäne der Verarbeitungsgeschwindigkeit war ebenfalls betroffen, obwohl der Unterschied statistisch nicht signifikant war. Der spätere Übergang zur Psychose war mit noch deutlicheren Defiziten in der Wortflüssigkeit und den Gedächtnisdomänen assoziiert. Die eingeschlossenen Studien berichteten relativ homogene Ergebnisse. Es gab keinen Publikationsbias und eine Sensitivitätsanalyse bestätigte die Robustheit der zentralen Ergebnisse.

Der HR-Zustand für Psychosen ist mit erheblichen und breit gestreuten Störungen der neurokognitiven Funktion und sozialen Kognition assoziiert. Der Übergang zur Psychose ist insbesondere mit Defiziten in Wortflüssigkeit und Gedächtnisfunktion verbunden.



## ■ Meta-Analysis of the Association Between Cognitive Abilities and Everyday Functioning in Bipolar Disorder

Depp CA, et al. Bipolar Disord 2012; 14: 217–26.

### Abstract

**Objectives:** Neurocognitive deficits are common in bipolar disorder and contribute to functional disability. However, the degree to which general and specific cognitive deficits affect everyday functioning in bipolar disorder is unknown. The goal of this meta-analysis was to examine the magnitude of the effect of specific neurocognitive abilities on everyday functioning in bipolar disorder.

**Methods:** We conducted a comprehensive meta-analysis of studies that reported associations between performance on objective neuropsychological tasks and everyday functioning among individuals with bipolar disorder. From an initial pool of 486 papers, 22 studies met inclusion criteria, comprising a total of 1344 participants. Correlation coefficients were calculated for 11 cognitive domains and four measurement modalities for functioning. We also examined effect moderators, such as sample age, clinical state, and study design.

**Results:** The mean Pearson correlation between neurocognitive ability and functioning was 0.27, and was signifi-

*cant for all cognitive domains and varied little by cognitive domain. Correlations varied by methods of everyday functioning assessment, being lower for clinician and self-report than performance-based tasks and real-world milestones such as employment. None of the moderator analyses were significant.*

*Conclusions: Overall, the strength of association between cognitive ability and everyday functioning in bipolar disorder is strikingly similar to that seen in schizophrenia, with little evidence for differences across cognitive domains. The strength of association differed to a greater extent according to functional measurement approach.*

Neurokognitive Defizite sind bei bipolaren Störungen häufig und tragen zu funktioneller Beeinträchtigung bei. Allerdings ist das Ausmaß, in dem allgemeine und spezifische kognitive Defizite alltägliches Funktionieren bei bipolarer Störung beeinträchtigen, unbekannt. Ziel dieser Metaanalyse war es, das Ausmaß der Wirkung von bestimmten neurokognitiven Fähigkeiten auf alltägliches Funktionieren bei bipolarer Störung zu untersuchen.

Es wurde eine umfassende Metaanalyse über Studien durchgeführt, die Zusammenhänge zwischen Leistung bei objektiven neuropsychologischen Aufgaben und alltägliches Funktionieren von Individuen mit einer bipolaren Störung untersuchten. Aus einem anfänglichen Pool von 486 Artikeln erfüllten 22 Studien die Einschlusskriterien, mit insgesamt 1344 Teilnehmern. Die Korrelationskoeffizienten wurden für 11 kognitive Domänen und 4 Messmodalitäten für das Funktionieren berechnet. Es wurden auch Auswirkungen von Moderatoren, wie Sample, Alter, klinischer Zustand und Studiendesign, untersucht.

Die mittlere Pearson-Korrelation zwischen neurokognitiven Fähigkeiten und Funktionsweise betrug 0,27, war signifikant für alle kognitiven Domänen und variierte wenig über die kognitiven Domänen. Die Korrelationen variierten mit den Methoden der Einschätzung der Alltagsfunktionen: Sie waren

niedriger für Kliniker- und Selbsteinschätzungs- als für Performance-basierte Aufgaben und „Reale-Welt-Meilensteine“, wie die Beschäftigung. Keine der Moderatoranalysen war signifikant.

Insgesamt ist die Stärke der Korrelation zwischen kognitiven Fähigkeiten und Alltagsfunktionen bei der bipolaren Störung auffallend ähnlich wie sie bei der Schizophrenie gesehen wird, mit wenig Evidenz für die Unterschiede zwischen den kognitiven Domänen. Die Stärke der Korrelation unterschied sich in einem größeren Ausmaß entsprechend dem funktionellen Messansatz.

### Relevanz für die Praxis

Kognitive Funktionen haben für die Prognose von Psychosen eine wichtige Bedeutung, sowohl bei schizophrenen als auch bei bipolaren Störungen. Kognitive Funktionen sind mit dem psychosozialen Funktionsniveau korreliert (0,27) und können als Marker für einen Hochrisikostatus dienen, eine Psychose zu entwickeln. Patienten mit hohem Risiko, in der Folge eine Psychose zu entwickeln, haben vor allem Probleme mit der Wortflüssigkeit und Gedächtnisfunktion. High-Risk- (HR-) Patienten sollten unbedingt frühzeitig identifiziert werden, um auch präventiv aktiv werden zu können und nicht erst dann, wenn durch die kognitiven Störungen Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Psychosen auftreten, die die Patienten oft enorm sozial schädigen. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass Prävention von Behandlung zu unterscheiden ist und eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden muss.

### 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

**Neurontin® 300 mg/400 mg – Hartkapseln; Neurontin® 600 mg/800 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 300 mg Hartkapseln:** Jede 300 mg Hartkapsel enthält 300 mg Gabapentin. **Sonstige Bestandteile:** Jede 300 mg Hartkapsel enthält 41 mg Lactose (als Monohydrat). **400 mg Hartkapseln:** Jede 400 mg Hartkapsel enthält 400 mg Gabapentin. **Sonstige Bestandteile:** Jede 400 mg Hartkapsel enthält 54 mg Lactose (als Monohydrat). **600 mg Filmtabletten:** Jede 600 mg Filmtablette enthält 600 mg Gabapentin. **800 mg Filmtabletten:** Jede 800 mg Filmtablette enthält 800 mg Gabapentin. **Liste der sonstigen Bestandteile: 300 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält die folgenden sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Maisstärke und Talkum. Kapselhülle: Gelatine, gereinigtes Wasser und Natriumdodecylsulfat. Die 300 mg Hartkapseln enthalten die Farbstoffe Titandioxid (E171) und gelbes Eisenoxid (E172). Die für alle Hartkapseln verwendete Drucktinte enthält Schellack, Titandioxid (E171) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). **400 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält die folgenden sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Maisstärke und Talkum. Kapselhülle: Gelatine, gereinigtes Wasser und Natriumdodecylsulfat. Die 400 mg Hartkapseln enthalten die Farbstoffe Titandioxid (E171), rotes und gelbes Eisenoxid (E172). Die für alle Hartkapseln verwendete Drucktinte enthält Schellack, Titandioxid (E171) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132). **600 mg/800 mg Filmtabletten:** Jede Filmtablette enthält die folgenden sonstigen Bestandteile: Poloxamer 407 (Ethylenoxid und Propylenoxid), Copovidon, Maisstärke, Magnesiumstearat. Tablettenfilm: Opadry white YS-1-18111 (enthält Hydroxypropylcellulose, Talkum). Poliermittel: Candelillawachs. **Anwendungsgebiete:** Epilepsie Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert (siehe Abschnitt 5.1). Gabapentin ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert. Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antiepileptika. ATC-Code: N03AX12. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** April 2012. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

## ■ Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm

Homma S, et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 1859–69.

### Abstract

**Background:** It is unknown whether warfarin or aspirin therapy is superior for patients with heart failure who are in sinus rhythm.

**Methods:** We designed this trial to determine whether warfarin (with a target international normalized ratio of 2.0–3.5) or aspirin (at a dose of 325 mg per day) is a better treatment for patients in sinus rhythm who have a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). We followed 2305 patients for up to 6 years (mean  $\pm$  SD,  $3.5 \pm 1.8$ ). The primary outcome was the time to the first event in a composite end point of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or death from any cause.

**Results:** The rates of the primary outcome were 7.47 events per 100 patient-years in the warfarin group and 7.93 in the aspirin group (hazard ratio with warfarin, 0.93; 95%-confidence interval [CI], 0.79–1.10;  $p = 0.40$ ). Thus, there was no significant overall difference between the two treatments. In a time-varying analysis, the hazard ratio changed over time, slightly favoring warfarin over aspirin by the fourth year of follow-up, but this finding was only marginally significant ( $p = 0.046$ ). Warfarin, as compared with aspirin, was associated with a significant reduction in the rate of ischemic stroke throughout the follow-up period (0.72 events per 100 patient-years vs 1.36 per 100 patient-years; hazard ratio, 0.52; 95%-CI, 0.33–0.82;  $p = 0.005$ ). The rate of major hemorrhage was 1.78 events per 100 patient-years in the warfarin group as compared with 0.87 in the aspirin group ( $p < 0.001$ ). The rates of intracerebral and intracranial hemorrhage did not differ significantly between the two treatment groups (0.27 events per 100 patient-years with warfarin and 0.22 with aspirin,  $p = 0.82$ ).

**Conclusion:** Among patients with reduced LVEF who were in sinus rhythm, there was no significant overall difference in the primary outcome between treatment with warfarin and treatment with aspirin. A reduced risk of ischemic stroke with warfarin was offset by an increased risk of major hemorrhage. The choice between warfarin and aspirin should be individualized.

Herzinsuffizienz ist assoziiert mit einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft, Thrombusbildung im linken Ventrikel und einem dadurch erhöhten Risiko für zerebrale Embolien. Weiters ist das Risiko des plötzlichen Herztodes erhöht. Daher wird in vielen Leitlinien – ohne ausreichende wissenschaftliche Evidenz – die Gabe von oralen Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure bei diesen Patienten empfohlen. Homma et al. haben in einer großen randomisierten Studie (WARCEF) untersucht, ob es einen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten und Acetylsalicylsäure bei Patienten mit

Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus gibt. Eingeschlossen wurden zwischen Oktober 2002 und Januar 2010 insgesamt 2305 Patienten mit einer Linksventrikelfunktion  $< 35\%$ , 1142 erhielten Warfarin mit einem Ziel-INR zwischen 2,0 und 3,5 und 1163 erhielten Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 325 mg täglich. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Auftreten eines ischämischen Insultes, einer intrazerebralen Blutung oder des Todes definiert.

Der primäre Endpunkt wurde von 302 Patienten in der Vitamin-K-Gruppe und von 320 Patienten in der Acetylsalicylsäure-Gruppe erreicht, das entspricht einer Hazard Ratio von 0,93 und ist somit nicht signifikant. Ischämische Insulte waren in der Vitamin-K-Antagonistengruppe signifikant seltener, allerdings war auch die Rate der signifikanten größeren Blutungen in dieser Gruppe erhöht.

### Relevanz für die Praxis

Die hier vorliegende Studie zeigt eindeutig, dass Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus nicht oral antikoaguliert werden müssen. Das reduzierte Risiko eines signifikanten ischämischen Schlaganfalls unter der oralen Antikoagulation wird durch die erhöhte Zahl von intrazerebralen Blutungen aufgehoben. Unklar bleibt aber immer noch die Frage, ob es bei Patienten mit Herzinsuffizienz überhaupt notwendig ist, eine Therapie mit Aspirin zu geben, und wenn ja, in welcher Dosierung; hierzu wäre eine placebokontrollierte Studie gegen Acetylsalicylsäure notwendig.



## ■ Placebo-Controlled Trial of Lubiprostone for Constipation Associated with Parkinson Disease

Ondo WG, et al. *Neurology* 2012; 78: 1650–4.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the efficacy and tolerability of lubiprostone (Amitiza) for constipation in Parkinson disease (PD) in a double-blind, randomized, controlled study.

**Methods:** Patients with PD and clinically meaningful constipation (constipation rating scale score  $> 10$  [range: 0–28]) were recruited from 2 academic movement disorder centers to participate in the study. After enrollment, patients were initially followed for 2 weeks and then were randomly assigned 1:1 to lubiprostone, and the dose was titrated up to 48  $\mu\text{g/day}$ . They returned 4 weeks later for a final assessment. Data included stool diaries and global impressions (co-primary endpoints), demographics, Unified Parkinson's Disease Rating Scale scores, constipation scale scores, visual analog scale (VAS) scores, a stool diary, and adverse events.

**Results:** Fifty-four subjects (39 male, mean age  $67.0 \pm 10.1$  years, and mean duration of PD  $8.3 \pm 5.4$  years) were randomly assigned to lubiprostone or placebo. One patient in the drug group discontinued the study because of logistics, and one patient in the placebo group discontinued the study because of lack of efficacy. A marked or very marked clinical global improvement was reported by 16 of 25 (64.0 %) subjects receiving drug vs 5 of 27 (18.5 %) subjects receiving placebo ( $p = 0.001$ ). The constipation rating scale ( $p < 0.05$ ), VAS ( $p = 0.001$ ), and stools per day in the diary ( $p < 0.001$ ) all improved with drug compared with placebo. Adverse events with drug were mild, most commonly intermittent loose stools.

**Conclusion:** In this randomized controlled trial, lubiprostone seemed to be well tolerated and effective for the short-term treatment of constipation in PD.

Nichtmotorische Symptome bei Patienten mit Morbus Parkinson sind häufig. Eines der häufigsten ist die Verdauungsstörung. Durch eine Beteiligung der parasympathischen Innervation ist die gastrale Entleerung bei diesen Patienten verzögert und die Darmpassage verlängert. Es gibt bisher nicht viele Daten zu Behandlungsmaßnahmen die Verbesserung der Darmfunktion bei Patienten mit Morbus Parkinson betreffend. Ondo et al. untersuchten in der hier vorliegenden placebokontrollierten Studie, ob eine Therapie mit dem Chloridkanalaktivator Lubiproston (welcher bisher vor allem in der Schweiz in der Behandlung des Reizdarmsyndroms und der chronischen Obstipation zugelassen ist) in der Behandlung der Obstipation bei Parkinson-Patienten wirksam ist.

Eingeschlossen wurden 54 Patienten, welche nach einer bestimmten Skala die Kriterien für eine Obstipation erfüllten. Diese erhielten eine Woche lang 1× täglich entweder Placebo oder 24 µg Lubiproston, dann bei guter Verträglichkeit für weitere 3 Wochen 2×/die Placebo oder 2× 24 µg Lubiproston. 52 Patienten beendeten die Studie, alle 27 der Placebogruppe erhielten die Enddosis und von den 25 der Verumgruppe erhielten 20 die Enddosis. Ausgewertet wurden eine Abnahme der Obstipation und der Gesamteindruck anhand einer subjektiven Bewertungsskala. In der Gruppe der Patienten, die Lubiproston erhielten, gab eine große Mehrheit eine erhebliche Verbesserung der Obstipation an, sodass die Autoren schlussfolgerten, dass Lubiproston bei Patienten mit Morbus Parkinson die Obstipation bei guter Verträglichkeit lindert.

#### Relevanz für Praxis

Der Chloridkanalaktivator Lubiproston, welcher die Darmentleerung begünstigt, ohne zu Elektrolytverschiebungen zu führen, scheint laut vorliegender Studie bei Parkinson-Patienten mit Obstipation verträglich und gut wirksam zu sein. Die Studie ist allerdings sehr klein und der Beobachtungszeitraum kurz, sodass für eine endgültige Aussage eine größere Patientenzahl über einen längeren Beobachtungszeitraum untersucht werden müsste.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Ferrari

Abt. f. Neurologie, KH der Barmherzigen Brüder

A-1020 Wien, Große Mohrengasse 9

E-Mail: [julia.ferrari@bbwien.at](mailto:julia.ferrari@bbwien.at)

## 39. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

und

## 10. Fortbildungsakademie

25.–28. April 2013

Congress Innsbruck

#### Hauptthemen:

- Bewegungsstörungen
- Epilepsie
- Muskel
- Neuroinflammation
- Neurometabolik

#### Tagungspräsident:

PD Dr. Kevin Rostásy  
Pädiatrie I, Neuropädiatrie, Kinderklinik  
Medizinische Universität Innsbruck  
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

#### Kongressorganisation/Anmeldung:

Intercongress GmbH  
Diana Lincke  
D-65185 Wiesbaden  
Wilhelmstraße 7  
Tel.: +49/611/97716-65  
Fax: +49/611/97716-16  
E-Mail: [diana.lincke@intercongress.de](mailto:diana.lincke@intercongress.de)

#### Homepage:

[www.neuropaediatric-congress.de](http://www.neuropaediatric-congress.de)

# Für Sie zusammengefasst

B. Eber

II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Intensivstation, Klinikum der Kreuzschwestern Wels

## ■ Neue orale Antikoagulantien: Bei Vorhofflimmern zu bevorzugen

Laut aktualisierten ESC-Guidelines ist den neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) bei den allermeisten Patienten mit Vorhofflimmern der Vorzug gegenüber Vitamin-K-Antagonisten zu geben. Direkte oder indirekte Vergleiche innerhalb der Substanzklasse liegen nicht vor. Bei der Auswahl müssen daher Parameter wie Therapietreue beachtet werden. Untersuchungen zufolge ist die Adhärenz bei 1× täglicher Gabe besser als bei mehrmals täglicher Verabreichung.

In den aktualisierten ESC-Guidelines zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern [1] wird festgehalten, dass den neuen oralen Antikoagulantien bei den allermeisten Patienten der Vorzug gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten zu geben ist. Begründet wird dies mit der klaren Nichtunterlegenheit der neuen oralen Antikoagulantien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich der Wirksamkeit, bei gleichzeitig verbesserter Sicherheit und einfacherer Anwendung.

## ■ Keine Vergleiche publiziert

Weiters wird in dieser Publikation festgehalten, dass alle neuen oralen Antikoagulantien denselben Stellenwert haben, da direkte Vergleichsstudien bislang nicht durchgeführt wurden und indirekte Vergleiche keine profunden Unterschiede hinsichtlich der Studienendpunkte zeigen. Zudem können indirekte Vergleiche schon alleine aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen (bezüglich der CHADS<sub>2</sub>-Ausgangswerte) in den relevanten Zulassungsstudien der NOAKs (ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE) nicht gezogen werden. Als Auswahlkriterien für den einzelnen Patienten sollen daher laut ESC-Guidelines Parameter wie Verträglichkeit des neuen oralen Antikoagulans, Adhärenz, Kosten und spezielle Patientencharakteristika herangezogen werden.

## ■ Einmal täglich verbessert Therapietreue

Eine Überlegung bei der Auswahl eines NOAKs ist die Einnahmefrequenz. Eine Online-Literatursuche auf PubMed (März 2001 bis März 2011) zum Thema Patientenadhärenz und Dosierungsschemata ergibt beispielsweise, dass in den allermeisten der 44 identifizierten Publikationen ein 1× tägliches Einnahmeregime zu einer signifikant besseren Therapietreue führt als ein 2× tägliches Einnahmeregime.

## ■ Dosisfindungsstudien

Mit dem direkten Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban ist eine 1× tägliche orale Antikoagulation zur Prophylaxe von Schlag-

anfällen bei Vorhofflimmern möglich. Die Entscheidung zur 1× täglichen Gabe von Rivaroxaban in der Dosierung 20 mg<sup>1</sup> beruht auf einer Reihe von (prä-) klinischen Studienergebnissen. So haben die Dosisfindungsstudien [2, 3] in Phase II zur Therapieindikation TVT/PE gezeigt, dass die 1× tägliche Gabe keinen Nachteil hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit, insbesondere Blutungen, aufweist. Hier sei angemerkt, dass Thromben hinsichtlich Entstehung und Zusammensetzung im venösen System und bei Vorhofflimmern vergleichbar sind, sodass die Ergebnisse aus den Dosisfindungsstudien für die Indikation TVT/PE auch für die Indikation Vorhofflimmern interpretiert werden können.

## ■ Bioverfügbarkeit über 24 Stunden

Auch die lange Halbwertszeit von Rivaroxaban beim älteren Menschen – und damit bei der Mehrzahl der Patienten mit Vorhofflimmern – unterstützt die Effizienz der 1× täglichen Dosierung. In dieser Population beträgt sie 11–13 Stunden [4], sodass auch nach 24 Stunden noch ausreichend hohe Wirkspiegel vorliegen. Studiendaten untermauern die Anti-Xa-Aktivität von Rivaroxaban über > 24 Stunden bereits in der 10-mg-Dosierung [5]. Weiters geht aus einer pharmakologischen Arbeit hervor, dass die 24-Stunden-Bioverfügbarkeit nach der 1× täglichen Dosierung von 5, 10 und 20 mg sogar um 27 %, 30 % und 18 % höher ist als nach der 2× täglichen Gabe derselben Gesamtdosis [6].

## ■ ROCKET AF: Kein Rebound-Phänomen

Ein Diskussionspunkt bei den NOAKs ist das Auftreten eines Rebound-Phänomens, wenn der Patient auf die Einnahme vergisst. Aus der für Rivaroxaban zulassungsrelevanten ROCKET-AF-Studie [7] wissen wir jedoch, dass die Ereignisrate nicht zunimmt, wenn es zu einer kurzzeitigen Unterbrechung der Einnahme kommt. Denn im Schnitt gab es in der ROCKET-Studie bei 50 % der Patienten eine Medikationsunterbrechung und diese Patienten wurden in der On-treatment-Auswertung inkludiert. Bei Vorliegen eines Rebound-Phänomens müsste die Ereignisrate jedoch in den ersten 1–3 Tagen nach Absetzen erhöht sein.

## ■ Fazit

Die 1× tägliche Verabreichung von Rivaroxaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern ist nicht nur patientenfreundlich und adhärenzfördernd, sondern auch wissenschaftlich gut dokumentiert in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit.

<sup>1</sup> Standarddosierung 20 mg 1×/d bei CrCl ≥ 50 ml/Min. Bei CrCl 49–30 ml/Min. Dosierung 15 mg 1×/d; bei CrCl 29–15 ml/Min. Dosierung 15 mg 1×/d mit Vorsicht. Bei CrCl < 15 ml/Min. kontraindiziert.

**Literatur:**

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.

2. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al.; ODIa-DVT Study Investigators. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. Circulation 2007; 116: 180–7.

4. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al.; Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of pa-

tients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. Blood 2008; 112: 2242–7.

4. Fachinformation Rivaroxaban (Stand: Januar 2013).

5. Kubitz D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 412–21.

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

7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.

**Korrespondenzadresse:**

Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber

Abt. f. Innere Medizin II mit Kardiologie und Intensivmedizin  
Klinikum Wels-Grieskirchen

A-4600 Wels

Grieskirchner Straße 42

E-Mail: bernd.eber@klinikum-wegr.at

**Weitere Informationen:**

Bayer Austria Gesellschaft m. b. H.

Mag. Wolfgang Horst Kronnerwetter

A-1160 Wien

Herbststraße 6–10

E-Mail: wolfgang.kronnerwetter@bayer.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 7

**Xarelto 15 mg / 20 mg Filmtabletten.** Wirkstoff: Rivaroxaban. Vor Verschreibung Fachinformation beachten. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 15 mg / 20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Macrogol (3350), Titanoxid (E171), Eisen(III)oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Rivaroxaban oder einen d. sonst. Bestandteile; klinisch relevante akute Blutungen; Läsionen oder Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban oder wenn unfakt. Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Die Anwendung von Rivaroxaban wird *nicht empfohlen* bei Patienten: – mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), – die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten, – mit einem erhöhten Blutungsrisiko und, da keine Daten vorliegen, bei Patienten: – unter 18 Jahren, – mit künstlichen Herzklappen, – mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, – die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden. Die Anwendung sollte *mit Vorsicht erfolgen* bei Patienten: – mit erhöhtem Blutungsrisiko, – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min), – mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen, – die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, – die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung sowie für Patienten mit einer TVT/LE, deren abgeschätztes Blutungsrisiko überwiegt gelten spezielle Dosisempfehlungen. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale u. abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutungen im Urogenitaltrakt, Nierenfunktionseinschränkung, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, postoperative Blutungen, Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, Unwohlsein, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase im Blut, LDH, Lipase, Amylase, GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma (gelegentlich beobachtet bei der Präventionstherapie nach einem ACS nach perkutaner Intervention). **Häufigkeit nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Stand der Information: November 2012

## 5<sup>th</sup> International Conference on Non-Invasive Brain Stimulation

19.–21. März 2013

Leipzig

**Veranstaltungsort:**

Universität Leipzig

Campus Augustusplatz

D-04109 Leipzig, Universitätsstraße 1

**Tagungsleitung:**

Prof. Dr. med. Joseph Claßen

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Universitätsklinikum Leipzig A.ö.R.

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20

**Kongresssekretariat:**

Gesa Hartwigsen, PhD

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Universitätsklinikum Leipzig A.ö.R.

D-04103 Leipzig

Liebigstraße 20

**Tagungshomepage:**

[www.nbs-conference.de](http://www.nbs-conference.de)

# SeneCura Neuroreha-Zentrum und Gesundheits-hotel Kittsee: Hochmoderne Therapiemöglichkeiten in einer Umgebung zum Wohlfühlen

T. Hutter

Das SeneCura Neurologische Rehabilitationszentrum in Kittsee ist das erste Neuroreha-Zentrum im Burgenland. Seit März 2012 werden hier Patienten behandelt, die sich in Phase C und D des Phasenmodells der Österreichischen Gesellschaft für Neurorehabilitation befinden und sensomotorische und/oder neuropsychologische Dysfunktionen aufweisen. Zu den behandelten Krankheitsbildern zählen Schlaganfall, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Polyneurologie, Schädel-Hirn-Trauma usw. Das medizinische Angebot reicht von der Erstellung einer detaillierten Diagnose über das Erarbeiten eines individuellen Therapieplans bis zur Reintegration der Patienten in ihr soziales Umfeld.

## ■ Maßgeschneiderte Therapie mit modernsten Geräten

Jeder Mensch ist einzigartig. Deshalb erarbeitet ein hochqualifiziertes multidisziplinäres Ärzte-, Pflege- und Therapeuten-team für jeden Patienten die maßgeschneiderten Rehabilitationsziele. Modernste, computergestützte medizinische Trai-



**Abbildung 1:** Im SeneCura Neuroreha-Zentrum Kittsee stehen modernste Geräte für die Therapie zur Verfügung.

ningsgeräte stehen für die Therapie zur Verfügung (Abb. 1). Neben einer Lokomat™-Gangrobotik und einem Fahrsimulator mit Projektionsleinwand ist das SeneCura Neuroreha-Zentrum seit Kurzem auch mit einem Unterwasserbecken mit Gegenstromanlage und AquaRunner-Laufband ausgestattet. Auf dem österreichweit einzigartigen Gerät können Patienten im Wasser ihre Gehfähigkeit trainieren. Die spezielle Beckendimension, die Laufgriffanordnung, das Sichtfenster in der Beckenwand und die unmittelbare Nähe des Therapeuten ermöglichen ein effizientes und sicheres Gehtraining. Die innovative Therapie im Unterwasserbecken eignet sich für Menschen mit neurologischen Störungen, die an teilweiser oder vollständiger Lähmung der unteren Extremitäten, an Gang-ataxie sowie an Gangkoordinationsstörungen leiden.

## ■ Herzlichkeit und Wohlfühlen

Im SeneCura Neuroreha-Zentrum ist jeder Patient auch Gast. Die modern eingerichteten Zimmer für 100 Patienten verfügen alle über TV und Telefon sowie eine eigene Terrasse. Ein abwechslungsreiches Freizeitangebot ergänzt das intensive Therapieprogramm und lockert den Alltag auf. Dem Kompetenzzentrum für neurologische Rehabilitation angeschlossen ist ein modernes 4-Sterne-Gesundheitshotel für private Aufenthalte und Angehörige der Reha-Patienten. In großzügigen Aufenthaltsbereichen und einer Parkanlage können Patienten und Gäste bestens entspannen und Ruhe finden.

### **Korrespondenzadresse:**

Thomas Hutter

SeneCura Neurologisches Rehabilitationszentrum Kittsee

A-2421 Kittsee

Spitalgasse 1

Tel.: +43/2143/30100

E-Mail: [direktion@senecura-neuroreha.at](mailto:direktion@senecura-neuroreha.at)

[www.senecura-neuroreha.at](http://www.senecura-neuroreha.at)

## Azilect®: Gut verträglich und wirksam

Azilect® ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit als Monotherapie (ohne L-Dopa) und als Zusatztherapie (mit L-Dopa) indiziert. Azilect® ist ein moderner, selektiver und irreversibler MAO-B-Hemmer der zweiten Generation. Azilect® (Einnahme 1x täglich) ist in der hellgelben Box (RE2) und daher verschreibbar. Es wird erstattet bei Parkinson als Zusatztherapie zu L-Dopa, wenn Entacapon nicht vertragen wird, oder als Alternative zu Entacapon, wenn trotz eines Dosissplittings von L-Dopa Wirkungsfluktuationen auftreten. Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde in mehreren klinischen Studien bewiesen. Als Monotherapie bei frühem Parkinson wird die Symptomatik der Erkrankung verbessert und somit auch der Einsatz von L-Dopa verzögert. Als Kombinationstherapie zu L-Dopa verringert Azilect® im späteren Krankheitsstadium die täglichen „Off“-Zeit bei gleichzeitiger Steigerung der „On“-Zeit ohne störende Dyskinesien. Die Verträglichkeit von Azilect® ist sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie sehr gut.



### Quellen:

Fachinformation Azilect® (Stand: 24. April 2012)

Erstattungskodex (Stand: Februar 2013)

Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol 2002; 59: 1937–43.

Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol 2005; 62: 241–8.

Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al.; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2005; 365: 947–54.



### Weitere Informationen:

Lundbeck Austria GmbH  
Mag. (FH) Sebastian Nikitsch  
A-1200 Wien  
Dresdnerstraße 82  
E-Mail: sebn@lundbeck.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite

**AZILECT 1 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin (als Mesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph. Eur.), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Azilect ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern (einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel z.B. Johanniskraut) oder Pethidin (siehe Abschnitt 4.5). Mindestens 14 Tage müssen zwischen dem Absetzen von Rasagilin und der Einleitung einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin liegen. Rasagilin ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Monoaminoxidase-B-Hemmer, ATC-Code: N04BD02. **Inhaber der Zulassung:** Teva Pharma, Kirchzarten, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung** sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.

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

Olanzapin ist ein atypisches Neuroleptikum, das sich in der Behandlung sowohl 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, zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung) zur Verfügung.

Das Indikationsspektrum von Neuroleptika ist breit und reicht von der Therapie und Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen über die Behandlung von Manien und schweren, insbesondere wahnhaften Depressionen bis hin zu organischen Psychosen und Zwangsstörungen [1].

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

**Die Tür zum wahren Leben.**

► **Aedon® Filmtabletten** zu 2,5 mg | 5 mg | 10 mg | 15 mg  
10 und 30 Stück

► **Aedon® Schmelztabletten** zu 5 mg | 10 mg | 15 mg  
10 und 30 Stück

**GRÜNE BOX**

**GEROT LANNACH**  
Ihr österreichischer Partner  
in der Psychiatrie und Neurologie

**AEDON®**  
Olanzapin  
Den Alltag selbst bestimmen.

aufgrund mangelnder Wirksamkeit erwiesen [2].

### 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 Applikationsformen 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 [3].

### Literatur:

1. Kasper S, Lehofer M (Hrsg). Konsensus-State-ment: Schizophrenie – Medikamentöse Therapie. State of the Art 2003. 2. Auflage. Clinicum Sonderausgabe 2003.
2. 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.
3. Austria Codex Fachinformation (Stand: Dezember 2012).

Fachkurzinformation siehe Seite 47.

### Weitere Informationen:

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

## 21. Jahrestagung der Deutschsprachigen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e. V. (DGSB)

11.–12. Oktober 2013

Tübingen

### Veranstaltungsort:

Konferenzzentrum des  
Universitätsklinikums Tübingen  
D-72076 Tübingen  
Otfried-Müller-Straße 6

### Tagungspräsident:

Prof. Dr. med. Marcos Tatagiba  
Ärzlicher Direktor  
Klinik für Neurochirurgie  
D-72076 Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3

### Homepage:

[www.dgsb-kongress.de](http://www.dgsb-kongress.de)

## 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. 02Z031117M

**Erscheinungsort:** A-3003 Gablitz

**Erscheinungsweise:** 4x im Jahr

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

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

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

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

Fachkurzinformation zu Seite 46

**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: *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, Methylenacetat, 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!**



Fachkurzinformation siehe Seite 39

# NEURONTIN®

## First-Line-Therapie bei peripherem neuropathischen Schmerz.<sup>1</sup>

grüne  
Box

- Verstärkte Wirkung im höheren Dosisbereich<sup>2</sup> (max. 3.600 mg/Tag)
- Günstiges Nebenwirkungsprofil
- Das Original auf Generikapreisniveau



**NEURONTIN®**  
(gabapentin)

**Pfizer** Established Products

1) Attal N et al; EFNS Guidelines, Europ. J. of Neurol. 2010; 17: 113-123; 2) Backonja M. et al; Clinical Therapeutics. 2003 Jan; 25 (9):81-109

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien