

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Neurologie

C. Baumgartner

NEUROLOGIE

**Neuronale Mechanismen der posturalen
Kontrolle und der Einfluss von Gleichgewichts-
training**

W. Taube

NEUROCHIRURGIE

**Lumbales Facettensyndrom: Behandlung des
zygoapophysealen Schmerzes zwischen
Evidenz und Anekdote**

C. Schneider, K. F. Kothbauer

PSYCHIATRIE

**Gruppenpsychotherapie bei Aufmerksamkeits-
defizit-Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenen-
alter**

A. Philipsen

News-Screen Neurologie

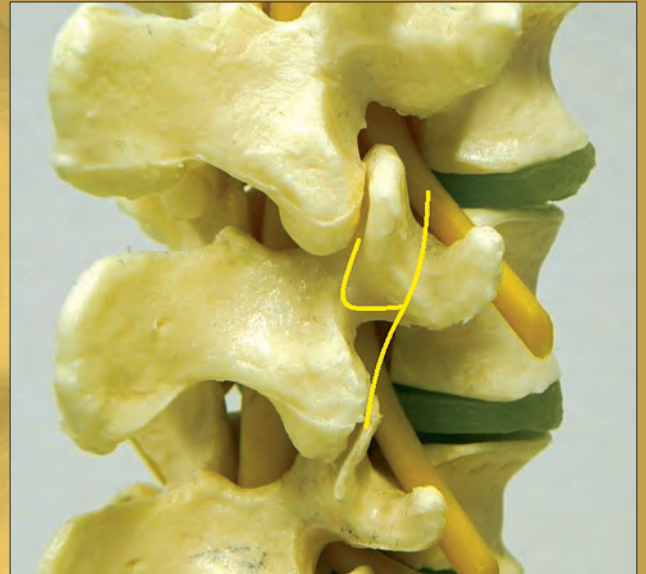
News-Screen Psychiatrie

Fallbericht

Kongressberichte

Aktuelles

Pharma-News



www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Member of the  DOAJ

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

Eine seltene jedoch lebensbedrohende Erkrankung

Niemann-Pick Typ C

Jakob bekam eine
Unmenge an Diagnosen:

KEINE davon war
zutreffend!



Der Morbus Niemann-Pick Typ C (NPC) gehört zu den lysosomalen Speicherkrankheiten.
Eine frühe Diagnosestellung ist entscheidend für die rechtzeitige Einleitung und den Erfolg der Behandlung.

Weitere Informationen finden Sie unter:

www.niemannpickc.net | www.npc-info.com | www.npc-si.com | www.niemann-pick.de | www.orpha.net | www.actelion.com

Fachkurzinformation siehe Seite 91

Inhalt

Trends und Perspektiven in der Neurologie	
Antikörperassoziierte ZNS-Erkrankungen	53
C. Baumgartner	
NEUROLOGIE	
Neuronale Mechanismen der posturalen Kontrolle und der Einfluss von Gleichgewichtstraining	55
W. Taube	
NEUROCHIRURGIE	
Lumbales Facettensyndrom: Behandlung des zygoapophysealen Schmerzes zwischen Evidenz und Anekdote	64
C. Schneider, K. F. Kothbauer	
PSYCHIATRIE	
Gruppenpsychotherapie bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter	69
A. Philipsen	
RUBRIKEN	
News-Screen Neurologie	76
News-Screen Psychiatrie	78
Fallbericht	
MELAS mit Mutation 3380 G>A der mtDNA	80
C. Sedlacek, S. Pirker, R. Bittner, M. Erdler, C. Baumgartner	
Kongressberichte	83
Aktuelles	89
Pharma-News	92
Impressum	92

Titelbild: Auf die Facettengelenke zentrierte Fotografie eines Wirbelsäulenmodells mit schematischer Darstellung der sensiblen Facetteninnervation über die medialen Äste des Ramus dorsalis. Aus: Schneider C. und Kothbauer F., S. 66, Abb. 3.

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



150 Years
Science For A Better Life

1x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

Weitere Informationen auf www.inside.bayer.at

1301.0015.L.GM.Xarelto

* Details siehe FKI

Fachkurzinformation siehe Seite 95



Univ.-Prof. Dr. Ch. Baumgartner

Antikörperassozierte ZNS-Erkrankungen

Die Entdeckung von antikörperassozierten ZNS-Erkrankungen war eine der entscheidenden Entwicklungen der Neurologie in den vergangenen Jahren und hat bei vielen Patienten

mit bisher unklaren und schweren Erkrankungsbildern neben der richtigen Diagnose auch eine erfolgreiche Therapie ermöglicht.

Die Entdeckung der Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren ermöglichte bereits in den 1970er-Jahren erstmals ein pathophysiologisches Verständnis der Myasthenia gravis sowie eine rationale und wirkungsvolle Therapie dieser schwerwiegenden Erkrankung. Ähnlich bedeutungsvoll war die Beschreibung der Antikörper gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle als Ursache des Lambert-Eaton-Syndroms.

In den folgenden Jahren konnte eine Reihe von so genannten onkoneuralen Antikörpern als Ursache von paraneoplastischen Syndromen des peripheren und zentralen Nervensystems bei Patienten mit unterschiedlichen Malignomen entdeckt werden. Leider sind Immuntherapien bei diesen paraneoplastischen Syndromen nicht wirksam, da die Antikörper gegen intrazelluläre Antigene gerichtet sind.

In den vergangenen 10 Jahren erbrachte die Entdeckung von Autoantikörpern, die gegen extrazelluläre Proteine von Nervenzellen gerichtet und somit einer Immuntherapie zugänglich sind, einen entscheidenden Fortschritt in der Neurologie. Es konnten dabei einerseits bisher diagnostisch unklare und schwerste Enzephalopathien, die sich bisher in Defektzustände entwickelten, diagnostisch zugeordnet und einer effizienten Therapie zugeführt werden. Zum anderen wurden auch völlig neue Krankheitsbilder wie die so genannten faziobrachialen dystonen Anfälle definiert.

Klinisch sind diese Erkrankungen einerseits durch eine Affektion des medialen Temporallappens sowie andererseits durch schwere diffuse Enzephalopathien gekennzeichnet. Während manche dieser Patienten an Ovarialteratomen, Thymomen oder kleinzelligen Lungenkarzinomen leiden, lassen sich bei den meisten Patienten keine Malignome nachweisen, es handelt sich also überwiegend um nicht paraneoplastische Erkrankungen.

Hervorzuheben ist hier insbesondere die limbische Enzephalitis mit Antikörpern gegen Proteine, die mit spannungsabhängigen Kaliumkanälen assoziiert sind (VGKC-Komplex-Antikörper: LGI1-, CASPR2-Antikörper). Diese Erkrankung ist durch Gedächtnisstörungen, epileptische Anfälle und psychiatrische Symptome gekennzeichnet und wird in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht paraneoplastisch verursacht.

Das Krankheitsbild der so genannten faziobrachialen dystonen Anfälle wird verursacht durch LGI1-Antikörper. Diese Erkrankung ist durch häufige, bis zu hunderte Male täglich auftretende Anfälle gekennzeichnet, die sich als kurze dystone Verkrampfungen von Arm und/oder Gesicht, seltener auch des Beines manifestieren. Unbehandelt entwickelt sich nach einigen Wochen das Vollbild einer limbischen Enzephalitis. Die Anfälle sprechen auf eine antiepileptische Therapie nur sehr schlecht an, sistieren unter einer Steroidtherapie jedoch prompt.

Die Anti-NMDAR-Enzephalitis mit Antikörpern gegen die NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors ist durch einen stadienhaften Verlauf gekennzeichnet. In der Frühphase der Erkrankung kommt es zum Auftreten von Psychosen, Verwirrheitszuständen, Gedächtnisstörungen, kognitiven Störungen wie Aphasie, Agraphie und Akalkulie und epileptischen Anfällen, wobei viele Patienten zunächst als psychiatrisch krank eingestuft werden. Innerhalb von 1–2 Wochen kommt es zur Krankheitsprogression mit massiven choreoathetoiden Bewegungsstörungen, autonomen Störungen mit Kreislaufdysregulation, zentraler Hypoventilation und Bewusstseinsstörungen, wobei die Patienten zumeist intensivpflichtig werden. Die Antikörper wurden zunächst überwiegend bei Mädchen und jungen Frauen gefunden, die in 30–60 % ovarielle Teratome aufweisen. In den vergangenen Jahren wurden jedoch zunehmend häufig nicht paraneoplastische Fälle beschrieben. Die Therapie besteht in einer raschen Entfernung eines allfälligen Tumors und einer Immuntherapie mit Kortikosteroiden, Immunglobulinen, und/oder Plasmapherese als First-line-Therapie und nachfolgend mit Rituximab und Cyclophosphamid. Dadurch kann bei den meisten Patienten ein guter Outcome erzielt werden.

Bei manchen Patienten, bei denen ein hochgradiger Verdacht auf eine antikörperassozierte ZNS-Erkrankung besteht, lassen sich jedoch keine Antikörper nachweisen. Dies kann durch das Verschwinden eines zuvor vorhandenen Antikörpers, das Vorliegen eines noch unbekannten Antikörpers, der aber in der indirekten Immunhistochemie ein Signal erzeugt, und schließlich durch einen unentdeckten und selbst in der indirekten Immunhistochemie nicht nachweisbaren Antikörper erklärt werden.

Das gesamte klinische und immunologische Spektrum der antikörperassozierten Enzephalopathien ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung und wird in den nächsten Jahren zu einer Neudefinition vieler neurologischer Erkrankungen führen.

Weiterführende Literatur:

Bien CG. Antikörperassozierte Erkrankungen der grauen Substanz des ZNS. Diagnostik und Therapie. Nervenarzt 2011; 82: 986–93.

Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. Lancet Neurol 2011; 10: 759–72.

Ihre Kunst.

Torticollis spasmodicus

Blepharospasmus

Spastik der oberen Extremitäten

Unsere Forschung.

Das **erste und einzige** Botulinumtoxin ohne Komplexproteine¹

- Zur symptomatischen Behandlung von Erwachsenen bei:
 - Blepharospasmus¹
 - Torticollis spasmodicus¹
 - Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall mit Handgelenkbeugung und gefausteter Hand:¹
Zuverlässige Anwendung hoher Dosen bis 400 Einheiten¹⁻⁴
- Das **pure und aktive Neurotoxin**, frei von Komplexproteinen^{1,5-6}
- **Gleichbleibend hohe Wirksamkeit** bis knapp 2 Jahre führt zu hoher Patientenzufriedenheit^{2,7}
- **Bequem** und einfach anzuwenden¹

1 XEOMIN® Fachinformation, November 2009.

2 Kánovský P et al. J Neurol Sci, 2009; 285(Suppl 1): S75-76.

3 Kánovský P et al. Clin Neuropharmacol, 2009; 32(5): 259-265.

4 Merz, data on file, 2010, XEO-DOF-2010-11-004, Upper limb post-stroke spasticity study data (MRZ 60201-410).

5 EMEA Doc. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf

6 Frevert J Drugs R D, 2010; 10 (2): 67-73.

7 Merz, data on file, 2010, XEO-DOF-2010-11-002, CD study data (MRZ 60201-408).

Xeomin® 100 LD50-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 100 LD50-Einheiten* Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen**. * Eine Einheit entspricht der mittleren letalen Dosis (LD50) nach der unter definierten Bedingungen erfolgten intraperitonealen Injektion der rekonstituierten Lösung in Mäuse. ** Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A, gereinigt aus Clostridium Botulinum Kulturen (Hall Stamm). **Hilfsstoffe:** Albumin vom Menschen, Saccharose; **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel, **ATC-Code:** M03AX01. **Anwendungsgebiete:** Xeomin wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Blepharospasmus, zervikaler Dystonie mit überwiegender rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) sowie Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall mit Handgelenkbeugung und gefausteter Hand bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Botulinum Neurotoxin Typ A oder einem der sonstigen Bestandteile. Generalisierte Störungen der Muskeltätigkeit (z.B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom). Vorliegende Infektion an der vorgesehenen Injektionsstelle. **Inhaber der Zulassung:** Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstraße 100, 60318 Frankfurt/Main, Deutschland **Hinweis:** Xeomin darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und nachgewiesener Fachkenntnis in der Behandlung mit Botulinumtoxin sowie im Umgang mit der erforderlichen Ausstattung, wie z.B. EMG, angewendet werden. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht NR, apothekenpflichtig, Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: April 2012**

XEOMIN®
Botulinum Neurotoxin Typ A
Frei von Komplexproteinen



Neuronale Mechanismen der posturalen Kontrolle und der Einfluss von Gleichgewichtstraining

W. Taube

Kurzfassung: Für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts findet auf mehreren Stufen des zentralen Nervensystems (ZNS) die Integration sensorischer Informationen statt, auf deren Basis motorische Areale adäquate (Kompensations-) Reaktionen initiieren. Der vorliegende Übersichtsartikel stellt in einem ersten Schritt wichtige Bereiche des ZNS vor, die für die sensorimotorische Verarbeitung gleichgewichtsrelevanter Informationen bedeutsam sind. Im Anschluss daran wird ein Überblick über die heutzutage bekannten neuronalen Anpassungsvorgänge an Gleichgewichtstraining gegeben. Dabei wird der Fokus auf Adaptationen auf kortikaler (Motorkortex und Hippokampus) und spinaler Ebene gelegt. Zum Schluss werden funktionelle

Anpassungen des Gleichgewichtstrainings aufgezeigt, die nicht unmittelbar im Zusammenhang mit der Gleichgewichtsfähigkeit stehen. Diese umfassen die Sensomotorik der Halswirbelsäule, Kraft, Sprungvermögen und Verletzungsprophylaxe.

Schlüsselwörter: Gleichgewicht, sensorimotorisches Training, Motorkortex, Reflex

Abstract: Neural Control of Posture and the Influence of Balance Training. To ensure postural control, the central nervous system integrates sensory information arising from multiple sources in order to initiate appropriate motor actions. This review provides in a first step insights

into the neural structures involved in this sensorimotor processing. In a second step, current knowledge about the neural adaptations going along with balance training is discussed. Thereby, the focus is laid on cortical (motor cortex and hippocampus) and spinal plasticity. In a last step, functional adaptations in response to balance training are briefly outlined incorporating the impact of balance exercises on sensorimotor function of the cervical spine, force, and jump performance, as well as their influence on prevention and rehabilitation. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (2): 55–63.**

Key words: balance, sensorimotor training, motor cortex, reflex

■ Einleitung

Der Mensch ist das einzige Säugetier, welches sich einen bipedalen Stand und Gang als seine normale Haltungs- und Fortbewegungsart angeeignet hat. Dies hat zur Folge, dass ein hoher Körperschwerpunkt über einer kleinen Unterstützungsfläche balanciert werden muss. Die Schwierigkeit dieser Aufgabe wird schon daraus ersichtlich, dass Kinder 7 Jahre und länger für die Aneignung einer erwachsenenähnlichen Haltungsregulation benötigen [1, 2]. Die neuronalen Anpassungsreaktionen, die im direkten Zusammenhang mit der Aneignung der bipedalen Haltung und Fortbewegung stehen, sind bisher ungenügend erforscht. Allerdings zeigen Studien an Erwachsenen, dass Balancieren auf instabilem Untergrund, wie beispielsweise auf Wackelbrettern, Airex-Matten oder Kipp-Kreiseln (Abb. 1), zu neuronalen Anpassungsreaktionen führt, die mittel- und langfristig gesehen neuronale Plastizität von spinalen und supraspinalen Strukturen des zentralen Nervensystems (ZNS) bewirken [4–6]. Interessanterweise beeinflussen die durch Gleichgewichtstraining induzierten neuronalen Adaptationen nicht nur die Gleichgewichtsfähigkeit an sich, sondern üben auch einen (positiven) Einfluss auf andere Bewegungsaufgaben aus. In diesem Kontext wurde gezeigt, dass Gleichgewichtstraining die Leistungsfähigkeit der Muskulatur verbessern kann, was in einer gesteigerten Explosivkraft [3] und einer erhöhten Sprungleistungsfähigkeit [7] zum Ausdruck gebracht wurde. Darüber hinaus wurde der Nachweis erbracht, dass Gleichgewichtsübungen einen präventiven Charakter aufweisen, weshalb sie heutzutage einen integrativen Bestandteil im Trai-

Instruktion	"So ruhig wie möglich stehen, ohne vom Gerät zu fallen."	
Standardisierte Trainingsposition	 Übungsdurchführung: ca. 30° gebeugte Knie, barfuß, offene Augen mit den Händen an der Hüfte.	
Übungen	 Matte  Kreisel  Kippbrett  Kissen	1 Jede Übung wird 4× durchgeführt: 20 s Aktivität und 40s Pause zwischen den Übungen. 2 Zwischen den einzelnen Übungen werden längere Pausen von 3 Minuten eingelegt 3 4

Abbildung 1: Exemplarisches Protokoll eines Gleichgewichtstrainings. Die Gesamtdauer der Trainingseinheit beträgt 60 Minuten, einschließlich einer 10-minütigen Aufwärmphase und eines 10-minütigen Cool-downs. Mod. nach [3].

Eingelangt am 14. Juni 2011; angenommen nach Revision am 6. Januar 2012; Pre-Publishing Online am 1. Februar 2012

Aus dem Medizinischen Department, Bewegungs- und Sportwissenschaften, Universität Fribourg, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Wolfgang Taube, Medizinisches Department, Bewegungs- und Sportwissenschaften, Universität Fribourg, CH-1700 Fribourg, Boulevard de Pérolles 90; E-Mail: wolfgang.taube@unifr.ch

ning vieler (Weltklasse-) Athleten darstellen. Prospektive Studien konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass die Verletzungsinzidenz in den Ballsportarten um etwa die Hälfte reduziert werden kann, wenn Gleichgewichtsübungen in das normale Training implementiert werden [8–10]. Darüber hinaus fördert Gleichgewichtstraining den Rehabilitationsprozess [11, 12]. Im Unterschied zu vielen anderen Trainingsinterventionen kann Gleichgewichtstraining von (Spitzen-) Athleten, Kindern und älteren Personen gleichermaßen durchgeführt werden. Dadurch können auch Personen, die einem erhöhten Sturzrisiko ausgesetzt sind, von diesem Training profitieren [13, 14].

Der vorliegende Übersichtsartikel führt zuerst in die Thematik ein, indem Begrifflichkeiten abgeklärt und die für die posturale Kontrolle relevanten Strukturen vorgestellt werden. Im Anschluss daran werden die neurophysiologischen Auswirkungen von Gleichgewichtstraining diskutiert und abschließend unterschiedliche Anwendungsfelder aufgezeigt.

■ Was ist Gleichgewichtstraining?

Es gibt keine einheitliche Nomenklatur für Übungen mit dem Ziel der Verbesserung der posturalen Kontrolle. In einer Studie von 1965 verwendeten Freeman et al. den Begriff „coordination exercise“ (Koordinationsübung), um das Balancieren auf einem Schaukelbrett zu charakterisieren [12]. Dieser Begriff konnte sich jedoch nicht durchsetzen, heutzutage sprechen einige Autoren von „Gleichgewichtstraining“ („balance training“) [15–17], wohingegen andere die Begriffe „sensomotorisches Training“ („sensorimotor training“) [18, 19], „neuromuskuläres Training“ („neuromuscular training“) [20] oder „propriozeptives Training“ („proprioceptive training“) [21, 22] bevorzugen. In diesem Beitrag wird der Begriff Gleichgewichtstraining verwendet, da (1) propriozeptives Training fälschlicherweise nur die Aufnahme sensorischer Information adressiert (siehe [23]) und (2) die Begriffe neuromuskuläres und sensomotorisches Training so weit gefasst sind, dass darunter jegliche Form menschlicher Bewegung (im Sinne von „neuromuskulärer“ Aktivierung bzw. Interaktion von afferenten und efferenten Signalen) verstanden werden kann. Aus diesen Gründen scheint der Begriff Gleichgewichtstraining am besten das Phänomen zu charakterisieren, da er nicht die körperinternen Vorgänge zu beschreiben versucht, sondern auf die Bewegungsaufgabe an sich abzielt, die darin besteht, das Gleichgewicht aufrechtzuerhalten beziehungsweise diese Fähigkeit durch Übung zu verbessern.

In den meisten Gleichgewichtsinterventionen wird das Training auf einer Auswahl von unterschiedlichen Trainingsgeräten durchgeführt, wie beispielsweise Wackelbrettern, Kipp-Kreiseln, 2-dimensional frei schwingenden Plattformen, Matten, Kissen etc. Im Moment liegen noch keine Richtwerte über die optimale Dauer und Intensität der Übungen vor, die auf diesen Geräten durchgeführt werden. Aus diesem Grund gibt es für diese Parameter große Abweichungen von Studie zu Studie. Abbildung 1 illustriert aus diesem Grund eine mögliche Form des Gleichgewichtstrainings, die in einer Vielzahl von Studien Verwendung fand [3–7, 13, 18, 24–26].

■ Posturale Kontrolle

Die posturale Kontrolle unterscheidet generell zwischen 2 unterschiedlichen Modi, dem „Feedback-Modus“ und dem „antizipativen Modus“. Im „Feedback-Modus“ reagiert das posturale System auf den Verlust des Gleichgewichts und versucht, das Gleichgewicht durch geeignete Kompensationsreaktionen wiederzuerlangen. Im „antizipativen Modus“ werden Störeinflüsse gedanklich vorweggenommen, die posturale Kontrolle wird im Sinne einer Feedforward-Regelung darauf eingestellt. Dies spielt z. B. bei selbst initiierten Willkürbewegungen eine große Rolle, bei welchen destabilisierende Auswirkungen exakt vorhergesehen werden können. Mittlerweile gibt es eine Reihe von Studien, die zeigen, wie verschiedene Strukturen an dieser antizipativen Kontrolle partizipieren. Dem Cerebellum wird dabei eine zentrale Rolle zugeschrieben [27, 28]. Es wird vermutet, dass das Cerebellum eine Kopie des motorischen Kommandos, eine so genannte Efferenzkopie, von kortikalen Strukturen erhält [28]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass das Feuerungsverhalten der cerebellären Purkinje-Zellen den kinematischen Änderungen vorausgeht, was mit der Vorstellung kompatibel ist, dass das Kleinhirn den kommenden motorischen Zustand vorwegnimmt [29]. Neueste Beobachtungen legen darüber hinaus den Schluss nahe, dass Ia-Afferenzen den kinematischen Zustand der extrafasalen Muskulatur antizipieren und damit die Muskelspindel ebenfalls als sensorisches Vorwärtsmodell fungieren kann [30]. Der Vorteil prädiktiver Signale ist, dass Korrekturen zeitnah greifen können. Prädiktionen machen jedoch nur dann Sinn, wenn sie miteinander verglichen werden können. Im Falle propriozeptiver Signale wurde die Vermutung geäußert, dass Gebiete im Hirnstamm (inferiores Olivensystem) diese Komperatorfunktion übernehmen könnten, da sie eng mit dem Cerebellum (Efferenzkopie) und dem Rückenmark (propriozeptive Informationen) verbunden sind [28].

Das Problem mit der Unterteilung in Feedback- und Feedforward-kontrollierte Gleichgewichtsbewegungen ist, dass bei manchen Bewegungen nicht klar differenziert werden kann, welche Form der Bewegungskontrolle vorliegt, beziehungsweise können auch Mischformen vorliegen. Aus diesem Grund wird im weiteren Text zwischen der „ungestörten“ und der „von extern beeinflussten“ posturalen Kontrolle unterschieden. Dabei werden in einem ersten Schritt die für die posturale Kontrolle relevanten sensorischen Systeme vorgestellt. In einem zweiten Schritt wird sodann aufgeführt, welche Zentren des zentralen Nervensystems an der Verarbeitung der sensorischen Informationen beteiligt sind.

Organisation des ungestörten Standes

Da im aufrechten Stand der Körperschwerpunkt hoch, die Unterstützungsfläche klein und die „Stiffness“ (Steifigkeit) des Fußgelenks niedrig ist [31, 32], stellt der Zweibeinstand des Menschen eine ungleich größere Herausforderung dar als der Vierbeinstand bei Tieren. Normalerweise sind wir uns dieser anspruchsvollen sensomotorischen Leistung nicht bewusst. Die Komplexität der posturalen Kontrolle wird häufig erst durch die Erfahrung eines instabilen Standes, zum Beispiel aufgrund von schwieriger Untergrundbeschaffenheit oder Funktionseinbußen infolge pathologischer Prozesse er-

sichtlich. Die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts stellt – mechanisch gesehen – das zentrale Nervensystem vor die Aufgabe, den Körperschwerpunkt über der Unterstützungsfläche zu halten. Um durch adäquate Muskelaktivierungen entsprechende Ausgleichsbewegungen zur Wiedererlangung des Gleichgewichts durchführen zu können, ist die Wahrnehmung des „Ungleichgewichts“ durch optische [33], propriozeptive [34], taktile [35] und vestibuläre Analysatoren [36] essenziell. Die Informationen der unterschiedlichen Analysatoren werden dabei nicht getrennt voneinander verarbeitet, sondern integriert und situationsspezifisch unterschiedlich stark gewichtet.

Posturale Kompensation von Standstörungen

Das ZNS muss die Muskeln je nach Störreiz und den zugrunde liegenden biomechanischen Gegebenheiten angemessen aktivieren, um Störungen des Gleichgewichts entgegenzuwirken. Die höheren Zentren des ZNS sind dafür verantwortlich, die posturalen Reaktionen kontextspezifisch anzupassen [37]. Die enge Interaktion der sensorischen Eindrücke macht es bisher zwar unmöglich, den relativen Beitrag jedes einzelnen Systems (visuelles, vestibuläres und somatosensorisches System) zu bestimmen; es konnten aber störreizspezifische Präferenzen aufgezeigt werden. So nimmt das somatosensorische System (d. h. vor allem propriozeptive und taktile Informationen) bei der Kompensation von schnellen Richtungsänderungen der Unterstützungsfläche eine dominierende Funktion ein [38]. Gleichwohl besitzt nicht nur das somatosensorische [39], sondern auch das vestibuläre System das Potenzial, sensorische Informationen zur Triggerung und Modulation von motorischen Gleichgewichtsreaktionen zu nutzen [40, 41]. Dem vestibulären System wird daher hauptsächlich die Kontrolle von langsamen Schwan- kungen (unter etwa 1 Hz) zugeschrieben [42].

Einer Differenzierung der Störreize in schnelle und langsame Auslenkungen der Unterstützungsfläche kann eine weitere Unterscheidung folgen, die die Richtung der Auslenkung berücksichtigt. Hieraus resultiert eine Gegenüberstellung von rotatorischen und translatorischen Beschleunigungen der Unterstützungsfläche. Diese Unterscheidung ist nicht nur unter biomechanischen Gesichtspunkten sinnvoll, sondern besitzt auch bei neurophysiologischer Betrachtung Gültigkeit. Bei rotatorischen Auslenkungen der Unterstützungsfläche spielen vestibulo-spinale Mechanismen aller Wahrscheinlichkeit nach eine dominierende Rolle [43]. Bei translatorischen Störungen wird hingegen verstärkt auf das somatosensorische System zurückgegriffen [38]. Des Weiteren wird die Relevanz des somatosensorischen Systems für die posturale Kontrolle translatorischer Störreize durch den Vergleich von Patienten mit unterschiedlichen Pathologien unterstrichen: Personen mit einem Ausfall des Vestibularapparates weisen keine Verzögerungen ihrer posturalen Reaktionen auf [39]. Patienten mit sensorischer Neuropathie zeigen hingegen verlängerte Latenzzeiten [44].

Die Organisation der posturalen Kompensationsreaktion ist jedoch nicht nur abhängig von der Geschwindigkeit und der Art der Auslenkung, sondern auch von der Beschaffenheit der Unterstützungsfläche [45]. Auf einem ebenen und soliden Untergrund findet verstärkt die „ankle strategy“ (Fußgelenks-

strategie) ihre Anwendung. Hierbei gleicht der Körper einem invertierten Pendel, das aus einem Segment besteht. Wird nun die Unterstützungsfläche verkleinert oder gibt sie nach, kommt vermehrt die „hip strategy“ (Hüftgelenksstrategie) zum Einsatz. Der Körper ähnelt dabei einem invertierten Pendel mit 2 Segmenten, die an der Hüfte miteinander verbunden sind.

Horak et al. [39] vermuten, dass für die Ausführung der „ankle strategy“ primär somatosensorische Einflüsse nötig sind, da bei Ischämie der Füße und des Sprunggelenks ein Übergang zur „hip strategy“ festgestellt wurde. Auf der anderen Seite scheint die „hip strategy“ auf vestibuläre Strukturen angewiesen zu sein, da Patienten mit Ausfall des Vestibularapparates in allen Gleichgewichtssituationen präferiert die „ankle strategy“ anwenden [39].

■ Motorische Zentren der posturalen Kontrolle

Die vorliegenden Abschnitte legen ihren Fokus primär auf die Reizaufnahme sowie die Beschreibung der Funktion der visuellen, vestibulären, taktilen und somatosensorischen Systeme. Der folgende Teil geht nunmehr darauf ein, in welchen Zentren des ZNS diese Informationen weiterverarbeitet werden, um schlussendlich in motorischen Befehlen zu münden.

Rückenmark

Die schnellste, aber zugleich auch einfachste Verarbeitung afferenter Information findet im Rückenmark statt. So führt eine schnelle Dehnung der Wadenmuskulatur, wie sie beispielsweise beim Ausrutschen auf glattem Untergrund vorkommen kann, dazu, dass die von Muskelspindeln wahrgenommene Information über die Längenänderung der Muskulatur über Ia-Afferenzen zum Rückenmark geleitet wird. Hier findet eine Verschaltung auf das α -Motoneuron des homonymen Muskels statt. Folge ist, dass nach kurzer Zeit (etwa 40–50 ms) eine Reflexantwort im Muskel zu sehen ist [46]. Obwohl es sich beim Dehnreflex um einen monosynaptischen Reflex handelt, kann das zentrale Nervensystem Einfluss auf die Reflexantwort nehmen. In postural anspruchsvollen Situationen ist also beispielsweise eine Reduktion der Reflexamplitude zu beobachten [47–49], die aller Wahrscheinlichkeit nach auf eine erhöhte präsynaptische Inhibition zurückzuführen ist [50]. Bei der präsynaptischen Inhibition wird die Transmitterausschüttung in den synaptischen Spalt gehemmt. Die Erregung der Ia-Afferenzen wird im Falle der Inhibition spinaler Reflexe bei anspruchsvollen Gleichgewichtsaufgaben demnach nicht im gleichen Maße auf das postsynaptische Neuron (also in diesem Fall auf das α -Motoneuron) weitergeleitet, sondern abgeschwächt. Diese Art der Hemmung der afferenten Beiträge besitzt den Vorteil, dass das postsynaptische Neuron (α -Motoneuron) in seiner Erregungsbereitschaft unbeeinflusst bleibt und „offen ist“ für andere Zuströme, beispielsweise von supraspinalen Strukturen. Dies führt dazu, dass die Bewegung weniger stark von reflektorischen Beiträgen kontrolliert wird und folglich höhere Zentren verstärkt den muskulären Output bestimmen können. Diese höheren Zentren sind auch dafür verantwortlich, das Ausmaß der präsynaptischen Inhibition situationsspezifisch festzulegen. Es wird davon ausgegangen, dass mehrere

Strukturen des Gehirns, wie der Motorkortex [51], die Basalganglien [52] oder das Cerebellum [53], in der Lage sind, spinale Reflexe kontextspezifisch zu modulieren.

Hirnstamm

Anfang des 20. Jahrhunderts konnte gezeigt werden, dass Säugetiere über reflektorische Mechanismen des Rückenmarks und des Hirnstamms ohne Mitwirkung höherer Zentren in der Lage waren, eine stehende Position einzunehmen und posturale Störungen zu kompensieren [54, 55]. Besonders der *Formatio reticularis*, welche die *Medulla oblongata*, die *Pons* und das *Mesencephalon* mittig durchläuft, wird eine wichtige Funktion bei der Gleichgewichtskontrolle zugesprochen. In diesem Bereich laufen sensorische Informationen aus dem Vestibularapparat, dem propriozeptiven und dem visuellen System zusammen und können in motorische Kommandos integriert werden, die kortikalen Ursprungs sind. Luccarini et al. [56] konnten beispielsweise zeigen, dass durch Hemmung der Hirnstammaktivität posturale Ausgleichsbewegungen unterdrückt werden. Wird die Ausbildung von Projektionen vom Hirnstamm zum Rückenmark unterbunden, führt dies daher konsequenterweise zu einer Beeinträchtigung der motorischen bzw. posturalen Entwicklung [57].

Kleinhirn

Studien an Patienten mit cerebellären Ausfallerscheinungen haben die Bedeutung des Kleinhirns (*Cerebellum*) für die posturale Kontrolle schon früh nachgewiesen. Bereits im Jahr 1891 beschrieb Luciani folgende Konsequenzen von Kleinhirnläsionen: Atonie (Erschlaffung der Muskulatur), Asthenie (Ermüdung der Muskulatur), Astasie (Unfähigkeit zu stehen) sowie Dysmetrie (Bewegungsstörung, bei der es entweder zu überschießenden [Hypermetrie] oder zu kurz dimensionierten [Hypometrie] Zielbewegungen kommt). Später wurde die Beschreibung der Symptome noch erweitert. Dabei ist die Rolle des Kleinhirns für die Abstimmung von Agonist- und Antagonistaktivität und die Koordination aneinandergereihter Bewegungen hervorzuheben [58]. Den engen Verbindungen von Nodus und Flocculus zum Vestibularapparat verdankt das Vestibulocerebellum seinen Namen. Dieser Bereich des Kleinhirns nimmt wichtige Funktionen für die Kontrolle von Augenbewegungen sowie axialen Muskeln wahr. Beeinträchtigungen des Vestibulocerebellums ziehen daher Gleichgewichtsstörungen und pathologische Nystagmen nach sich [59].

Im Zusammenhang mit dem Gleichgewicht wird dem Kleinhirn darüber hinaus die wichtige Eigenschaft zugeschrieben, die posturale Kontrolle kontextspezifisch an die Störsituation anzupassen und sich die richtige Zuordnung von Situation und Antwortreaktion zu „merken“. Patienten mit cerebellären Läsionen zeigen sich oft nicht in der Lage, diese Form des motorischen Lernens durchzuführen [60]. Im Gegensatz zu gesunden Personen sind sie beispielsweise außer Stande, die Amplitude ihrer späten Reflexantworten („long-latency responses“ mit einer Latenz von etwa 120 ms) situationspezifisch anzupassen. Morton und Bastian [61] schlossen des Weiteren aus Beobachtungen, dass bei gesunden Menschen das Cerebellum aus früheren Bewegungsfehlern „lernt“ und sich dadurch eine differenzierte Feedforward-Kontrolle posturaler Reaktionen entwickelt.

Basalganglien

Auch nach Läsionen der Basalganglien sind posturale Beeinträchtigungen zu beobachten. Bei Störungen der *Substantia nigra*, beispielsweise bei Parkinson-Patienten, äußern sich Funktionseinbußen des Gleichgewichts in einem unsicheren Stand, einer gesteigerten Zahl von Stürzen und Gangataxien [62, 63]. Visser und Bloem [64] gehen aufgrund ihrer Beobachtungen davon aus, dass 2 essenzielle Bereiche der posturalen Kontrolle durch die Basalganglien (mit) ermöglicht werden: zum einen die posturale Flexibilität und zum anderen die Kontrolle der sensomotorischen Integration. Unter posturaler Flexibilität wird die Fähigkeit verstanden, sich an ständig wechselnde Umweltbedingungen anzupassen. Ähnlich den Effekten nach Läsionen des Kleinhirns [60] können Patienten mit Basalganglienstörungen ihre muskulären Antwortreaktionen nicht mehr störereizspezifisch anpassen [65]. Darüber hinaus zeigen sie Beeinträchtigungen bei Gleichgewichtsaufgaben, wenn kognitive und motorische Aufgaben parallel dazu durchgeführt werden. Anstatt der Erhaltung des Gleichgewichts höchste Priorität einzuräumen, versuchen sie alle Aufgaben gleichermaßen gut zu bewältigen. Dies führt zu einem schlechteren Abschneiden bei der Gleichgewichtsaufgabe und kann damit die Sturzgefahr erhöhen [66].

Neben dem Verlust der posturalen Flexibilität bzw. der Fähigkeit, Ressourcen flexibel zu gewichten, ist bei Störung der Basalganglientätigkeit auch eine Beeinträchtigung der sensomotorischen Integration zu beobachten. So waren beispielsweise Parkinson-Patienten mit geschlossenen Augen nicht in der Lage, die Stellung ihres passiv bzw. auch aktiv bewegten Armes mit dem anderen Arm nachzustellen [67, 68]. Es ist naheliegend, dass eine Störung der sensomotorischen Integration auch die Gleichgewichtsfähigkeit betrifft. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum Parkinson-Patienten ihre Körperschwankungen selbst als gar nicht so gravierend wahrnehmen und überrascht reagieren, wenn sie das tatsächliche Ausmaß der Körperschwankungen, z. B. vor einem Spiegel, beobachten [64].

Motorkortex

Der motorische Kortex und seine Rolle im Zusammenhang mit posturalen Kompensationsreaktionen sind erst spät in den Blickwinkel gerückt. In 2 kürzlich erschienen Reviews [16, 69] werden Beobachtungen wiedergegeben, welche die relevante Beteiligung des Motorkortex an posturalen Reaktionen unterstreichen. Ursprünglich wurde aus Experimenten der posturalen Kontrolle an Tieren geschlossen, dass der Motorkortex im Vergleich zu subkortikalen und spinalen Strukturen eine untergeordnete Rolle bei Gleichgewichtsaufgaben spiele [70]. Ergebnisse neuerer Studien zeigen jedoch, dass dies sowohl bei Tieren als auch beim Menschen nicht der Fall sein muss. Durch direkte elektrophysiologische Ableitungen von kortikalen Neuronen bei Kaninchen und Katzen während Gleichgewichtsreaktionen konnte der Zusammenhang zwischen der Aktivität kortikaler Neurone und muskulärer Aktionen demonstriert werden [71, 72]. Beim Menschen konnte durch den Einsatz nicht-invasiver elektrophysiologischer Techniken, wie der transkraniellen Magnetstimulation (TMS), Positronen-Emissionstomographie (PET) oder Elektroenzephalographie (EEG), der Nachweis einer kortikalen

Mitwirkung bei Gleichgewichtsreaktionen erbracht werden [69, 73]. So ist z. B. beim Gehen das ZNS dafür verantwortlich, zahlreiche Körpersegmente mit einem hohen Körperschwerpunkt dynamisch über einer kleinen Unterstützungsfläche zu balancieren. Der Einsatz von TMS konnte demonstrieren, dass diese motorische Aufgabe trotz ihrer hohen Automatisierung auf den Beitrag kortikaler Zentren zurückgreift [74].

Die kortikale Kontrolle ist jedoch nicht auf das Gehen beschränkt. Bei Kompensationsreaktionen nach Perturbation des aufrechten bipedalen Standes ist die kortikale Kontrolle ebenfalls gefordert [75]. Es treten dabei so genannte transkortikale „Long-loop“-Reflexe auf, die mit einer Latenz von ungefähr 85–100 ms die Unterschenkelmuskulatur innervieren. Wird der Boden unter einem Menschen nach hinten „weggezogen“, wie dies z. B. beim ruckartigen Anfahren im Bus oder der Straßenbahn der Fall ist, nehmen Muskelspindeln der Wadenmuskulatur dieses Ereignis wahr. Bei genügend schneller Dehnung führt dies zu einem zum Auslösen von kurzlatenzigen Dehnreflexen (Auftreten nach 40–50 ms), zum anderen leiten afferente Bahnen die Information zu höheren Zentren, wo diese nach etwa 50 ms im sensorischen Kortex eintrifft. Nach einer kurzen zentralen Verarbeitung (~10 ms) wird eine motorische Erregung vom Motorkortex zur Muskulatur gesendet und kommt dort nach weiteren 30–35 ms an [75, 76]. Die kortikale Kompensationsantwort bei Störung des Gleichgewichts tritt demnach später auf als diejenige auf Ebene des Rückenmarks. Die kortikalen Antworten sind aber differenzierter auf die jeweilige Situation zugeschnitten als die der spinalen Reflexe.

■ Auswirkungen von Gleichgewichtstraining

Im Laufe des Lebens unterliegt die Gleichgewichtsfähigkeit erheblichen Schwankungen. Das aufrechte Stehen bzw. selbstständige Gehen erlernen Kleinkinder beispielsweise in etwa einem Jahr. Bis erwachsenenähnliche Gleichgewichtsstrategien ausgebildet sind, bedarf es mindestens weiterer 6 Jahre. Findet damit anfangs im Verlauf der Reifung eine stetige Verbesserung der posturalen Kontrolle statt, nimmt diese mit zunehmendem Alter wieder ab. Die mit dem Alter einhergehende Modulation der Gleichgewichtsfähigkeit ist jedoch sehr stark aktivitätsbedingt. Das Gleichgewicht ist in jedem Lebensabschnitt trainierbar, wie Studien zeigen [13].

Neuronale Adaptationen an Gleichgewichtstraining

Bislang publizierte Trainingsstudien zeigen, dass neuronale Anpassungen nach Gleichgewichtstraining stark abhängig von ihrem Kontext sind: So sind Reflexantworten nach einem Gleichgewichtstraining nicht stets nur gebahnt bzw. nicht stets nur unterdrückt. Dies hängt vielmehr stark von der jeweiligen Situation ab, in der die Reflexe evoziert werden. Der Organismus scheint zu lernen, wann eine Reflexantwort funktionell relevant ist – in diesem Fall bahnt er sie (z. B. [13]) – und wann sie kontraproduktiv ist – in diesem Fall wird sie unterdrückt (z. B. [7]). Entsprechend verhält es sich mit der kortikalen Einflussnahme: Auch sie wird durch Gleichgewichts-

training unterschiedlich in Schnellkraft- und Gleichgewichtsaufgaben beeinflusst [5].

Spinale Anpassungen an Gleichgewichtstraining

Der Körper kann die spinale Reflexaktivität situationsspezifisch regulieren. Die Unterdrückung spinaler Reflexe ist meist umso stärker ausgeprägt, je anspruchsvoller die posturale Bedingung ist. Llewellyn et al. [48] zeigten dies erstmals, als sie Reflexmessungen bei Probanden durchführten, die zum einen über einen Schwebebalken balancierten und zum anderen auf einem Laufband liefen. Die elektrisch evozierten Reflexe (H-Reflexe) waren auf dem Schwebebalken stark gehemmt.

Die Reflexfähigkeit wird gleichermaßen gehemmt, wenn Probanden dazu aufgefordert werden, ihre Augen im aufrechten Stand zu schließen [49, 77]. Interessant ist jedoch, dass nicht nur eine Reflexhemmung mit Zunahme der posturalen Komplexität stattfindet, sondern – sobald die posturalen Anforderungen weniger anspruchsvoll werden – auch eine Bahnung spinaler Reflexe beobachtet werden kann. Dieses Ergebnis konnte beispielsweise durch eine zusätzliche mechanische Unterstützung [50, 78] oder ein zusätzliches visuelles Feedback [47] erreicht werden.

Einige Studien konnten nach mehrwöchigem Gleichgewichtstraining ebenfalls eine Reduktion der spinalen Reflexfähigkeit beobachten [6, 7, 26, 79]. Eine mögliche funktionelle Erklärung für die Hemmung spinaler Reflexe nach Gleichgewichtstraining bzw. in postural anspruchsvollen Situationen ist, dass reflektorisch induzierten Gelenksoszillationen entgegengewirkt werden kann [48, 80]. Indem spinale Reflexe unterdrückt werden, verlagert sich zudem der Ursprung der muskulären Aktivierung von primär spinalen zu vermehrt supraspinalen Zentren, was sehr wahrscheinlich zu einer verbesserten Bewegungskontrolle beitragen kann [81].

Wie anfangs bereits dargestellt, sind nicht alle Reflexbeiträge nach Gleichgewichtstraining generell reduziert. Spielt der Reflex eine funktionell relevante Rolle, scheint sich dessen Beitrag nach Training vielmehr zu steigern. Im Rahmen eines 13-wöchigen Gleichgewichtstrainings mit Senioren untersuchten Granacher et al. [13] die Gleichgewichtsreaktionen der Teilnehmer infolge von Gangperturbationen. Nach dem Training wiesen die Senioren erhöhte kompensatorische Reflexbeiträge auf bei gleichzeitig verbesserter posturaler Kontrolle.

Supraspinale Anpassungen an Gleichgewichtstraining

Vorherige Erfahrung und Wissen über das Ausmaß einer posturalen Störung beeinflussen die kompensatorische Reaktion [37]. Erwarten Probanden eine größere Perturbation als tatsächlich stattfindet, ist die Antwortreaktion überdimensioniert. Stellen sie sich hingegen auf eine kleinere Perturbation ein als dann tatsächlich auftritt, geschieht genau das Gegenteil. Hieraus konnte man schließen, dass sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen an der Kompensationsreaktion posturaler Aufgaben beteiligt sind und Erfahrung sowie Vorwissen ihren Beitrag modulieren können.

Elektrophysiologische Methoden erbrachten knapp 2 Dekaden später den Nachweis, dass eine verbesserte Gleichge-

wichtskontrolle mit kortikaler Plastizität in Zusammenhang steht [4–6]. Allen 3 Studien ist gemein, dass die Teilnehmer nach Gleichgewichtstraining eine reduzierte kortikale Aktivität aufwiesen. Ergänzend konnte in einer Studie aufgezeigt werden, dass diejenigen Probanden, die ihren kortikalen Beitrag am meisten reduziert hatten, auch die größten Verbesserungen der Gleichgewichtsfähigkeit aufwiesen [6].

Eine reduzierte kortikale Erregbarkeit wurde in allen Studien beobachtet, die supraspinale Anpassungen nach Gleichgewichtstraining untersuchten. Gleichzeitig waren die spinalen Beiträge entweder ebenfalls reduziert [6] oder blieben unverändert [4, 5]. Die muskuläre Aktivität war hingegen nach Training nicht signifikant reduziert. Taube et al. [16] folgerten hieraus, dass subkortikale Zentren ihren Beitrag zur Bewegungskontrolle nach einem 4-wöchigen Gleichgewichtstraining erhöhten (Abb. 2). Zu vermuten ist, dass Cerebellum und Basalganglien mit zunehmender Automatisierung der Gleichgewichtsreaktion eine immer wichtigere Funktion in der Kontrolle der Bewegung spielen, wie dies bereits für das Erlernen feinmotorischer Aufgaben mithilfe bildgebender Verfahren gezeigt wurde [28, 82].

Es kann davon ausgegangen werden, dass Training über längere Zeit (mehrere Jahre) zu fundamentalen strukturellen Änderungen führt. So wurde kürzlich demonstriert, dass der Hippokampus von professionellen Tänzern und Slacklinern, die alle über eine exzellente Gleichgewichtsfähigkeit verfügten, Unterschiede zum Hippokampus von Freizeitsportlern aufweist [83]. Der Hippokampus stellt eine der evolutiv ältesten Strukturen des Gehirns dar und gilt als ein Kortexbereich, der für das (explizite) Lernen eine hohe Relevanz besitzt. Darüber hinaus ist er für die Navigation und das

Aneignen räumlicher Koordinaten wichtig. Professionelle Tänzer und Slackliner wiesen eine kleinere anteriore Hippokampusformation auf als die Kontrollprobanden, was von den Autoren in der Hinsicht interpretiert wurde, dass diese Athleten über die Jahre gelernt hätten, destabilisierende Einflüsse des Vestibularapparates zu hemmen [83]. Die Vergrößerung in der posterioren Hippokampusformation wurde hingegen auf die vermehrte Integration visueller Informationen zurückgeführt.

So spannend diese Beobachtungen sind, so sehr müssen sie doch mit Vorsicht genossen werden. Querschnittsstudien können leider keinen Aufschluss über die Entwicklung bzw. die Plastizitätsvorgänge an sich geben und daher nicht differenzieren, ob bei Athleten eine bestimmte (kortikale) Prädisposition für gewisse Sportarten vorgelegen oder ob sich die spezielle Gehirnstruktur erst durch das lange Training ausgebildet hat. Des Weiteren stellen die zum Teil sehr großen interindividuellen Unterschiede ein Problem für den Vergleich unterschiedlicher Populationen (z. B. Spitzenathlet versus Freizeitsportler) dar.

Gleichgewichtstraining und zervikale Sensorik

Es ist bekannt, dass Nackenschmerzen koordinierte Kopfbewegungen, die intersegmentale Koordination der Nackenwirbel sowie die posturale Kontrolle beeinträchtigen [84]. Die sensomotorischen Beeinträchtigungen machen sich beispielsweise in verstärkten Körperschwankungen im aufrechten Stand [85], einer verminderten Fähigkeit, den Kopf in bestimmte Zielpositionen zurückzuführen [86, 87], sowie einer verminderten okulomotorischen Kontrolle bemerkbar [88]. Aufgrund dieser Beobachtungen kann geschlossen werden,

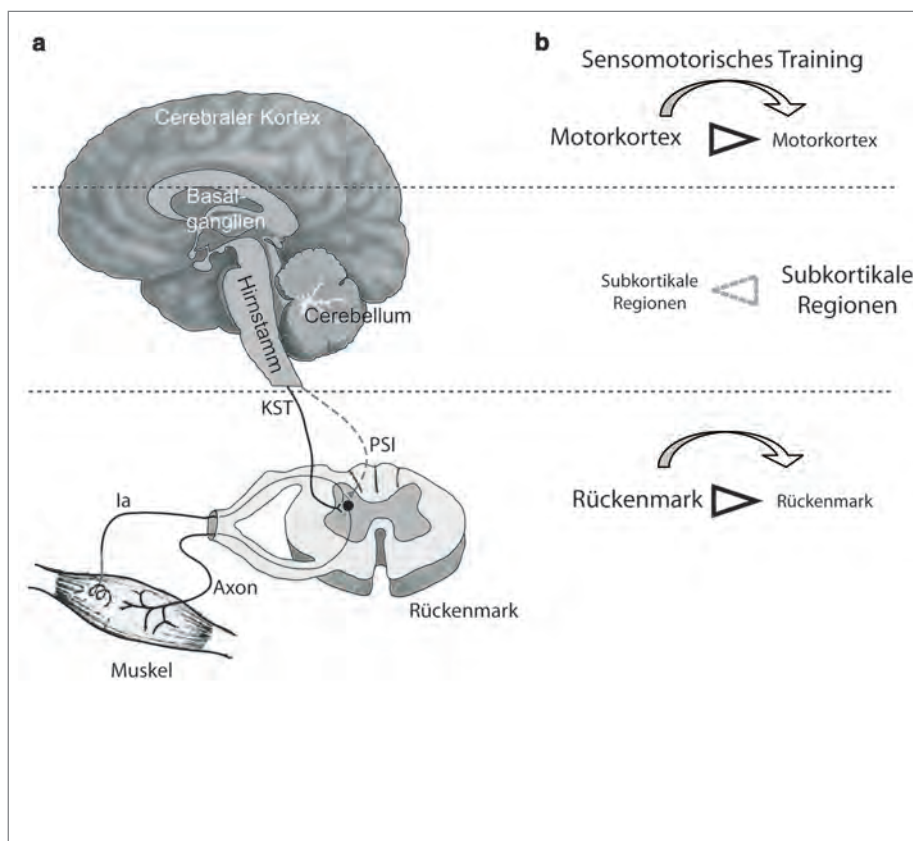


Abbildung 2: Vereinfacht dargestellte neuronale Anpassungsreaktionen nach Gleichgewichtstraining. (a) bildet Strukturen ab, die für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts von Bedeutung sind. Sensorische Informationen von visuellen, vestibulären, kutanen und propriozeptiven Rezeptoren werden in die posturale Kontrolle integriert. Über Ia- und II-Afferenzen signalisieren Muskelspindeln Änderungen der Muskellänge zu spinalen und supraspinalen (nicht dargestellt) Zentren. Die frühen Anteile kompensatorischer Gleichgewichtsreaktionen werden auf spinaler Ebene verarbeitet. Spätere Muskelantworten („Long-loop“-Reflexe, die nach etwa 90–100 ms auftreten) stammen von kortikalen Zentren und werden über den Kortikospinaltrakt (KST) zum α -Motoneuron vermittelt. (b) Weder das Rückenmark noch die supraspinalen Zentren generieren stereotype kompensatorische Reaktionen infolge von Störungen des Gleichgewichts. Erfahrung (z. B. durch Gleichgewichtstraining gewonnen), Antizipation bzw. der jeweilige Kontext nehmen Einfluss auf die posturale Antwort. Gleichgewichtstraining reduziert die spinale Erregbarkeit, wahrscheinlich über eine erhöhte präsynaptische Inhibition (PSI). Diese Hemmung ist in der untersten Zeile der Abbildung durch einen Pfeil (➤) symbolisiert. Die kortikale Erregbarkeit nimmt ebenfalls nach Gleichgewichtstraining ab (erste Zeile der Abbildung). Die Verbesserung der Gleichgewichtsfähigkeit nach Gleichgewichtstraining wird daher vermutlich durch eine verbesserte Bewegungskontrolle subkortikaler Strukturen gewährleistet (mittlere Zeile, durch ▷ symbolisiert). Übersetzt aus [16].

dass die propriozeptive Information der Halsmuskulatur benötigt wird, um eine einwandfreie Haltungs- und Blickkontrolle zu gewährleisten. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung gestärkt, dass ein Training zur Verbesserung der Nackenkoordination in der Lage ist, nicht nur die sensomotorische Leistungsfähigkeit der Nackenwirbelsäule zu verbessern, sondern darüber hinaus Körperschwankungen und Nackenschmerzen zu reduzieren [89–92]. In einer kürzlich von uns durchgeführten Studie gingen wir der Frage nach, ob es nicht auch möglich ist, durch Gleichgewichtstraining Einfluss auf die Sensomotorik der Halswirbelsäule zu nehmen [93]. Nach 5 Wochen Gleichgewichtstraining hatte sich in der Trainingsgruppe sowohl die Fähigkeit verbessert, den Kopf in bestimmte vorgegebene Positionen zu bewegen, als auch die Schmerzempfindlichkeit der Nackenwirbelsäule reduziert. Diesen Ergebnissen ist eine große funktionelle Relevanz zuzuschreiben, da Gleichgewichtsübungen ohne aufwendige Spezialapparaturen nahezu überall durchgeführt werden können.

Gleichgewichtstraining und Kraft

Im Jahr 2004 haben Gruber und Gollhofer erstmals gezeigt, dass Gleichgewichtstraining die Reaktivkraft steigern kann [18]. Andere Studien bestätigten diese Beobachtung [3, 13, 94] und erweiterten sie dahingehend, dass Gleichgewichtstraining auch einen positiven Einfluss auf die Sprungfähigkeit nehmen kann [7].

Gleichgewichtstrainierte Personen weisen interessanterweise eine erhöhte kortikale Erregbarkeit in willkürlichen Schnellaufübungen auf und zeigen damit eine gegensätzliche Adaptation, als wenn sie in einer posturalen Bedingung getestet werden [5]. Ursache für die gesteigerte Explosivkraft nach Gleichgewichtstraining könnte eine verbesserte kortikale Ansteuerung der Muskulatur sein. Es wurde spekuliert, dass die während des Gleichgewichtstrainings angesprochenen synaptischen Nervenbahnen zur fußgelenksumgreifenden Muskulatur im Training gestärkt werden und diese Trainingsanpassung anschließend auch in willkürlichen Kontraktionen ausgenutzt werden kann [16].

Gleichgewichtstraining und Verletzungsprophylaxe

Es gibt eine Vielzahl von prospektiven Studien, die die präventive Wirkung von Gleichgewichtstraining belegen (eine Auswahl von Artikeln erscheint in [95]). Somit kann es als gesichert gelten, dass die Prävalenz von Knie- und Sprunggelenksverletzungen signifikant (um etwa 50 %) reduziert werden kann. Für die Mechanismen, die diese Verletzungsreduktion bewirken, gibt es noch wenige Anhaltspunkte. Einige Autoren vermuteten, dass ein optimierter Ablauf spinaler Reflexmechanismen dafür verantwortlich sei (z. B. [96]). Allerdings zeigen Studien, dass bei schnell ablaufenden Traumata die Latenz spinaler Reflexantworten zu lange ist, um protektiv wirksam werden zu können [97]. Diese Beobachtung lässt auch eine weitere Vermutung fraglich erscheinen, die die Verletzungsreduktion einer verbesserten Sensorik zuschreibt [98]. Somit stellt sich die Frage, wie Gleichgewichtstraining verletzungsprophylaktisch wirksam sein kann. In diesem Artikel wird die Meinung vertreten, dass ein Feedforward-Mechanismus die wahrscheinlichste

Erklärung darstellt. Es wird angenommen, dass sich postural trainierte Personen durch eine generell optimierte Bewegungsausführung auszeichnen, die von vornherein verhindert, dass kritische, d. h. risikoreiche Gelenkpositionen eingenommen werden.

Abgesehen von der präventiven Wirkung beeinflusst SMT die Regeneration neuromuskulärer Verletzungen positiv [12, 99] und ist ein geeignetes Instrument, um das Wiederauftreten von Verletzungen zu verhindern [100–102].

■ Relevanz für die Praxis

Abschließend kann festgestellt werden, dass Gleichgewichtstraining eine große Relevanz nicht nur für die Verbesserung der Gleichgewichtsfähigkeit an sich, sondern auch für Prävention und Rehabilitation hat. Darüber hinaus sind positive Auswirkungen auf das Sprungvermögen und die Explosivkraft gezeigt worden. Von Vorteil ist des Weiteren, dass Gleichgewichtsübungen für jedes Alter und Niveau angeboten werden und somit unterschiedlichste Personen davon profitieren können. Die Aufdeckung der zugrunde liegenden neuronalen Anpassungsvorgänge ist wichtig, um Synergieeffekte besser beurteilen und damit Trainingsinhalte in Therapie und Leistungssport optimal aufeinander abstimmen zu können.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Riach CL, Hayes KC. Maturation of postural sway in young children. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 650–8.
2. Peterson ML, Christou E, Rosengren KS. Children achieve adult-like sensory integration during stance at 12-years-old. *Gait Posture* 2006; 23: 455–63.
3. Gruber M, Gruber SB, Taube W, et al. Differential effects of ballistic versus sensorimotor training on rate of force development and neural activation in humans. *J Strength Cond Res* 2007; 21: 274–82.
4. Beck S, Taube W, Gruber M, et al. Task-specific changes in motor evoked potentials of lower limb muscles after different training interventions. *Brain Res* 2007; 1179: 51–60.
5. Schubert M, Beck S, Taube W, et al. Balance training and ballistic strength training are associated with task-specific corticospinal adaptations. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 2007–18.
6. Taube W, Gruber M, Beck S, et al. Cortical and spinal adaptations induced by balance training: correlation between stance stability and corticospinal activation. *Acta Physiol (Oxf)* 2007; 189: 347–58.
7. Taube W, Kullmann N, Leukel C, et al. Differential reflex adaptations following sensorimotor and strength training in young elite athletes. *Int J Sports Med* 2007; 28: 999–1005.
8. Wedderkopp N, Kaltoft M, Holm R, et al. Comparison of two intervention programmes in young female players in European handball – with and without ankle disc. *Scand J Med Sci Sports* 2003; 13: 371–5.
9. Hubscher M, Zech A, Pfeifer K, et al. Neuromuscular training for sports injury prevention: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 413–21.
10. Myklebust G, Engebretsen L, Braekken IH, et al. Prevention of noncontact anterior cruciate ligament injuries in elite and adolescent female team handball athletes. *Instr Course Lect* 2007; 56: 407–18.
11. Henriksson M, Ledin T, Good L. Postural control after anterior cruciate ligament reconstruction and functional rehabilitation. *Am J Sports Med* 2001; 29: 359–66.
12. Freeman MA, Dean MR, Hanham IW. The etiology and prevention of functional instability of the foot. *J Bone Joint Surg Br* 1965; 47: 678–85.
13. Granacher U, Gollhofer A, Strass D. Training induced adaptations in characteristics of postural reflexes in elderly men. *Gait Posture* 2006; 24: 459–66.
14. Gauchard GC, Jeandel C, Tessier A, et al. Beneficial effect of proprioceptive physical activities on balance control in elderly human subjects. *Neurosci Lett* 1999; 273: 81–4.
15. Bernier JN, Perrin DH. Effect of coordination training on proprioception of the functionally unstable ankle. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998; 27: 264–75.
16. Taube W, Gruber M, Gollhofer A. Spinal and supraspinal adaptations associated with balance training and their functional

- relevance. *Acta Physiol (Oxf)* 2008; 193: 101–16.
17. Heitkamp HC, Horstmann T, Mayer F, et al. Gain in strength and muscular balance after balance training. *Int J Sports Med* 2001; 22: 285–90.
18. Gruber M, Gollhofer A. Impact of sensorimotor training on the rate of force development and neural activation. *Eur J Appl Physiol* 2004; 92: 98–105.
19. Banaschewski T, Besmens F, Zieger H, et al. Evaluation of sensorimotor training in children with ADHD. *Percept Mot Skills* 2001; 92: 137–49.
20. Paterno MV, Myer GD, Ford KR, et al. Neuromuscular training improves single-limb stability in young female athletes. *J Orthop Sports Phys Ther* 2004; 34: 305–16.
21. Wulker N, Rudert M. [Lateral ankle ligament rupture. When is surgical management indicated and when conservative therapy preferred?]. *Orthopade* 1999; 28: 476–82.
22. Chong RK, Ambrose A, Carzoli J, et al. Source of improvement in balance control after a training program for ankle proprioception. *Percept Mot Skills* 2001; 92: 265–72.
23. Ashton-Miller JA, Wojtys EM, Huston LJ, et al. Can proprioception really be improved by exercises? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001; 9: 128–36.
24. Bruhn S, Kullmann N, Gollhofer A. Combinatory effects of high-intensity-strength training and sensorimotor training on muscle strength. *Int J Sports Med* 2006; 27: 401–6.
25. Bruhn S, Kullmann N, Gollhofer A. The effects of a sensorimotor training and a strength training on postural stabilisation, maximum isometric contraction and jump performance. *Int J Sports Med* 2004; 25: 56–60.
26. Gruber M, Taube W, Gollhofer A, et al. Training-specific adaptations of H- and stretch reflexes in human soleus muscle. *J Mot Behav* 2007; 39: 68–78.
27. Bastian AJ. Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 645–9.
28. Ramnani N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 511–22.
29. Roitman AV, Pasalar S, Johnson MTV, et al. Position, direction of movement, and speed tuning of cerebellar Purkinje cells during circular manual tracking in monkey. *J Neurosci* 2005; 25: 9244–57.
30. Dimitriou M, Edin BB. Human muscle spindles act as forward sensory models. *Curr Biol* 2010; 20: 1763–7.
31. Loram ID, Lakie M. Direct measurement of human ankle stiffness during quiet standing: the intrinsic mechanical stiffness is insufficient for stability. *J Physiol* 2002; 545: 1041–53.
32. Casadio M, Morasso PG, Sanguineti V. Direct measurement of ankle stiffness during quiet standing: implications for control modelling and clinical application. *Gait Posture* 2005; 21: 410–24.
33. Buchanan JJ, Horak FB. Emergence of postural patterns as a function of vision and translation frequency. *J Neurophysiol* 1999; 81: 2325–39.
34. Fitzpatrick R, McCloskey DI. Proprioceptive, visual and vestibular thresholds for the perception of sway during standing in humans. *J Physiol* 1994; 478: 173–86.
35. Holden M, Ventura J, Lackner JR. Stabilization of posture by precision contact of the index finger. *J Vestib Res* 1994; 4: 285–301.
36. Nashner LM, Shupert CL, Horak FB, et al. Organization of posture controls: an analysis of sensory and mechanical constraints. *Prog Brain Res* 1989; 80: 411–8.
37. Horak FB, Diener HC, Nashner LM. Influence of central set on human postural responses. *J Neurophysiol* 1989; 62: 841–53.
38. Dietz V, Horstmann G, Berger W. Involvement of different receptors in the regulation of human posture. *Neurosci Lett* 1988; 94: 82–7.
39. Horak FB, Nashner LM, Diener HC. Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss. *Exp Brain Res* 1990; 82: 167–77.
40. Boyle R, Goldberg JM, Highstein SM. Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons in squirrel monkey vestibular nuclei. III. Correlation with vestibulospinal and vestibuloocular output pathways. *J Neurophysiol* 1992; 68: 471–84.
41. Allum JH, Bloem BR, Carpenter MG, et al. Proprioceptive control of posture: a review of new concepts. *Gait Posture* 1998; 8: 214–42.
42. Mauritz KH, Dietz V. Characteristics of postural instability induced by ischemic blocking of leg afferents. *Exp Brain Res* 1980; 38: 117–9.
43. Allum JH, Pfaltz CR. Visual and vestibular contributions to pitch sway stabilization in the ankle muscles of normals and patients with bilateral peripheral vestibular deficits. *Exp Brain Res* 1985; 58: 82–94.
44. Inglis JT, Horak FB, Shupert CL, et al. The importance of somatosensory information in triggering and scaling automatic postural responses in humans. *Exp Brain Res* 1994; 101: 159–64.
45. Runge CF, Shupert CL, Horak FB, et al. Ankle and hip postural strategies defined by joint torques. *Gait Posture* 1999; 10: 161–70.
46. Gollhofer A, Rapp W. Recovery of stretch reflex responses following mechanical stimulation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993; 66: 415–20.
47. Taube W, Leukel C, Gollhofer A. Influence of enhanced visual feedback on postural control and spinal reflex modulation during stance. *Exp Brain Res* 2008; 188: 353–61.
48. Llewellyn M, Yang JF, Prochazka A. Human H-reflexes are smaller in difficult beam walking than in normal treadmill walking. *Exp Brain Res* 1990; 83: 22–8.
49. Hoffman MA, Kocaja DM. The effects of vision and task complexity on Hoffman reflex gain. *Brain Res* 1995; 700: 303–7.
50. Katz R, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E. Changes in presynaptic inhibition of Ia fibres in man while standing. *Brain* 1988; 111: 417–37.
51. Meunier S, Pierrot-Deseilligny E. Cortical control of presynaptic inhibition of Ia afferents in humans. *Exp Brain Res* 1998; 119: 415–26.
52. Filloux FM. Neuropathophysiology of movement disorders in cerebral palsy. *J Child Neurol* 1996; 11 (Suppl 1): S5–S12.
53. Dontsova ZS, Shkivskaia LA. [Characteristics of presynaptic inhibition of monosynaptic spinal cord reflexes after removal of the anterior lobe of the cerebellum]. *Neurofiziolgiia* 1980; 12: 429–31.
54. Magnus R. Körperstellung. Springer, Berlin, 1924.
55. Sherrington C. Integrative action of the nervous system. 1st ed. Constable, London, 1906.
56. Luccarini P, Gahery Y, Pompeiano O. Injection of a cholinergic agonist in the dorsolateral pontine tegmentum of cats affects the posturokinetic responses to cortical stimulation. *Neurosci Lett* 1990; 114: 75–81.
57. Vinay L, Ben Mabrouk F, Brocard F, et al. Perinatal development of the motor systems involved in postural control. *Neural Plast* 2005; 12: 131–9.
58. Diener HC, Dichgans J. Pathophysiology of cerebellar ataxia. *Mov Disord* 1992; 7: 95–109.
59. Dietrichs E. Clinical manifestation of focal cerebellar disease as related to the organization of neural pathways. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 6–11.
60. Nashner LM. Adapting reflexes controlling the human posture. *Exp Brain Res* 1976; 26: 59–72.
61. Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum* 2007; 6: 79–86.
62. Bloem BR, Roos RA. Neurotoxicity of designer drugs and related compounds. In: De Wollf FA (ed). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 21: Intoxications of the nervous system, Part II. Elsevier, Amsterdam, 1995; 363–414.
63. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, et al. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19: 871–84.
64. Visser JE, Bloem BR. Role of the basal ganglia in balance control. *Neural Plast* 2005; 12: 161–74.
65. Bloem BR, Bhatia KP. Gait and balance in basal ganglia disorders. In: Bronstein A, Brandt T, Woollacott MH, et al (eds). *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait*. Arnold, London, 2004: 173–206.
66. Bloem BR, Valkenburg VV, Slabbekoorn M, et al. The multiple tasks test. Strategies in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2001; 137: 478–86.
67. Klockgether T, Borutta M, Rapp H, et al. A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995; 10: 460–5.
68. Zia S, Cody F, O'Boyle D. Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 218–28.
69. Jacobs JV, Horak FB. Cortical control of postural responses. *J Neural Transm* 2007; 114: 1339–48.
70. Sherrington CS. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol* 1910; 40: 28–121.
71. Beloozerova IN, Sirota MG, Orlovsky GN, et al. Activity of pyramidal tract neurons in the cat during postural corrections. *J Neurophysiol* 2005; 93: 1831–44.
72. Beloozerova IN, Sirota MG, Swadlow HA, et al. Activity of different classes of neurons of the motor cortex during postural corrections. *J Neurosci* 2003; 23: 7844–53.
73. Ouchi Y, Okada H, Yoshikawa E, et al. Brain activation during maintenance of standing postures in humans. *Brain* 1999; 122: 329–38.
74. Nielsen JB. How we walk: central control of muscle activity during human walking. *Neuroscientist* 2003; 9: 195–204.
75. Taube W, Schubert M, Gruber M, et al. Direct corticospinal pathways contribute to neuromuscular control of perturbed stance. *J Appl Physiol* 2006; 101: 420–9.
76. Petersen N, Christensen LO, Morita H, et al. Evidence that a transcortical pathway contributes to stretch reflexes in the tibialis anterior muscle in man. *J Physiol* 1998; 512: 267–76.
77. Earles DR, Kocaja DM, Shively CW. Environmental changes in soleus H-reflex excitability in young and elderly subjects. *Int J Neurosci* 2000; 105: 1–13.
78. Tokuno CD, Taube W, Cresswell AG. An enhanced level of motor cortical excitability during the control of human standing. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 195: 385–95.
79. Keller M, Pfusterschmid J, Buchecker M, et al. Improved postural control after slackline training is accompanied by reduced H-reflexes. *Scand J Med Sci Sports* 2012; 22: 471–7.
80. Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, et al. Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2309–18.
81. Solopova IA, Kazennikov OV, Deniskina NB, et al. Postural instability enhances motor responses to transcranial magnetic stimulation in humans. *Neurosci Lett* 2003; 337: 25–8.
82. Puttemans V, Wenderoth N, Swinnen SP. Changes in brain activation during the acquisition of a multifrequency bimanual coordination task: from the cognitive stage to advanced levels of automaticity. *J Neurosci* 2005; 25: 4270–8.
83. Hüfner K, Binetti C, Hamilton DA, et al. Structural and functional plasticity of the hippocampal formation in professional dancers and slackliners. *Hippocampus* 2011; 21: 855–65.
84. Childs JD, Cleland JA, Elliott JM, et al. Neck pain: Clinical practice guidelines linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther* 2008; 38: A1–A34.
85. Field S, Treleaven J, Jull G. Standing balance: a comparison between idiopathic and whiplash-induced neck pain. *Man Ther* 2008; 13: 183–91.
86. Treleaven J, Jull G, Lowchoy N. Standing balance in persistent whiplash: a comparison between subjects with and without dizziness. *J Rehabil Med* 2005; 37: 224–9.
87. Revel M, Andre-Deshays C, Minguet M. Cervicocephalic kinesthetic sensibility in patients with cervical pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 288–91.
88. Tjell C, Rosenhall U. Smooth pursuit neck torsion test: a specific test for cervical dizziness. *Am J Otol* 1998; 19: 76–81.
89. Jull G, Falla D, Treleaven J, et al. Re-training cervical joint position sense: the effect of two exercise regimes. *J Orthop Res* 2007; 25: 404–12.
90. Taimela S, Takala EP, Askof T, et al. Active treatment of chronic neck pain: a prospective randomized intervention. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 1021–7.
91. Røijezon U, Björklund M, Bergenheim M, et al. A novel method for neck coordination exercise – a pilot study on persons with chronic non-specific neck pain. *J Neuroeng Rehabil* 2008; 5: 36.
92. Revel M, Minguet M, Gregoy P, et al. Changes in cervicocephalic kinesthesia after a proprioceptive rehabilitation program in patients with neck pain: a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 895–9.
93. Beinert K, Taube W. The effect of balance training on cervical sensorimotor function and neck pain. *J Mot Behav* 2013; 45: 271–8.
94. Bruhn S, Kullmann N, Gollhofer A. Combinatory effects of high-intensity-strength training and sensorimotor training on muscle strength. *Int J Sports Med* 2006; 27: 401–6.
95. Hübscher M, Zech A, Pfeifer K, et al. Neuromuscular training for sports injury prevention: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 413–21.

96. Gruber M, Bruhn S, Gollhofer A. Specific adaptations of neuromuscular control and knee joint stiffness following sensorimotor training. *Int J Sports Med* 2006; 27: 636–41.

97. Thacker SB, Stroup DF, Branche CM, et al. The prevention of ankle sprains in sports – A systematic review of the literature. *Am J Sports Med* 1999; 27: 753–60.

98. Panics G, Tallay A, Pavlik A, et al. Effect of proprioception training on knee joint position sense in female team handball players. *Br J Sports Med* 2008; 42: 472–6.

99. Gauffin H, Tropp H, Odenrick P. Effect of ankle disk training on postural control in patients with functional instability of the ankle joint. *Int J Sports Med* 1988; 9: 141–4.

100. McGuire TA, Keene JS. The effect of a balance training program on the risk of ankle sprains in high school athletes. *Am J Sports Med* 2006; 34: 1103–11.

101. Holme E, Magnusson SP, Becher K, et al. The effect of supervised rehabilitation on strength, postural sway, position sense and re-injury risk after acute ankle ligament sprain. *Scand J Med Sci Sports* 1999; 9: 104–9.

102. Verhagen E, van der Beek A, Twisk J, et al. The effect of a proprioceptive balance board training program for the prevention of ankle sprains: a prospective controlled trial. *Am J Sports Med* 2004; 32: 1385–93.

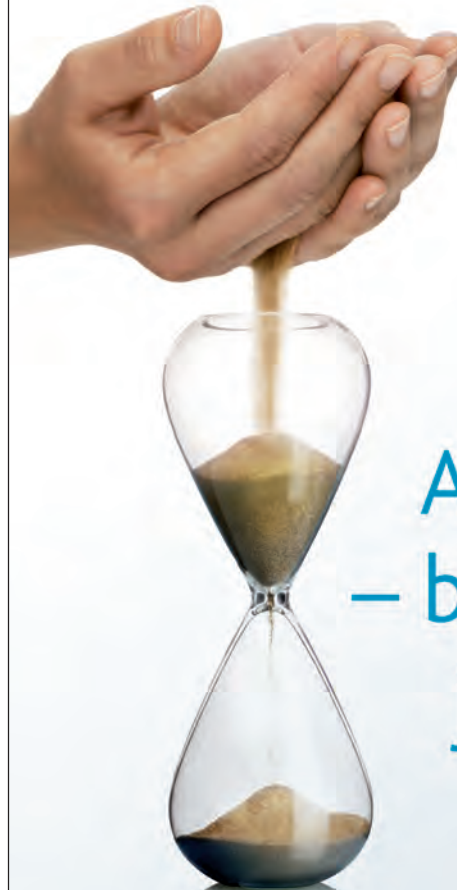
Prof. Dr. Wolfgang Taube

1997–2002 Studium an der Universität Freiburg (Deutschland), 1999 Studienjahr an der University of Sydney (Australien); 2003–2006 Promotion (Universität Freiburg); 2007–2009 Post-Doc am Universitätskrankenhaus Balgrist in Zürich (Schweiz), an der University of Queensland (Brisbane, Australien) und an der Universität Freiburg (Deutschland). Seit 2009 Leiter der Bewegungs- und Sportwissenschaft an der Universität Fribourg (Schweiz)



Schwerpunkte: Gleichgewicht und Gleichgewichtstraining, neuronale Kontrolle von Sprüngen und Sprungtraining, Einfluss von Feedback auf die motorische Kontrolle und das motorische Lernen, neuronale Anpassungen an Krafttraining, spinale Plastizität (z. B. nach Training oder Rückenmarksverletzungen).

Für Ihre Parkinson-Patienten ist die Zeit entscheidend.



Azilect®
– bewusst
jetzt!

Fachkurzinformation zum nebenstehenden Inserat und zum Beitrag auf Seite 92

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.** Stand: Jän 2012

Fachkurzinformation nebenstehend



1 x täglich
AZILECT®
rasagilin

Lumbales Facettensyndrom: Behandlung des zygoapophysealen Schmerzes zwischen Evidenz und Anekdote

C. Schneider, K. F. Kothbauer

Kurzfassung: Das lumbale Facettensyndrom ist als Ursache von Lumbago und ausstrahlenden Schmerzen langjährig bekannt. Diagnosestellung und Behandlung werden jedoch weiterhin kontrovers diskutiert. Bei Fehlen einer typischen klinischen Symptomkonstellation setzt die Diagnosestellung eine infiltrative Abklärung voraus. Diese geschieht im Idealfall bildgebend gesteuert ohne Steroidzusatz und sollte bei ausgeprägtem Placeboeffekt wiederholt werden, bevor permanentere Denervationsverfahren ins Auge gefasst werden. Letztere können mit guter Evidenz und Wirksamkeit in Form einer Radiofrequenz- oder Kryodenervation angeboten werden. Für die Durchführung intraartikulärer Injektionen existiert nur eine schwache Evidenz, die-

se werden aber in der Praxis dennoch routinemäßig angewendet.

Schlüsselwörter: Facettensyndrom, zygoapophysealer Schmerz, Facettenblockade, medial branch block, Radiofrequenzdenervation, Kryorhizotomie

Abstract: Lumbar Facet Joint Syndrome: Treatment of Zygoapophyseal Pain between Evidence and Anecdote. The lumbar facet syndrome as the cause of back and irradiating pains has been known for years. Nevertheless, diagnostic work-up and treatment are still subject to controversial discussion. In the ab-

sence of a typical combination of clinical symptoms, the diagnosis necessitates the performance of infiltrative tests. These infiltrations are ideally image-guided, without the addition of steroids, and should be repeated to minimize placebo effect before offering more permanent denervation techniques to the patient. The latter can be offered on sound evidence as radio- or cryodenervation. Only weak evidence exists for intraarticular injections, although this technique is routine in daily practice. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (2): 64–8.**

Key words: facet syndrome, zygoapophyseal pain, facet block, medial branch block, radiofrequency denervation, cryorhizotomy

■ Einleitung

Nach Erkältungskrankheiten sind Rückenschmerzen der zweithäufigste Grund für Arztkonsultationen in unseren Breiten und stellen eine große Bürde für unsere Gesellschaft und unser Gesundheitswesen dar [1]. Hippokrates wird das Zitat zugeschrieben: „Die Menschheit besteht aus 3 Gruppen: jene [Gruppe], die bereits Rückenschmerzen hatte, jene die Rückenschmerzen hat und jene, die noch Rückenschmerzen bekommen wird.“ Das verbesserte Verständnis von degenerativen Prozessen im Rahmen der Alterung des menschlichen Bewegungsapparates, in Kombination mit der Entwicklung einer Fülle von diagnostischen Möglichkeiten, hat zu einer breiten Palette von Behandlungsansätzen dieser Problematik geführt. Nun zeigt sich aber insbesondere in den wirbelsäulenchirurgisch tätigen Fächern, dass der Erfolg einer operativen Behandlung degenerativer Prozesse der Wirbelsäule in keiner Weise linear mit der Ausprägung der bilddiagnostisch dargestellten degenerativen Veränderungen zusammenhängt. Die Erfahrungen mit dem als eigene klinische Entität beschriebenen „failed back surgery syndrome“ (FBSS) zeigten rasch die Komplexität der Rückenschmerzproblematik und deren ebenso starke Korrelation zu sozialen, kulturellen und wirtschaftlichen Faktoren, wie zu pathoanatomischen Befunden [2, 3]. In diesem Zusammenhang richtungweisend ist die Studie von Jensen et al. aus dem Jahre 1994, welche in der bezüglich Lumbago beschwerdefreien Bevölkerung die MR-tomographisch nachweisbaren degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule untersucht hat und in einem signifi-

kanten Prozentsatz durchaus „bildgebend operationswürdige“ Befunde darstellen konnte [4].

Das Facettensyndrom ist dahingehend exemplarisch für dieses diagnostische und therapeutische Dilemma bei degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen, dass ein pathologischer bildgebender Befund nicht unbedingt eine Kausalität zu einem Schmerzsyndrom herstellt und dass auch schwer degenerative Facettengelenke klinisch asymptomatisch sein können. Die Degeneration der Intervertebralgelenke beim Menschen ist lange bekannt. Goldthwait hat 1911 erstmalig die Facettengelenke als mögliche Quelle von Rückenschmerzen genannt [5]. Unter dem noch heute gängigen Überbegriff „Facettensyndrom“ beschrieb Ghormley 1933 als erster die Kombination klinischer Symptome ausgelöst durch die Gelenkdegeneration der Wirbelsäule [6]. Mooney und Robertson legten schließlich 1976 die experimentelle Basis für die Infiltration der Facettengelenke mit Lokalanästhetika, die Facettenblockade [7]. Bis zum heutigen Tag wird diskutiert, ob das Facettensyndrom lediglich als Symptom im Rahmen von degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen zu werten ist oder ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt [8]. Ebenso kontrovers diskutiert sind die Techniken der diagnostischen und therapeutischen Interventionen an den Facettengelenken. Die folgenden Ausführungen sollen einen kurzen Überblick über die anatomischen Grundlagen, die diagnostischen Probleme und die vorliegende Evidenz bei der Behandlung des Facettensyndroms geben.

■ Anatomische und biomechanische Grundlagen

Die Facettengelenke dienen der Artikulation zweier Wirbel gegeneinander im dorsalen Anteil der Wirbelsäule. Sie erlauben eine gewisse Beweglichkeit im jeweiligen Segment, sind aber ebenso bedeutsam in deren Einschränkung, insbeson-

Eingelangt am 16. April 2012; angenommen am 15. Mai 2012; Pre-Publishing Online am 19. Juni 2012

Aus der Neurochirurgischen Klinik, Kantonsspital Luzern, Schweiz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Christian Schneider, Neurochirurgische Klinik, Kantonsspital Luzern, CH-6000 Luzern 16; E-Mail: christian.schneider@luks.ch



Abbildung 1: Myelographie-CT (axiales Knochenfenster): Typische degenerative Facettengelenksarthrose mit Sagittalstellung der Gelenke, Gelenksinkongruenz, spondylophytären Anbau und konsekutiver Spinalkanalstenose.

dere hinsichtlich Translation und Rotation [9]. Die Gelenksflächen der Facettengelenke werden von den Procc. articulares der jeweils benachbarten Wirbel gebildet. Sie sind innerhalb der vielfältig mobilen Struktur der Wirbelsäule die einzigen „echten Gelenke“, d. h. sie umfassen knorpelige Gelenksflächen und eine Gelenkkapsel mit Synovia [9]. Der degenerative Prozess schreitet an den einzelnen Wirbelsäulenabschnitten unterschiedlich schnell voran, am schnellsten im Bereich der mobileren Abschnitte lumbal und zervikal, wobei im klinischen Alltag die lumbale Facettensymptomatik zahlenmäßig überwiegt und nur diese hier abgehandelt werden soll. Die biomechanisch hohe Belastung insbesondere der unteren Lumbalregion stellt dabei die Segmente L3/L4, L4/L5 und L5/S1 in den Vordergrund [9].

Den Ablauf der lumbalen Segmentdegeneration stellt man sich kaskadenartig vor: Die osteochondrotische Degeneration eines Segments beginnt mit der Dehydratation des Nucleus pulposus und führt durch Höhenminderung und eine veränderte – unphysiologische – Biomechanik zu einer Zunahme der Last auf die dorsalen Wirbelsäulenelemente mit den Facettengelenken. Die bei der Geburt eher koronar gestellten Gelenke können im Laufe des Lebens eine zunehmende Sagittalstellung erfahren, was eine mögliche anatomische Grundlage für degenerative Gelenksveränderungen bildet, zumal eine solche Sagittalstellung die Entstehung einer degenerativen Spondylolisthese begünstigen soll [10].

Bildgebend imponiert in der Computertomographie einerseits die aus der Degeneration resultierende Inkongruenz der Gelenksflächen, andererseits aber auch die „gelenksstabilisierende Gegenmaßnahme“ des Körpers mit Anbau von Spon-

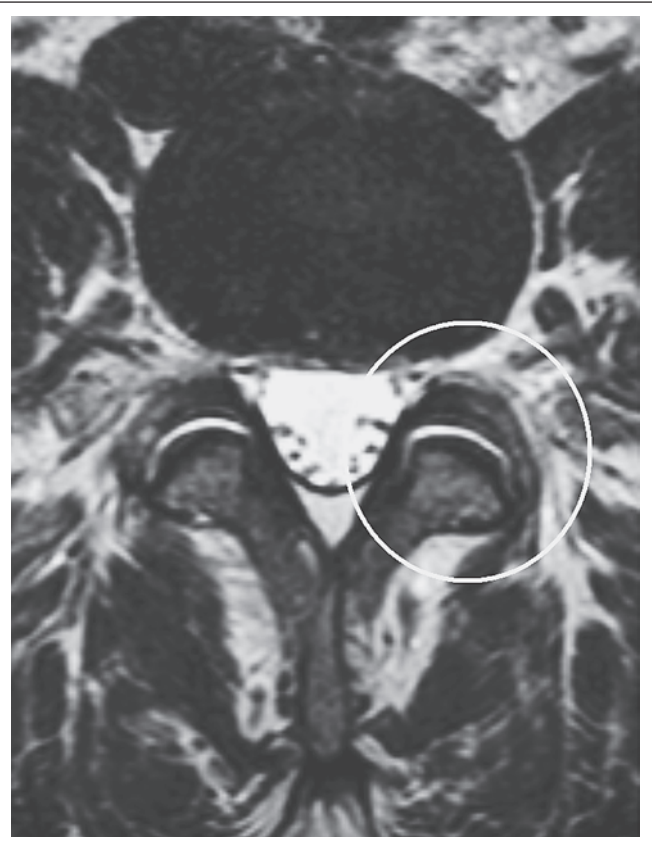


Abbildung 2: Magnetresonanztomographie (axiale T2-Gewichtung): Typische Gelenkshyperintensität bei mutmaßlichem Gelenkerguss eines degenerativ aktiven Facettengelenks am Beginn der degenerativen Kaskade.

dylophyten und Hypertrophie der Facettengelenke (Abb. 1). Letztere bietet die anatomische Voraussetzung für die degenerative Stenosierung des Spinalkanals [10].

In der Magnetresonanztomographie ist gelegentlich eine T2-Hyperintensität im Gelenkspalt degenerativ aktiver Facettengelenke sichtbar, welche einer sterilen Synovitis mit entsprechender Flüssigkeitsproduktion zugeschrieben wird (Abb. 2) [9].

Die sensible Innervation der Facettengelenke geschieht über die medialen Äste des Ramus dorsalis der jeweiligen Nervenwurzel (Abb. 3). Entscheidend für therapeutische Interventionen ist der Umstand, dass jedes Facettengelenk einen Ast aus dem darüber- und darunterliegenden Spinalnerv erhält, die Analgesie eines Gelenks (eine direkte Gelenksinfiltration ausgenommen) daher nur über eine Intervention an 2 anatomisch auseinanderliegenden Punkten erreicht werden kann. Im englischen Sprachraum wird die Blockade der sensiblen Versorgung eines Facettengelenkes (d. h. der medialen Äste des Ramus dorsalis) daher als „medial branch block“ (MBB) bezeichnet, ein Begriff, welcher auch Eingang in den deutschen Sprachgebrauch gefunden hat.

■ Klinische Präsentation des Facettensyndroms

Die Diskussion, ob das Facettensyndrom als eigenständige Erkrankung oder als Symptom im Rahmen degenerativer Wirbelsäulenerkrankungen zu werten ist, erscheint den Auto-

ren arbiträr. Allerdings existiert keine Beschwerdekombination, welche ein Facettensyndrom klinisch eindeutig nachweist, d. h. die Diagnose setzt eine infiltrative Abklärung voraus [8]. Es existieren aber klinische Hinweise, welche zur Indikation einer solchen invasiven Abklärung herangezogen werden können. Ghormley als Namensgeber des Facettensyndroms schreibt 1933: „*Particularly those patients who complain of sudden onset of pain low in the back, brought on by some activity, often trifling in its severity but usually involving a twisting or rotary strain of the lumbosacral region, are, in all probability, usually victims of the ‘facet syndrome’.*“ [6]”

Klinisch ist die Schmerzpräsentation beim Facettensyndrom einem mechanischen, axial betonten Schmerz entsprechend. Der Schmerzbeginn wird von den Betroffenen oft als akut beschrieben, zum Beispiel im Rahmen von Verhebetraumata, „unglücklichen Bewegungen“ oder Kontusionen der lumbalen Wirbelsäule. Die Beschwerden werden also primär lumbal angegeben, zeigen typischerweise eine Belastungsverstärkung, eine lokale Druckdolenz der betroffenen Facettengelenke und eine Zunahme bei statischer Belastung dieser Gelenke z. B. in Reklination oder Lateroflexion [11]. Im klinischen Alltag differenzialdiagnostisch herausfordernd sind allerdings häufig beschriebene Ausstrahlungen in die Beine, typischerweise entlang des dorsalen Oberschenkels bis in die Kniekehle, uni- oder bilateral. Diese typische Schmerzausbreitung wurde von Inman und Saunders beschrieben und ist in Abbildung 4 in einer Adaptation von Bärlocher et al. dargestellt [11]. Diese Ausstrahlung wird ätiologisch und neurophysiologisch einem weitergeleiteten Schmerz („referred pain“) zugeordnet, d. h. dem spinalen Überspringen des ursprünglichen Schmerzfokus auf spinal benachbarte Innervationsareale [12]. Evidenterweise macht dies im klinischen Alltag die Abgrenzung zur dermatombezogenen radikulären Ausstrahlung notwendig, was im Einzelfall oft nicht einfach ist, gerade wenn in einem degenerierten Wirbelsäulensegment eine Diskopathie und eine Facettenarthrose

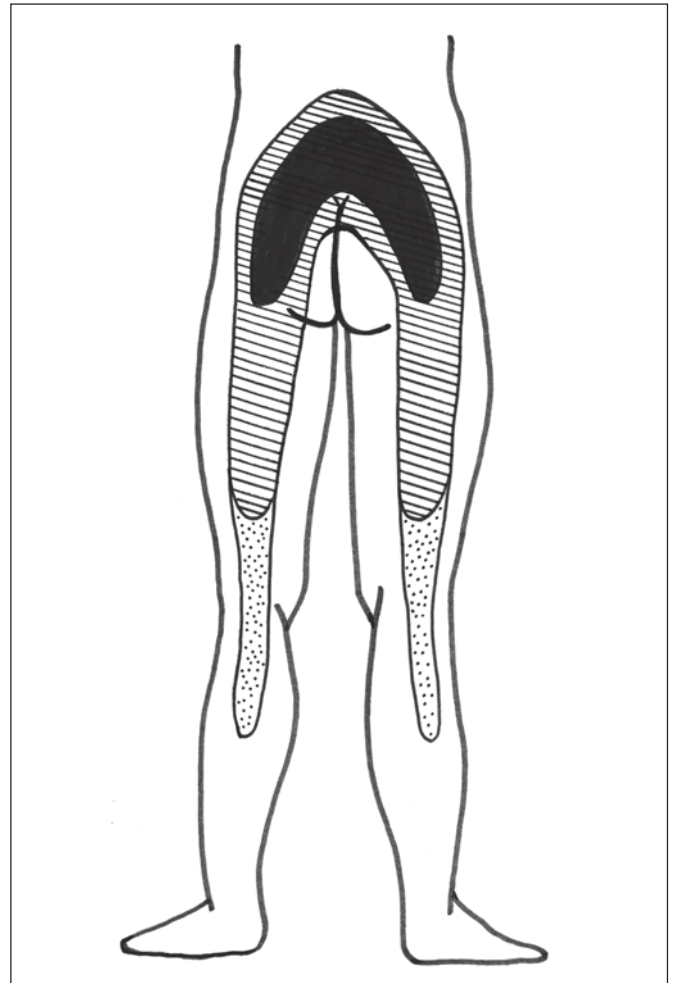


Abbildung 4: Typische „pseudoradikuläre“ Schmerzausbreitung beim Facettensyndrom. Schwarz: primäres Schmerzareal, schraffiert: häufige Lokalisation der Schmerzausstrahlung, gepunktet: seltene Lokalisation der Schmerzausstrahlung. Nach [11].

kombiniert auftreten, was eher Regel als Ausnahme ist. Dieses nicht zu einem Dermatome passende Ausbreitungsmuster des Schmerzes beim Facettensyndrom hat denn auch den Begriff „pseudoradikulär“ geprägt.

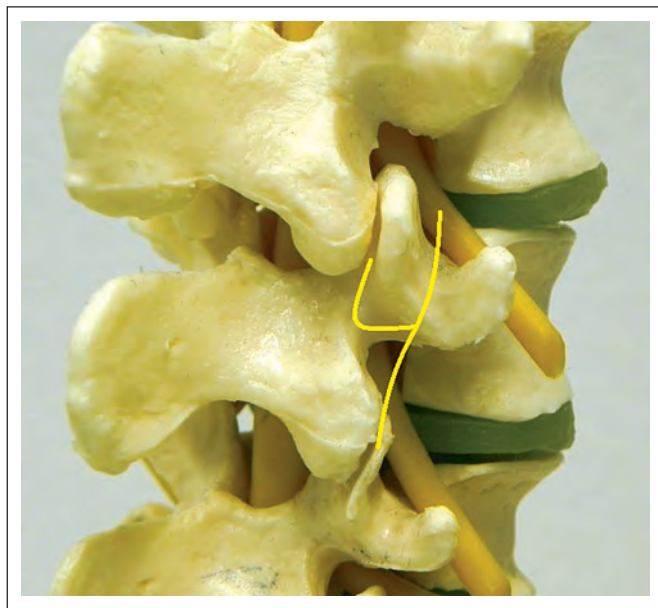


Abbildung 3: Auf die Facettengelenke zentrierte Fotografie eines Wirbelsäulenmodells mit schematischer Darstellung der sensiblen Facetteninnervation über die medialen Äste des Ramus dorsalis.

■ Infiltrationstechniken, Indikationen und Placebowirkung

In der klinischen Praxis werden zweierlei Techniken durchgeführt: die Blockade beider medialen Äste des Ramus dorsalis („medial branch block“) des behandelten Facettengelenks oder aber die direkte intraartikuläre Injektion. Als Lokalanästhetikum findet häufig ein für einige Stunden wirksamer Natriumkanalblocker Verwendung, z. B. Bupivacain. Das Lokalanästhetikum wird direkt appliziert oder aber in therapeutischer Intention mit einem Kortikoid in Kristallsuspension gemischt. Die anatomisch korrekte Applikation kann entweder in biplanarer Fluoroskopie (eventuell unter Beimischung eines Jodkontrastmittels) oder aber computertomographisch verifiziert werden. Für eine intraartikuläre Injektion sollte das zu applizierende Volumen 1–2 ml nicht überschreiten, da es ansonsten zu einer Ruptur der Gelenkkapsel kommen kann. Diese Volumenbeschränkung gilt auch für den „medial branch block“, um eine Diffusion des Lokalanästhetikums an das benachbarte Facettengelenk zu vermeiden. Ebenfalls wird von einer Analgosedation bei der Durchfüh-

Tabelle 1: Qualität der Evidenz. Adaptiert nach United States Preventive Services Task Force (USPSTF) [15].

Level	Definition
I	Evidenz aus multiplen, sauber durchgeführten Studien zur diagnostischen Genauigkeit.
II-1	Evidenz aus mindestens einer sauber durchgeführten Studie suffizienter Größe zur diagnostischen Genauigkeit.
II-2	Evidenz aus mindestens einer kleinen, sauber durchgeführten Studie zur diagnostischen Genauigkeit.
II-3	Evidenz aus unsicheren diagnostischen Studien
III	Expertenmeinungen, deskriptive Studien, Fallberichte

nung abgeraten, um eine Schmerzreduktion durch systemisch wirksame Analgetika auszuschließen [13].

Die Wirksamkeit einer Intervention wird idealerweise durch den Patienten mithilfe der üblichen „Visual Analogue Scale“ (VAS) von 0–10 protokolliert. Dabei sollten postinterventionell insbesondere Aktivitäten durchgeführt werden, welche üblicherweise zu einer Schmerzverstärkung führen.

Bezüglich der Evidenz jedweder Intervention an den Facettengelenken bestehen einige ernüchternde Tatsachen. *De facto* ist schon das Setting einer bildgebend gesteuerten lumbalen Injektion bei Patienten mit Lumbago derart effektiv, dass eigentlich auf die Applikation einer Wirksubstanz verzichtet werden kann. Verschiedene Studien, welche die Wirkung von Placebo und Wirksubstanz vergleichen, kommen zu dem Ergebnis, dass bei einer einmaligen Injektion kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schmerzreduktion zur Darstellung kommt. Sogar eine „Sham“-Injektion ohne Applikation irgendeiner Substanz führt zu einer tendenziellen Schmerzreduktion [8]. Dies wirft zu Recht die Frage nach der klinischen Relevanz dieser Interventionen auf. In einer großen systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2009 haben Datta et al. die Evidenzlevel (Tab. 1) der verschiedenen Interventionen zusammengetragen [14, 15]. Für die diagnostische Facettenblockade („medial branch block“) besteht eine Level-I- oder -II-1-Evidenz, vorausgesetzt, diese Blockade wird zur Erhöhung der diagnostischen Aussage mindestens 1× wiederholt. Für therapeutische Facettenblockaden mit Zusatz von Steroiden oder anderen Wirksubstanzen wird eine Level-II-1- oder -II-2-Evidenz angegeben, sofern eine saubere diagnostische Abklärung vorausgegangen ist. Für eine Radiofrequenz-Neurotomie (vgl. Abschnitt „Längerfristige Denervationstechniken“) besteht eine Level-II-2- oder -II-3-Evidenz und für intraartikuläre Injektionen schließlich eine Level-III-Evidenz [14].

Gemäß den obigen Ausführungen haben somit hauptsächlich diagnostische Verfahren (welche wiederholt werden) ihren evidenzbasierten Platz. Dies entspricht bei der Nabelschau der im Feld der degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen Tätigen allerdings nicht der alltäglichen klinischen Praxis. Wünschenswert wären placebokontrollierte diagnostische Facettengelenksabklärungen, was aus ethischen Gesichtspunkten lediglich im Rahmen von Studien mit entsprechender Patienteneinwilligung möglich ist. Im klinischen Alltag kann man sich mit der Wahl zweier Lokalanästhetika mit verschiedenen langer Wirkdauer behelfen und sich eventuell ein bezüglich der Wirkdauer doppelblindes Vorgehen vorstellen. Die gute Wirksamkeit der technisch deutlich einfacheren und schneller durchgeführten intraartikulären Injektion macht

diese aber in der Praxis zu einer attraktiven – und leider auch lukrativen – Alternative zu den evidenzgestützten wiederholten „medial branch blocks“.

Die Indikationen zu Facettengelenksinterventionen (nach Sicht der Autoren) sind im Abschnitt „Relevanz für die Praxis“ zusammengefasst. Bei einer signifikanten Schmerzreduktion in wiederholten diagnostischen Facettenblockaden kann dem Patienten trotz der ausgeführten Einwände mit gutem Gewissen eine längerfristige Denervationstechnik empfohlen werden.

■ Längerfristige Denervationstechniken

Chirurgische Interventionen zur alleinigen Facettendeneration sind versucht worden, sind aber weitgehend verlassen, nachdem sich Denervation mit dem Skalpell, Facettenprothesen, transartikuläre Verschraubungen und Gelenkresektionen für diese Pathologie nicht nachhaltig bewährt haben [11]. Anekdotisch ist von spinal-chirurgisch tätigen Kollegen die „offene Gelegenheitsdenervation“ von Facettengelenken bei spinalen Eingriffen aus anderer Indikation zu erfahren, z. B. mit dem Monopolarmesser.

Die Palette der therapeutischen Möglichkeiten für eine länger anhaltende Facettendeneration umfasst im Wesentlichen 3 Optionen:

1. Der Versuch, die Wirkung der medikamentösen Blockade mit Steroiden (oder anderen Wirksubstanzen) zu verlängern, dies meist bei intraartikulärer Applikation mit der oben beschriebenen wackeligen Evidenz.
2. Die Radiofrequenzablation, welche seit einigen Jahren etabliert ist.
3. Die Kryorhizotomie als dritte und neueste Möglichkeit.

Die Radiofrequenzablation wurde erstmalig 1975 von Shealy beschrieben und basierte initial auf dem thermischen Effekt einer unter Radiofrequenz stehenden Nadelelektrode [16]. Da diese Methode eine thermische Läsion am Nerv setzt, ist sie mit dem Auftreten von Deafferenzierungsschmerzen behaftet. Dies hat zur Weiterentwicklung der Methode – zur gepulsten Radiofrequenzablation – geführt, bei welcher mit gleichem klinischem Effekt keine wesentliche Geweberwärmung und Nekrose geschieht [17]. Gemäß der Übersichtsarbeit von Datta et al. kann diese Methode mit einem Evidenzlevel von II-2 durchaus angeboten werden [14].

Bärlocher et al. beschrieben 2003 ihre Erfahrungen mit der Durchführung einer therapeutischen Facettendeneration mittels Kälte. Dieses Verfahren hat den großen Vorteil, dass das Risiko einer Schädigung des Spinalnervs deutlich kleiner

zu sein scheint. Die Autoren geben eine 1-Jahres-Erfolgsrate von 46 % (nach spinalem Eingriff) bis 85 % (ohne vorausgegangenen Eingriff) an [11]. Der Erfolg dieser Technik wurde seither durch 2 weitere Studien gestützt [18, 19]. Angesichts der niedrigen Komplikationsrate ist die Kryorhizotomie sicherlich als valide Alternative zur Radiofrequenzdenervation zu betrachten.

Zusammenfassung

Die Diagnose und Behandlung des lumbalen Facettensyndroms stellt einige Anforderungen an den Kliniker. Zum einen existiert keine Symptomkombination, welche die Diagnose klinisch ermöglicht (diese muss durch infiltrative Maßnahmen gesichert werden), zum anderen besteht ein ausgeprägter Placeboeffekt jeglicher bildgebend gestützter Intervention, sodass eine doppelblinde Durchführung wünschenswert wäre, in der Praxis aber aus ethischen und praktischen Gründen kaum durchgeführt wird.

Eine gute Evidenz besteht für wiederholte diagnostische Blockaden der medialen Äste der Rami dorsales des Spinalnervs, welche ein Facettengelenk sensibel versorgen, den „medial branch block“. Dieser liefert bei reproduzierter sauberer Durchführung wertvolle diagnostische Hinweise in der Abklärung des Schmerzfokus und kann die Basis zur Indikation von längerfristigen Denervationsverfahren legen. Letztere können hauptsächlich in Form einer Kryo- oder Radiofrequenzdenervierung mit recht solider Evidenzlage angeboten werden. Therapeutische Infiltrationen mit Zusatz von Steroiden zur Wirkungsverlängerung stehen bezüglich ihrer Evidenz auf wackeligen Beinen, genauso wie intraartikuläre Injektionen *per se*.

Relevanz für die Praxis

- Ein Facettensyndrom äußert sich durch prädominante Lumbalgien, welche oft akut auftreten, belastungsverstärkt sind und nicht dermatomal in einem pseudoradikulären Muster uni- oder bilateral ausstrahlen.
- Die Differenzierung von einem radikulären Reizsyndrom durch eine Nervenwurzelkompression ist essenziell, aber nicht immer leicht.
- Bildgebend imponieren hypertrophe, inkongruente und sagittal gestellte Facettengelenke, gegebenenfalls mit Gelenkserguss. Eine pathologische Bildgebung hat an sich aber keine klinische Relevanz.
- Die Diagnose kann nicht klinisch/radiologisch gestellt werden, sondern setzt eine infiltrative Abklärung voraus. Diese muss aufgrund der prominenten Placebowirkung spinaler Infiltrationen zur Erhöhung der diagnostischen Aussage ein- oder mehrmals wiederholt werden.

Indikationen für diagnostische Facettenblockaden

- Eingrenzung der Höhe eines vermuteten arthrogenen Schmerzfokus. Bei entsprechender Klinik zur Indikationsstellung einer permanenteren Denervation.
- Abgrenzung von anderen, infrage kommenden Schmerzfoci (Diskopathie, Bandscheibenvorfall, Spinalkanalstenose etc.).

- Sichern „negativer Facettengelenke“ vor geplanter lumbaler Bandscheibenarthroplastie.

Indikationen für therapeutische Facettenblockaden

- Kaum Indikationen für ein intraartikuläres Vorgehen, eventuell Überbrückung einer akuten Schmerzexazerbation (Patientenkomfort).
- Therapeutische „medial branch blocks“ durch Zusatz von Steroiden oder anderen Wirksubstanzen denkbar, idealerweise aber mittels längerfristigen Denervationstechniken (Radiofrequenz- oder Kryodenervation).

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Papageorgiou AC, Croft PR, Ferry S, et al. Estimating the prevalence of low back pain in the general population. Evidence from the South Manchester Back Pain Survey. *Spine* 1995; 20: 1889–94.
2. Frymoyer JW, Rosen JC, Clements J, et al. Psychologic factors in low-back-pain disability. *Clin Orthop Relat Res* 1985; 195: 178–84.
3. Frymoyer JW, Pope MH, Clements JH, et al. Risk factors in low-back pain. An epidemiological survey. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65: 213–8.
4. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 1994; 331: 69–73.
5. Goldthwait JE. The lumbosacral articulation: an explanation of many cases of "lumbago", "sciatica" and paraplegia. *Boston Med Surg J* 1911; 164: 365–72.
6. Gormley R. Low back pain, with special reference to the articular facets, with presentation of an operative procedure. *JAMA* 1933; 101: 1773–7.
7. Mooney V, Robertson J. The facet syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 1976; 115: 149–56.
8. Schutz U, Cakir B, Dreinhofer K, et al. Diagnostic value of lumbar facet joint injection: a prospective triple cross-over study. *PLoS one* 2011; 6: e27991.
9. Börm W, Meyer F. *Spinale Neurochirurgie: Operatives Management von Wirbelsäulenerkrankungen*. 1. Aufl. Schattauer, Stuttgart, 2009.
10. Yong-Hing K, Kirkaldy-Willis WH. The pathophysiology of degenerative disease of the lumbar spine. *Orthop Clin North Am* 1983; 14: 491–504.
11. Bärlocher CB, Krauss JK, Seiler RW. Kryorhizotomie: an alternative technique for lumbar medial branch rhizotomy in lumbar facet syndrome. *J Neurosurg* 2003; 98 (Suppl): 14–20.
12. Inman VT, Saunders JB. Referred pain from skeletal structures. *J Nerv Ment Dis* 1944; 99: 660–7.
13. Destouet JM, Gilula LA, Murphy WA, et al. Lumbar facet joint injection: indication, technique, clinical correlation, and preliminary results. *Radiology* 1982; 145: 321–5.
14. Datta S, Lee M, Falco FJ, et al. Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions. *Pain Physician* 2009; 12: 437–60.
15. Berg AO, Allan JD. Introducing the third US Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2001; 20: 3–4.
16. Shealy CN. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. Treatment for chronic back pain and sciatica. *J Neurosurg* 1975; 43: 448–51.
17. Munglani R. The longer term effect of pulsed radiofrequency for neuropathic pain. *Pain* 1999; 80: 437–9.
18. Andres RH, Graupner T, Bärlocher CB, et al. Laser-guided lumbar medial branch kryorhizotomie. *J Neurosurg Spine* 2010; 13: 341–5.
19. Staender M, Maerz U, Tonn JC, et al. Computerized tomography-guided kryorhizotomie in 76 patients with lumbar facet joint syndrome. *J Neurosurg Spine* 2005; 3: 444–9.

Dr. med. Christian Schneider

Geboren 1977. Studium der Medizin in Basel, 2003 Promotion, 2011 Facharzttitel FMH Neurochirurgie, seit 2010 Oberarzt an der Klinik für Neurochirurgie und interdisziplinäre Wirbelsäulenchirurgie des Kantons-spitals Luzern.

Spezielles Interesse an degenerativ spinaler, kranial onkologischer und pädiatrischer Neurochirurgie.



Gruppenpsychotherapie bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter

A. Philipsen

Kurzfassung: Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter stellt einen Risikofaktor für komorbide psychische Störungen und negative psychosoziale Konsequenzen dar. Die bisher evaluierten Psychotherapiekonzepte zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter basieren auf verhaltenstherapeutischen Ansätzen und zeigen positive Effekte. Sowohl kognitiv- als auch dialektisch-behaviorale Therapieansätze wurden angewendet. Ziel der verschiedenen Konzepte ist einerseits der Umgang der Betroffenen mit der Kernsymptomatik der Erkrankung, andererseits aber auch mit assoziierten bzw. Rest- und Folgeproblemen (z. B. Komorbiditäten, Selbstwert- und interaktionelle Probleme). Von den bisher evaluierten Konzepten profitierten sowohl Patienten ohne Medikation als auch jene, die nach einer ADHS-spezifischen medikamentösen Behandlung noch Restsymptome aufwiesen hinsichtlich der Schwere der ADHS-Symptomatik sowie der Ausprägung anderer assoziierter Symptome (z. B. Depressivität, Angst). Es existieren auch erste Hinweise darauf, dass eine Kombinationsbehandlung aus Medikation und Psychotherapie

einer alleinigen Medikation überlegen sein kann. Bei Gruppenkonzepten wird von den Teilnehmern die dabei mögliche gegenseitige Unterstützung als besonders hilfreich erlebt.

Im Folgenden werden die bisher vorliegenden Studienergebnisse untersuchter Gruppentherapieansätze für Erwachsene mit ADHS zusammengefasst sowie der Ablauf und Inhalt eines eigenen evaluierten Gruppenkonzepts exemplarisch vorgestellt.

Schlüsselwörter: Psychotherapie, Gruppentherapie, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, ADHS, Erwachsenenalter

Abstract: Group Psychotherapy in Adult ADHD Patients. ADHD is a serious risk factor for co-occurring psychiatric disorders and negative psychosocial consequences in adulthood. Previous trials on psychotherapeutic concepts for adult ADHD were based on behavioral (cognitive behavioral and dialectical-behavioral) psychotherapeutic approaches and showed significant effects. Targets of psychotherapeutic inter-

ventions are coping with the core symptoms, associated problems, comorbidities, but also probable consequences like low self-esteem and interpersonal problems. Improvements of ADHD symptomatology and associated symptoms (eg, depression, anxiety) have been reported after psychotherapeutic treatment. There is preliminary evidence for a significantly greater benefit from a combination of medication and psychotherapy. The group setting *per se* and support by other participants are regarded as strongly helpful.

This manuscript provides an overview of the treatment approaches and of selected empirical studies on the effectiveness of psychotherapy in adults with ADHD. Following this, a validated and manualized treatment concept will be described as an exemplary approach. Finally, the specific requirements of psychotherapy for ADHD in adults and of further research will be discussed. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (2): 69–75.**

Key words: psychotherapy, group therapy, ADHD, adults

■ Einleitung

Aus der Diagnose einer ADHS im Erwachsenenalter muss sich nicht zwangsläufig eine Behandlungsnotwendigkeit ableiten. Die deutschsprachigen Leitlinien [1] empfehlen eine Behandlung dann, wenn bei der sicheren klinischen Diagnose einer ADHS entweder starke Beeinträchtigungen in mindestens einem Lebensbereich oder leichte Beeinträchtigungen in mindestens 2 Lebensbereichen bestehen, und wenn diese Beeinträchtigungen durch ADHS verursacht sind. Stehen komorbide Störungen (z. B. Depression, Sucht) im Vordergrund, sollten diese zuerst behandelt werden (z. B. antidepressive Medikation, Entzug, Entwöhnung). Nach Behandlung der komorbiden Störung sollte das Ausmaß der Beeinträchtigung durch ADHS erneut beurteilt werden.

Da im Erwachsenenalter oft nicht die Kernsymptome der ADHS, sondern vielmehr die psychosozialen Folgen wie Arbeitsplatzverlust und Beziehungsabbrüche oder komorbide Störungen, wie Depression, Angststörungen und (nicht-) stoffgebundene Süchte, im Vordergrund stehen [2], wird nach

den Leitlinien eine Kombinationsbehandlung aus Medikation und Psychotherapie empfohlen [1, 3]. Einige Erwachsene mit ADHS wünschen zudem keine medikamentöse Behandlung oder suchen nach Behandlungsmöglichkeiten, die über eine alleinige Medikation hinausgehen. Im Kindesalter sind neben der medikamentösen Behandlung psychotherapeutische Interventionen integraler Bestandteil einer leitliniengerechten Behandlung und werden, wie die Medikation auch, individuell auf die Bedürfnisse der Betroffenen abgestimmt.

■ Entwicklung störungsorientierter Psychotherapiekonzepte

In früheren Übersichtsarbeiten zur Psychotherapie bei ADHS im Erwachsenenalter wurden verschiedene psychotherapeutische Interventionen empfohlen, die Behandlungsprogramme waren jedoch nicht standardisiert und veröffentlichte kontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit der Konzepte lagen bis Ende der 1990er-Jahre nicht vor [4]. Diese meist verhaltenstherapeutisch geprägten allgemeinen Empfehlungen beinhalteten vor allem psychoedukative Elemente, die Unterstützung der Patienten in ihrem Alltag durch Organisationshilfen und die Erhöhung der sozialen Kompetenzen. Dabei gab es auch erste Hinweise auf einen möglichen positiven Effekt von Gruppentherapien und Selbsthilfegruppen. Einige Autoren empfahlen, Partner und Angehörige in die Therapie einzubeziehen. Auch für Erwachsene mit ADHS und komorbider Sucht wurden ADHS-orientierte psychotherapeutische Strategien vorgeschlagen [5], jedoch bisher nicht evaluiert.

Eingelangt am 16. Februar 2011; angenommen nach Revision am 14. Oktober 2011; Pre-Publishing Online am 13. Dezember 2011

Aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Alexandra Philipsen, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, D-79104 Freiburg, Hauptstraße 5; E-Mail: alexandra.philipsen@uniklinik-freiburg.de

In den vergangenen 10 Jahren ist die Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen bei Erwachsenen mit ADHS zunehmend Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen geworden. Dabei wurden bisher nur verhaltenstherapeutisch orientierte Konzepte überprüft.

■ Evaluierte Psychotherapiekonzepte (Tab. 1)

1999 wurden erste Ergebnisse eines störungsorientierten Psychoedukationskonzepts vorgelegt [6]. Das 4-wöchige Gruppenprogramm beinhaltet Informationen zur Symptomatik der ADHS sowie Organisationshilfen. Nach der Teilnahme ließ sich eine subjektive Verbesserung der ADHS-Symptomatik nachweisen, aber es zeigte sich auch eine negative Auswirkung auf das Selbstwertgefühl. Eine Erklärung könnte in der alleinigen Problemaktualisierung bei fehlender Ressourcenaktivierung und Vermittlung von Fertigkeiten liegen. In folgenden Psychoedukationskonzepten wurden daher auch konkrete Fertigkeiten zum Umgang mit der Symptomatik integriert und der zeitliche Rahmen wurde auf 10 Sitzungen ausgedehnt [7].

Seit 2002 veröffentlichte prospektive Untersuchungen zeigten positive Effekte von kognitiv- und dialektisch-behavioralen Gruppen- und Einzeltherapieansätzen [8–18]. Die Patienten profitierten dabei sowohl hinsichtlich der Schwere der ADHS als auch hinsichtlich häufig assoziierter Symptome wie Depression, Angst, Selbstwertproblematik oder Umgang mit Ärger. Weiterhin wurden bisher ein Selbsthilfeprogramm [19], ein Achtsamkeitsmeditationskonzept in der Gruppe [20] und ein metakognitives Gruppentraining [14, 21] evaluiert. Die meisten dieser Ansätze sind modular aufgebaut und richten sich auf verschiedene Problembereiche. In der Regel folgen einem psychoedukativen Anfangsteil Module u. a. zu den Bereichen Selbstbeobachtung, Aufmerksamkeit, Emotionsregulation, dysfunktionale Kognitionen, Zeitmanagement und Organisation. Im Folgenden werden die evaluierten Gruppentherapieprogramme näher vorgestellt.

■ Gruppentherapieprogramme

Interessanterweise liegen für Erwachsene mit ADHS inzwischen mehr evaluierte Gruppentherapieprogramme als Einzeltherapiekonzepte vor. Alle untersuchten Gruppenprogramme sind sehr strukturiert und zeigten positive Effekte. Die Evaluationen durch die Teilnehmer ergaben einen subjektiv sehr hohen Nutzen durch den in der Gruppe ermöglichten gegenseitigen Austausch [8, 10, 21, 22].

■ Kognitiv-behaviorale Therapie (KBT)

In vielen Fällen verläuft bei von ADHS betroffenen Menschen die Lerngeschichte ungünstig. Die vorhandenen Einschränkungen im Bereich der Aufmerksamkeitsleistung und Konzentration sowie ein oftmals durch die Hyperaktivität und Impulsivität, aber auch durch die Ablenkbarkeit beeinträchtigtes Interaktionsverhalten im Kindesalter führen nicht selten zu Ablehnung der Betroffenen durch die Peer Group [23, 24] und wichtige Bezugspersonen. Wiederholt erlebte negative Rückmeldungen begünstigen die Herausbildung von dys-

funktionalen Verhaltensweisen, Grundüberzeugungen und Annahmen vor allem über die eigene Person, aber auch über andere Menschen. Dadurch kann ein Teufelskreis von Gedanken und Gefühlen entstehen, der die Motivation der Betroffenen beeinträchtigt und viele Betroffene bleiben hinter ihren Möglichkeiten zurück. Dysfunktionale Kognitionen meist aus dem Bereich des Versagens (z. B. „eigentlich kann ich es, aber ich bin zu faul“, „ich werde es wie immer sowieso nicht schaffen“), führen nicht selten zu Depressivität, Ängsten und massiver Unzufriedenheit oder auch Schuldgefühlen. Oft verstärken derartige Denkmuster noch die zugrunde liegende ADHS-Symptomatik.

Das Ziel kognitiv-behavioraler Verfahren bei ADHS im Erwachsenenalter ist die Identifikation und Modifikation dysfunktionaler Kognitionen und Verhaltensweisen sowie die Vermittlung eines Bewusstseins über die vorliegenden Anfälligkeitsfaktoren. In Verhaltensexperimenten und mithilfe von alternativen Problemlösestrategien werden in klassischer Weise neue Verhaltensweisen aufgebaut. Die negative Sicht der Zukunft wird gezielt korrigiert, um Hoffnungslosigkeit zu vermindern und Motivation aufzubauen.

Neben offenen [11, 25, 26] und kontrollierten [12] Studien zur Wirksamkeit kognitiv-behavioraler Einzeltherapieansätze wurde inzwischen auch KBT in der Gruppe systematisch untersucht [8, 15–17].

Kognitiv-behaviorale Gruppentherapieprogramme

In enger Anlehnung an das Einzeltherapiekonzept von Safren entwarf die Arbeitsgruppe um Bramham am Maudsley Hospital in London ein kurzes kognitiv-behaviorales Gruppentherapiekonzept [27], das in einer Studie mit 61 stabil pharmakologisch eingestellten Teilnehmern im Vergleich zu alleiniger Fortführung der Medikation evaluiert wurde [8]. Die psychotherapeutische Behandlung bestand aus 6 Workshops an 3 „Therapietagen“ (1 Tag/Monat), die für Gruppen von etwa 10–15 Klienten ausgelegt waren. Nach der Behandlung zeigten sich in der Interventionsgruppe signifikante Verbesserungen im Bereich Wissen über ADHS, Selbstwert und Selbstwirksamkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Beide Gruppen zeigten Verbesserungen der Symptome Ängstlichkeit und Depression. Analog zu anderen Untersuchungen [10, 22] wurde von den Gruppenteilnehmern der gegenseitige Erfahrungsaustausch als sehr hilfreich eingeschätzt. Die Inhalte des Programms sind inzwischen als Arbeitsbuch in englischer und deutscher Sprache für die Anwendung im Einzelsetting erhältlich [28, 29].

Auch in Finnland wurde unlängst der Effekt einer solchen kognitiv-behavioralen Gruppentherapie über 10 wöchentliche Sitzungen in einer offenen und einer kleinen kontrollierten Studie (n = 29) untersucht [16, 17, 30]. Interessanterweise wurde KBT mit einem neuropsychologischen Computertaining (CT) für die exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis sowie mit einer Kontrollgruppe verglichen. Im Vergleich zum reinen CT zeigte sich die kognitiv-behaviorale Gruppentherapie als tendenziell besser im Hinblick auf die Reduktion der ADHS-Symptome (gemessen mit der Brown-Skala [31]) und häufig assoziierten ADHS-Symp-

Tabelle 1: Evaluierte Gruppentherapiekonzepte für Erwachsene mit ADHS

Autoren	Verfahren	Design	n	Med.	Dauer/Anzahl Sitzungen	Angabe zur ADHS-Diagnose	n mit komorbider Störung	Outcome-Kriterien	Effektstärke	Stärken (+) und Schwächen (-)
Wiggins et al., 1999 [6]	Psychoedukation	Kontrolliert (Warteliste)	17	?	4 wöchentliche Sitzungen	?	?	Wiggins Adult ADHD Checklist*	1,6 Subskala Desorganisation	+ Strukturiert – Messinstrument nicht validiert – Keine Angabe zu Diagnostik und komorbiden Störungen
Bramham et al., 2008 [8]	KBT	Kontrolliert (Warteliste mit Medikation)	61	59	3 Monate, 3 1-tägige Workshops mit je 2 Sitzungen	Fraglich Valide	?	Akzeptanz, Selbstwert und -wirksamkeit, HADS	Keine Aussage möglich	+ Innovatives Konzept mit Workshoptagen – Keine Angabe, welche FG zur ADHS-Dx angewendet wurden – Keine Aussage zur Wirksamkeit
Hesslinger et al., 2002 [9]	DBT-basiert	Kontrolliert (Warteliste)	15	3	13 wöchentliche Sitzungen	Valide	7	ADHS-CL, BDI, SCL-16, VAS, Akzeptanz Neuropsychologische Testung (u. a. Stroop-Test, Digit Span Test, d2)	Keine Aussage möglich	+ Innovatives Konzept – Kontrollgruppe nicht evaluiert (n = 7), da 4/7 Drop-out
Philipsen et al., 2007 [10]	DBT-basiert	Offen, multizentrisch	72	48	13 wöchentliche Sitzungen	Valide	59	ADHS-CL, BDI, SCL-16, VAS, Akzeptanz, Anwendbarkeit	0,91	+ Multizentrisch + Große Fallzahl – Nicht kontrolliert
Solanto et al., 2008 [14]	Metakognitives Training	Offen	38	26	8 oder 12 wöchentliche Sitzungen	Valide	Mindestens 22 (unklare Angabe)	CAARS-SL (Subskala Unaufmerksamkeit), BADDS, Reduktion	Signifikante Reduktion der Unaufmerksamkeit (0,6)	+/- Fokussierung auf wenige Bereiche (Zeitmanagement und Organisation)
Stevenson et al., 2002 [15]	KBT + individuelles Coaching	Randomisiert, kontrolliert	43	23	8 wöchentliche Sitzungen	Valide	?	ADHS-CL, STAXI, Selbstwertskala (Davidson & Lang), Organisationsfähigkeiten, Katamnese nach 2 und 12 Monaten	1,4	+ Individuelles Telefoncoaching + Katamnese
Virta et al., 2008 [16]	KBT	Offen	29	19	10–11 wöchentliche Sitzungen	Valide	9	ADHS-CL, BADDS, SCL-90, BDI	Keine signifikante Reduktion im ADHS-CL	+ Erhebung der Symptomatik 3 Monate vor und zu Beginn der Therapie
Virta et al., 2010 [17] Salakari et al., 2010 [30]	KBT vs. Computertaining vs. Kontrollen	Randomisiert, kontrolliert + Follow-up	29	17	10 wöchentliche KBT-Sitzungen, 20 CT-Sitzungen	Valide	14	BADDS, ASRS, SCL-90, BDI, Q-LES-Q, CGI, neuropsychologische Testung (u. a. CPT, Stroop-Test)	CBT vs. CT: 0,15 CBT vs. Kontrolle: 0,29	+ Katamnese + Kontrolle zu CT – Zu kleine Fallzahl – KBT-Konzept wenig innovativ
Zylowska et al., 2008 [20]	Achtsamkeit	Offen	32	19	8 wöchentliche Sitzungen	Valide	28	ADHS-CL, BDI, BAI, neuropsychologische Testung (u. a. Stroop-Test, Digit Span-Test)	0,80	+ Adaptation von MBSR auf ADHS + Neuropsychologische Testung – Unkontrolliert

Fortsetzung ►

Tabelle 1 (Fortsetzung): Evaluierte Gruppentherapiekonzepte für Erwachsene mit ADHS

Autoren	Verfahren	Design	n	Med.	Dauer/Anzahl Sitzungen	Angabe zur ADHS-Diagnose	n mit komorbider Störung	Outcome-Kriterien	Effektstärke	Stärken (+) und Schwächen (-)
Solanto et al., 2010 [21]	Metakognitives Training vs. supportive Gruppe	Randomisiert, kontrolliert	88	49	12 wöchentliche Sitzungen	Valide	Mindestens 47 (unklare Angabe)	ADHD-CL (Unaufmerksamkeit), CAARS-S (Subskala Unaufmerksamkeit), BADDS, BDI, Selbstwert, CAARS-O	1,57	+ Vergleich zu Diskussionsgruppe + Kontrolle von Kompetenz und Adhärenz + Analyse von Moderatoren und Mediatoren + Transnationale Anwendung des DBT-basierten Konzeptes + Vergleich zu Diskussionsgruppe
Hirvikoski et al., 2011 [22]	DBT-basiert	Randomisiert, kontrolliert vs. Diskussionsgruppe	51	35	14 wöchentliche Sitzungen	Valide	37	ADHD-CL, BDI, BAI, subjektiver Stress, Schlaf, Sheehan-Behinderungsskala	0,57	

Angabe der Effektstärke bezieht sich auf das erstgenannte primäre Outcome-Kriterium.

? = keine Angabe im Manuskript; ADHS-CL: ADHS-Checkliste; BADDS: Brown Attention Deficit Disorder Scale – Adult Version; BDI: Beck Depressions-Inventar; BAI: Beck Angst-Inventar; CAARS-S: Conners Adult Rating Scale (Selbsteinschätzung); CAARS-O: Conners Adult Rating Scale (Fremdeinschätzung); CT: Computertaining; DBT: dialektisch-behaviorale Therapie; Dx: Diagnostik; FG: Fragebogen; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KBT: kognitiv-behaviorale Therapie; MBSR: Mindfulness-based Stress Reduction; „ON TOP“: On Time Management, Organization and Planning Scale; SCL-16: 16 ADHS-relevante Fragen des SCL-90-R (Symptom-Checkliste); STAXI: State-Trait Anger Expression Inventory; VAS: Visuelle Analogskala; valide Dx: valide Diagnostik (validierte Fragebögen und klinisches Interview)

tomen (gemessen mit der SCL-16 [9]). Aufgrund der geringen Fallzahl und anderer konfundierender Variablen (10 Sitzungen KBT vs. 20 Sitzungen CT) ist die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse allerdings eingeschränkt.

■ Kognitives „Remediationsprogramm“

Von einer australischen Arbeitsgruppe um Stevenson wurde bereits 2002 ein symptomorientiertes, 8-wöchiges manualisiertes Gruppentherapieprogramm basierend auf den Prinzipien der KBT und des Coachings vorgelegt, das insbesondere auf die Verbesserung der Organisationsfähigkeiten, den Umgang mit Impulsivität und Ärger sowie die Erhöhung des Selbstwertgefühls abzielte [15]. Als Ansprechpartner zwischen den strukturierten Sitzungen wurden Studenten oder von den Patienten ausgewählte unterstützende Personen eingesetzt, die im Rahmen eines Telefonkontaktes zwischen den Sitzungen Fragen zu Hausaufgaben mit den Patienten klären konnten.

In einer randomisierten kontrollierten Studie mit insgesamt 43 Teilnehmern, von denen ca. 50 % stabil pharmakologisch eingestellt waren, wurde die Wirksamkeit des Programms untersucht. Unmittelbar nach Beendigung des Programms zeigte sich bei den 22 Patienten, die am Gruppenprogramm teilgenommen hatten, im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung aller untersuchten Symptome (Schwere der ADHS, Organisationsfähigkeiten, Selbstwert, Ausmaß von und Umgang mit Ärger). Die Verbesserungen in den Bereichen Schwere der ADHS, Organisationsfähigkeiten und Selbstwert waren auch im Langzeitverlauf nach 2 und 12 Monaten stabil.

■ Metakognitives Training

Neben den klassischen kognitiv-behavioralen Therapieelementen beinhaltet das 2008 vorgelegte und 2010 evaluierte metakognitive Gruppentraining die Zielsetzung, die exekutiven Funktionen und das Selbstmanagement zu verbessern und damit funktionalere Verhaltensweisen aufbauen und automatisieren zu können [14, 21]. Dabei wird besonders viel Wert auf das Zeitmanagement und die Alltagsstrukturierung gelegt. In einer offenen Anwendungsbeobachtung an 38 größtenteils bereits medizierten Teilnehmern konnten nach der Teilnahme an dem 8- bzw. 12-wöchigen Konzept signifikante Verbesserungen nach Selbsteinschätzung in den Bereichen Unaufmerksamkeit, Motivation, Zeitmanagement und Alltagsorganisation gezeigt werden. Im Bereich Hyperaktivität/Impulsivität fanden sich keine Veränderungen [14].

Daraufhin wurde die Wirksamkeit des metakognitiven Gruppenkonzepts in einer kontrollierten Studie mit einer rein supportiven Gruppentherapie verglichen (n = 88) [21]. Die untersuchte Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Frauen (71 % metakognitive Gruppe, 61 % Kontrollgruppe) mit vorrangig unaufmerksamem Subtyp (69 % metakognitive Gruppe, 65 % Kontrollgruppe) und vergleichsweise hohem IQ (IQ 119 metakognitive Gruppe, IQ 114 Kontrollgruppe).

Die Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass ein strukturiertes Gruppenprogramm wie das metakognitive Training einer rein

supportiven Gruppe in der Reduktion der ADHS und assoziierter Symptome (Zeitmanagement, Selbstwert, Depressivität) signifikant überlegen ist [21] und die Gruppensituation alleine nicht für einen besseren Umgang mit der ADHS-Symptomatik ausreicht.

■ Das Freiburger Konzept: Ein strukturiertes Gruppenfertigkeitenprogramm auf dialektisch-behavioraler Grundlage

Das seit Ende der 1990er-Jahre in Freiburg entwickelte Gruppentherapieprogramm verbindet Psychoedukation mit kognitiv-behavioralen Interventionen und basiert aufgrund überlappender klinischer Symptomatik der adulten ADHS und der Borderline-Persönlichkeitsstörung [32, 33] auf Elementen der dialektisch-behavioralen Therapie (DBT) [34]. In einer Pilotstudie [9] sowie einer offenen Multicenter-Studie mit 72 Teilnehmern [10] ließen sich positive Effekte auf die ADHS-Symptomatik und das Allgemeinbefinden sowie eine gute Anwendbarkeit des Gruppenprogramms im klinischen Alltag nachweisen. Inzwischen wurden die Wirksamkeit und Akzeptanz des Programms im Vergleich zu einer unstrukturierten Diskussionsgruppe von Kollegen aus Schweden untersucht (n = 51) [22]. Interessanterweise fand das Gruppensetting *per se* in beiden Gruppen hohe Akzeptanz und alle Teilnehmer fühlten sich am Ende der Behandlung ungeachtet der Zuteilung insgesamt besser. Einen signifikanten positiven Einfluss auf das Ausmaß der ADHS-Symptomatik hatte jedoch nur das strukturierte DBT-basierte Gruppenkonzept.

Als wesentliches Ziel dieser DBT-basierten Gruppentherapie wurde formuliert, „ADHS zu kontrollieren, statt von ADHS kontrolliert zu werden“. Für die Durchführung der Gruppentherapie können verschiedene Module (Stressregulation, Kontrolle der Impulsivität, Emotionsregulation, Verhaltensanalysen, Komorbiditäten u. a.) und entsprechende schriftliche Arbeitsmaterialien ausgewählt werden, die in einem Arbeitsbuch veröffentlicht wurden [35, 36]. Das Vorgehen ist strukturiert und umfasst mindestens 13 wöchentliche Sitzungen von je 2 Stunden Dauer für 6–10 Teilnehmer. Schriftliche Hausaufgaben und kontinuierliche Achtsamkeitsübungen sind wesentliche Bestandteile der Behandlung. Anhand der Haltung der DBT, die Wert auf eine dialektische Balance zwischen Akzeptanz und Veränderung legt und Techniken zum Validieren und Commitment-Strategien beinhaltet, gelingt es, die fragile Motivation der Gruppenteilnehmer zur Veränderung immer wieder neu zu verstärken. Ziel ist es, nach Abschluss der Behandlung die Gruppe als Selbsthilfegruppe in das Eigenmanagement überzuführen und – wenn von den Teilnehmern gewünscht und möglich – punktuell weitere Information und/oder Unterstützung anzubieten.

■ Achtsamkeitsmeditationskonzept

Die Annahme, dass Achtsamkeit bei der Behandlung von ADHS hilfreich zu sein scheint, konnte eindrücklich anhand einer offenen Anwendungsbeobachtung zu einem 8-wöchigen Achtsamkeitsmeditationkurs nach Jon Kabat-Zinn unterstützt werden [20]. Sowohl Jugendliche als auch Erwachsene mit ADHS profitierten hinsichtlich der Schwere der ADHS, Depressivität und Impulskontrolle von den 2,5-stündigen Sit-

zungen und regelmäßiger täglicher Praxis. Interessanterweise fanden sich auch neuropsychologisch Verbesserungen der Aufmerksamkeitskontrolle. Kontrollierte Studien fehlen jedoch bislang.

■ Inhalt und Ablauf einer Gruppentherapie am Beispiel des DBT-basierten Freiburger Gruppenkonzepts

Bei der Durchführung der Gruppe ist es sinnvoll, die einzelnen Gruppensitzungen in 2 Abschnitte zu gliedern. Im ersten Abschnitt erfolgt nach einer kurzen Achtsamkeitsübung (2–5 Min.) und Klärung aktueller Anliegen die Besprechung der Hausaufgaben. Im zweiten Abschnitt der Sitzung werden dann wiederum nach einer kurzen Achtsamkeitsübung die jeweils neuen Inhalte vermittelt. Etwa nach der Hälfte der Zeit empfiehlt sich eine 15–20-minütige Pause. Die Teilnehmer sollen bei Bedarf darauf hingewiesen werden, in der Pause Strategien anzuwenden (z. B. Achtsamkeitsübungen), die die Konzentrationsfähigkeit wiederherstellen. In den Sitzungen bearbeitete Inhalte sollten auch in Form schriftlicher Materialien verfügbar sein, um eine Nachbereitung zu ermöglichen. Es ist hilfreich, wenn 2 Therapeuten für die Durchführung der Gruppe zur Verfügung stehen, um die dialektische Balance sowohl in Haltung als auch Wahl der Strategien herstellen und halten zu können. Die Gruppen sind grundsätzlich aber auch mit einem Therapeuten durchführbar. In Tabelle 2 sind die Inhalte der einzelnen Sitzungen dargestellt.

■ Welche Psychotherapiekonzepte sind bei adulter ADHS nicht wirksam?

Bisher wurden nur verhaltenstherapeutische und achtsamkeitsbasierte Konzepte bei ADHS im Erwachsenenalter wissenschaftlich untersucht. Inwieweit Konzepte anderer Therapieschulen von Nutzen sind, kann gegenwärtig nicht suffizient beantwortet werden. Unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage und der eigenen klinischen Erfahrung lässt sich festhalten, dass ein strukturiertes, störungsorientiertes therapeutisches Vorgehen mit klaren Zielen und transparenten Therapieinhalten bei erwachsenen Patienten mit ADHS in Studien wirksam und im klinischen Alltag sinnvoll ist.

■ Ausblick

Das Freiburger Konzept wird gegenwärtig mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) seit 2007 an 7 Universitätskliniken in einer ersten randomisierten, kontrollierten doppelblinden Multicenter-Studie im Vergleich zu „clinical management“ jeweils in Kombination mit Methylphenidat oder Placebo weiter untersucht. Es wurden inzwischen 433 Patienten eingeschlossen. Entsprechend Tabelle 2 finden in den ersten 12 Wochen wöchentliche, in den verbleibenden 9 Monaten zur Erhaltungstherapie 4-wöchentliche 2-stündige Gruppensitzungen statt. Bei der Planung der monatlichen Sitzungen wurden die Ergebnisse der Vorläuferstudien berücksichtigt, in denen die Teilnehmer die Inhalte Achtsamkeit, Verhaltensanalyse und Emotionsregulation als besonders hilfreich für die Verbesserung ihres Befindens eingeschätzt hatten [10]. Begleitend sind 3 Einzelpsychotherapiesitzungen möglich. Die Studie wird voraus-

Tabelle 2: Inhalt und Ablauf der Sitzungen im Freiburger Konzept

12-wöchige intensive Therapiephase

1. Vorstellung, Vereinbarungen, Klärung
Vorstellung der Teilnehmer, Terminabsprachen, Schweigepflicht, Entschuldigung bei Fehlterminen, Nüchternheit als Voraussetzung zur Teilnahme, Symptomatik und Diagnostik bei ADHS, Allgemeine Zieldefinition: „ADHS zu kontrollieren, statt von ADHS kontrolliert zu werden.“
2. Neurobiologie, Achtsamkeit I
Information über Neurobiologie bei ADHS. Einführung: Zen-buddhistisches Achtsamkeitstraining nach M. Linehan:
– 3 „Was-Fertigkeiten“: Wahrnehmen, Beschreiben und Teilnehmen
– 3 „Wie-Fertigkeiten“: Nicht wertend, fokussiert und effektiv
3. Achtsamkeit II
Achtsamkeitsübungen trainieren und in den Alltag integrieren lernen.
4. Chaos und Kontrolle
Definition: „Chaos ist, wenn ADHS mich kontrolliert. Kontrolle ist, wenn ich ADHS kontrolliere.“ Zeitplanung, Organisationsplanung.
5. Verhaltensanalyse I
Konzept: „Problemverhalten ist Verhalten, das ich ändern will“; Teilnehmer erlernen Verhaltensanalysen: Beschreibung des Problemverhaltens im Detail, typische Situationen, vorausgehende Bedingungen, kurz- und langfristige Konsequenzen, alternative Problemlösestrategien, vorbeugende Maßnahmen, Wiedergutmachung.
6. Verhaltensanalyse II
Ziel: Verhaltensanalysen in Eigenregie durchführen.
7. Gefühlsregulation
Einführung in Theorie der Gefühle.
Übungen zur Emotionswahrnehmung und -regulation, häufigstes Problem bei ADHS: Kontrolle von Wut und Ärger.
8. Depression, Medikamente bei ADHS
Depression als häufige Komorbidität bei ADHS, Information über Symptome und Behandlungsmöglichkeiten bei Depression, Information über medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten bei ADHS, Wirkungen und Nebenwirkungen, Erfahrungsaustausch.
9. Impulskontrolle
Verhaltensanalysen bezüglich Impulskontrollstörungen, kurz- und langfristige Konsequenzen von Impulsivität, typische Situationen, zielorientiertes Verhalten erlernen, „was macht die Zündschnur länger?“
10. Stressmanagement
Zusammenhang von desorganisiertem Verhalten mit subjektivem Erleben von Stress, „Jonglieren mit zu vielen Bällen gleichzeitig“, Stress-Leistungs-Kurve, ressourcenorientiertes Stressmanagement, Sport.
11. Sucht
Süchtiges Verhalten als häufige Komorbidität bei ADHS/Substanzen (Sex, Sport, Internet, Hochrisikoverhalten etc.), kurz- und langfristige Konsequenzen, Indikationen für Alternativverhalten bzw. „Entzug oder Entwöhnung“?
12. Beziehungen, Selbstachtung
Folgen von ADHS für Biographie, Beziehungen und Selbstvertrauen, Vorteile durch ADHS gegenüber Menschen ohne ADHS.
13. Rückmeldung
Rückmeldung, Ausblick, Weiterbehandlung, Netzwerke, Überführung in eine Selbsthilfegruppe.

Ggf. 9-monatige Erhaltungstherapie

Weitere Sitzungen (13–22)

Vierwöchentliche Erhaltungstherapie über die Dauer von weiteren 9 Monaten mit den obligaten Inhalten: Achtsamkeit, „Chaos und Kontrolle“, Verhaltensanalyse, Stressmanagement sowie weitere, individuell festzulegende Inhalte der vorangegangenen Sitzungen

Sitzung 22: siehe Sitzung 13

sichtlich im August 2011 abgeschlossen sein und dann Aussagen zur Wirksamkeit eines Gruppenprogramms im Vergleich zu Medikation und deren Kombination sowie Prädiktoren der Therapieresponse erlauben und damit einen Beitrag zur differenziellen Indikationsstellung bei ADHS im Erwachsenenalter leisten.

■ Relevanz für die Praxis

Alle bisher wissenschaftlich evaluierten Gruppentherapieansätze erbrachten signifikante Verbesserungen hinsichtlich der ADHS- und anderer häufig assoziierter Symptome (z. B. Depressivität, Selbstwert). In der täglichen Praxis scheint ein Gruppenkonzept für Erwachsene mit ADHS gut anwendbar und wirksam zu sein. Begleitend sollte bei Bedarf die Möglichkeit zu Einzeltherapie- und/oder Angehörigengesprächen gegeben sein. Patienten, bei denen die Teilnahme an einer Gruppe gegenwärtig nicht möglich oder ungünstig erscheint (z. B. schwere soziale Phobie, schwere komorbide Persönlichkeitsstörung), sollten aus klinischer Sicht im Rahmen eines kognitiv-behavioralen Einzelsettings behandelt werden, bei dem die inhaltlichen Schwerpunkte individuell an die Bedürfnisse und komorbiden Störungen angepasst werden können. Zu bearbeitende Themen und Copingstrategien können aus den Gruppenprogrammen übernommen werden und sich an verfügbare Manuale anlehnen.

■ Interessenkonflikt

Reisesponsoring durch Eli Lilly und Janssen-Cilag; Vortrags-honorare von Eli Lilly, Medice, Janssen-Cilag und Novartis; Beratertätigkeit für Janssen-Cilag, Eli Lilly, Medice, Novartis und Shire; Prüfarztstätigkeit im Rahmen klinischer Studien für Janssen-Cilag, Eli Lilly, Medice und Novartis.

Autorin von Büchern oder Buchbeiträgen (Verlage: Dansk Psykologisk Forlag, Elsevier, Hogrefe, Karger, Schattauer, Springer und Thieme). Dozententätigkeit an mehreren verhaltenstherapeutischen Ausbildungsinstituten.

Literatur:

1. Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C. ADHD in adulthood – guidelines based on expert consensus with DGPPN support. *Nervenarzt* 2003; 74: 939–46.
2. Rösler M, Philipsen A. ADHS im Erwachsenenalter. In: Voderholzer U, Hohagen F (Hrsg). *Therapie psychischer Erkrankungen – State of the Art*. Urban & Fischer, München, 2010; 325–39.
3. National Collaborating Centre for Mental Health. *Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Full Guideline. Clinical Guideline 72*. NICE, 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG72>
4. Bemporad JR. Aspects of psychotherapy with adults with attention deficit disorder. In: Wasserstein J, Wolf LE, LeFevre FF (eds). *Adult Attention Deficit Disorder – Brain Mechanisms And Life Outcomes*. The New York Academy of Sciences, New York, 2001; 302–9.
5. Aviram RB, Rhum M, Levin FR. Psychotherapy of adults with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and psychoactive substance use disorder. *J Psychother Pract Res* 2001; 10: 179–86.
6. Wiggins D, Singh K, Getz HG, et al. Effects of a brief group intervention for adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Ment Health Couns* 1999; 21: 82–92.
7. D'Amelio R, Retz W, Philipsen A, et al. Psychoedukation und Coaching ADHS im Erwachsenenalter. *Manual zur Leitung von Patienten- und Angehörigengruppen*. Urban & Fischer, München, 2008.
8. Bramham J, Young S, Bickerdike A, et al. Evaluation of group cognitive behavioral therapy for adults with ADHD. *J Atten Disord* 2008; 12: 434–41.
9. Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Nyberg E, et al. Psychotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in adults – a pilot study using a structured skills training program. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 177–84.
10. Philipsen A, Richter H, Peters J, et al. Structured group psychotherapy in adults with attention deficit hyperactivity disorder: results of an open multicenter study. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195: 1013–9.
11. Rostain AL, Ramsay JR. A combined treatment approach for adults with ADHD – results of an open study of 43 patients. *J Atten Disord* 2006; 10: 150–9.

12. Safren SA, Otto MW, Sprich S, et al. Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behav Res Ther* 2005; 43: 831–42.

13. Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, et al. Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 875–80.

14. Solanto MV, Marks DJ, Mitchell KJ, et al. Development of a new psychosocial treatment for adult ADHD. *J Atten Disord* 2008; 11: 728–36.

15. Stevenson CS, Whitmont S, Bornholt L, et al. A cognitive remediation programme for adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 610–6.

16. Virta M, Vedenpää A, Grönroos N, et al. Adults with ADHD benefit from cognitive-behaviorally oriented group rehabilitation: a study of 29 participants. *J Atten Disord* 2008; 12: 218–26.

17. Virta M, Salakari A, Anttila M, et al. Short cognitive behavioural therapy and cognitive training for adults with ADHD – a randomized controlled pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 443–53.

18. Weiss M, Hechtman L. A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 611–9.

19. Stevenson CS, Stevenson RJ, Whitmont S. A self-directed psychosocial intervention with minimal therapist contact for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Psychother* 2003; 10: 93–101.

20. Zylowska L, Ackerman DL, Yang MH, et al. Mindfulness meditation training in adults and adolescents with ADHD: a feasibility study. *J Atten Disord* 2008; 11: 737–46.

21. Solanto MV, Marks DJ, Wasserstein J, et al. Efficacy of meta-cognitive therapy of adult ADHD. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 958–68.

22. Hirvikoski T, Waaler E, Alfredsson J, et al. Reduced ADHD symptoms in adults with ADHD after structured skills training group: results from a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2011; 49: 175–85.

23. Canu WH, Newman ML, Morrow TL, et al. Social appraisal of adult ADHD: stigma and influences of the beholder's big five personality traits. *J Atten Disord* 2008; 11: 700–10.

24. Nijmeijer JS, Minderaa RB, Buitelaar JK, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. *Clin Psychol Rev* 2008; 28: 692–708.

25. Wilens TE, McDermott SP, Biederman J, et al. Cognitive therapy in the treatment of adults with ADHD: A systematic chart review of 26 cases. *J Cogn Psychother* 1999; 13: 215–26.

26. McDermott SP. Cognitive therapy in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. In: Brown T (ed). *Attention Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents, and Adults*. American Psychiatric Press, Washington, DC, 2000; 569–606.

27. Young S, Bramham J. *ADHD in adults: A psychological guide to practice*. Wiley, Chichester, 2007.

28. Safren SA, Perlman CA, Sprich S, et al. *Mastering your adult ADHD. A cognitive-behavioral treatment program*. Oxford University Press, New York, 2005.

29. Safren SA, Perlman CA, Sprich S, et al. KVT der ADHS des Erwachsenenalters. Deutsche Bearbeitung von E. Sobanski, M. Schumacher-Stien und B. Alm. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin, 2009.

30. Salakari A, Virta M, Grönroos N, et al. Cognitive-behaviorally-oriented group rehabilitation of adults with ADHD: results of a 6-month follow-up. *J Atten Disord* 2010; 13: 516–23.

31. Brown TE. *Brown Attention-Deficit Disorder Scales for Adolescents and Adults*. Manual. The Psychological Corporation, San Antonio, 1996.

32. Philipsen A. Differential diagnosis and comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and borderline personality disorder (BPD) in adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: i42–i46.

33. Philipsen A, Feige B, Hesslinger B, et al. Borderline typical symptoms in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2009; 1: 11–8.

34. Linehan MM. *Dialectical behavior therapy for treatment of borderline personality disorder: implications for the treatment of substance abuse*. NIDA Res Monogr 1993; 137: 201–16.

35. Hesslinger B, Philipsen A, Richter H. *Psychotherapie der ADHS im Erwachsenenalter*. Ein Arbeitsbuch. Hogrefe-Verlag, Göttingen, 2004.

36. Hesslinger B, Philipsen A, Richter H. *Psychotherapi für vuxna med ADHD – en arbetsbok*. Swedish version by Hirvikoski T, Pihlgren C, Waaler E, Larsson M, Alfredsson J. Hogrefe-Verlag, Stockholm, 2010.

PD Dr. med. Alexandra Philipsen

Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie, Supervisorin für Verhaltenstherapie und Dialektisch-Behaviorale Therapie (DBBT), Dozentin an mehreren Ausbildungsinstituten für Verhaltenstherapie. 2006–2010 Lehrbeauftragte für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie. Fachgutachterin und Prüferin. Geschäftsführende Oberärztin der Abteilung für Psychiatrie und Psychiatrie des Universitätsklinikums Freiburg, Oberärztin der Station für Borderline-Störungen und Krisenintervention sowie der ADHS-Ambulanz, Leiterin der AG Borderline und AG ADHS im Erwachsenenalter.



Forschungsschwerpunkte: Entwicklung und Evaluation neuer Psychotherapieverfahren („Freiburger Konzept“ bei ADHS im Erwachsenenalter, BMBF-gefördert, 01GV0606, 01GV0605), Neurobiologie der Emotionsregulation und Impulskontrolle am Beispiel der Borderline-Störung und ADHS im Erwachsenenalter, klinisch-pharmakologische Studien (z. B. Wirksamkeit von Oxytocin zur Verbesserung der sozialen Kognition), epidemiologische Untersuchungen und Komorbiditätsforschung.

Quetialan® XR

1x täglich schnell zur Zieldosis



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



**Bis zu
-76%
Einsparung**
im Vergleich zum
Erstanbieter¹

GEROT LANNACH

Ihr österreichischer Partner in
der Psychiatrie und Neurologie
Fachkurzinformation siehe Seite 82

■ Structural Brain Changes in Migraine

Palm-Meinders IH, et al. JAMA 2012; 308: 1889–97.

Abstract

Context: A previous cross-sectional study showed an association of migraine with a higher prevalence of magnetic resonance imaging (MRI)-measured ischemic lesions in the brain.

Objective: To determine whether women or men with migraine (with and without aura) have a higher incidence of brain lesions 9 years after initial MRI, whether migraine frequency was associated with progression of brain lesions, and whether progression of brain lesions was associated with cognitive decline.

Design, Setting, and Participants: In a follow-up of the 2000 Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis cohort, a prospective population-based observational study of Dutch participants with migraine and an age- and sex-matched control group, 203 of the 295 baseline participants in the migraine group and 83 of 140 in the control group underwent MRI scan in 2009 to identify progression of MRI-measured brain lesions. Comparisons were adjusted for age, sex, hypertension, diabetes, and educational level. The participants in the migraine group were a mean 57 years (range, 43–72 years), and 71 % were women. Those in the control group were a mean 55 years (range, 44–71 years), and 69 % were women.

Main Outcome Measures: Progression of MRI-measured cerebral deep white matter hyperintensities, infratentorial hyperintensities, and posterior circulation territory infarct-like lesions. Change in cognition was also measured.

Results: Of the 145 women in the migraine group, 112 (77 %) vs 33 of 55 women (60 %) in the control group had progression of deep white matter hyperintensities (adjusted odds ratio [OR]: 2.1; 95-% CI: 1.0–4.1; $p = 0.04$). There were no significant associations of migraine with progression of infratentorial hyperintensities: 21 participants (15 %) in the migraine group and 1 of 57 participants (2 %) in the control group showed progression (adjusted OR: 7.7; 95-% CI: 1.0–59.5; $p = 0.05$) or new posterior circulation territory infarctlike lesions: 10 of 203 participants (5 %) in the migraine group but none of 83 in the control group ($p = 0.07$). There was no association of number or frequency of migraine headaches with progression of lesions. There was no significant association of high vs nonhigh deep white matter hyperintensity load with change in cognitive scores (–3.7 in the migraine group vs 1.4 in the control group; 95-% CI: –4.4 to 0.2; adjusted $p = 0.07$).

Conclusions: In a community-based cohort followed up after 9 years, women with migraine had a higher incidence of deep white matter hyperintensities but did not have significantly higher progression of other MRI-measured brain changes. There was no association of migraine with progression of any MRI-measured brain lesions in men.

Es gibt seit Längerem Diskussionen darüber, ob es bei Patienten mit Migräne (mit und ohne Aura) im Langzeitverlauf zu strukturellen Veränderungen des Gehirns kommt. Anlass war eine holländische Studie aus dem Jahr 2004 [1], in der bei Patienten mit Migräne mit und ohne Aura und bei Kontrollen mittels Magnetresonanztomographie eine erhöhte Inzidenz periventrikulärer Läsionen und klinisch stummer Infarkte vor allem bei Patienten mit häufigen Migräneattacken mit Aura aufgetreten sind.

In der hier vorliegenden Studie wurden von Palm-Meinders et al. insgesamt 286 derselben (weiblichen) Patienten 9 Jahre später nachuntersucht. Bei 89 Patienten mit Migräne ohne Aura, 114 mit Aura und 83 Kontrollen wurde ein MRT des Neurokraniums durchgeführt und verblindet auf das Vorliegen von „white matter lesions“ und klinisch stummen Infarkten ausgewertet, zusätzlich wurden kognitive Tests durchgeführt. In der Gruppe der Patienten mit Migräne kam es bei 77 % zu einem Fortschreiten der „white matter lesions“ versus bei 60 % in der Kontrollgruppe (OR 2,1). Klinisch stumme Infarkte wurden nicht häufiger gefunden. Die Häufigkeit der Migräneattacken spielte im Gegensatz zur Studie von Kruit et al. keine Rolle. Auch die Kognition war gegenüber der Kontrollgruppe nicht mehr beeinträchtigt. Die Autoren schlussfolgerten, dass es zwar zu einer leichten Zunahme von „white matter lesions“ im MRT bei weiblichen Patienten mit Migräne kommt, dies aber nicht mit der Migränehäufigkeit korreliert ist, klinisch stumme Infarkte nicht häufiger sind und dass kognitive Störungen im Gegensatz zu Kontrollpersonen nicht vermehrt auftreten.

Relevanz für die Praxis

Bei den meisten Patienten mit Migräne wird routinemäßig einmal eine Magnetresonanztomographie des Neurokraniums durchgeführt. Hier zeigen sich gelegentlich strukturelle Veränderungen, die den Patienten sehr beunruhigen. Die hier vorliegende prospektive Studie hat gezeigt, dass klinisch stumme Infarkte über die Jahre nicht zunehmen; zwar nehmen mit zunehmendem Alter die „white matter lesions“ zu im Gegensatz zu Kontrollpersonen (Anmerkung: nur bei Frauen), dies hat aber keinesfalls zu kognitiven Störungen (in diesem Zeitraum) geführt. Daher kann diese Studie durchaus im Gespräch mit diesen Patienten zur Beruhigung erläutert werden.

Literatur:

1. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004; 291: 427–34.



■ Early Administration of Aspirin in Patients Treated with Alteplase for Acute Ischaemic Stroke: A Randomised Controlled Trial

Zinkstok SM, et al. *Lancet* 2012; 380: 731–7.

Abstract

Background: Thrombolysis with intravenous alteplase is the only approved treatment for acute ischaemic stroke. After alteplase-induced recanalisation, reocclusion occurs in 14–34 % of patients, probably because of platelet activation. Early administration of antiplatelet therapy after alteplase could reduce the risk of reocclusion and improve outcome. We compared the effects of early addition of intravenous aspirin to alteplase with standard alteplase without aspirin.

Methods: In this multicentre, randomised, open-label trial with blind-endpoint assessment, patients with acute ischaemic stroke treated with alteplase were randomly assigned to 300 mg intravenous aspirin within 90 min after start of alteplase treatment or to no additional treatment. In both groups, oral antiplatelet therapy was started 24 h after alteplase treatment. The primary endpoint was favourable outcome, defined as a score of 0–2 on the modified Rankin scale at 3 months. This trial is registered with the Netherlands Trial Register (NTR822).

Findings: Between July 29, 2008, and April 20, 2011, 642 patients (322 patients aspirin, 320 patients standard treatment) of the targeted 800 patients were enrolled. At that time, the trial was terminated prematurely because of an excess of symptomatic intracranial haemorrhage (SICH) and no evidence of benefit in the aspirin group. At 3 months, 174 (54.0 %) patients in the aspirin group versus 183 (57.2 %) patients in the standard treatment group had a favourable outcome (absolute difference: –3.2 %; 95-% CI: –10.8 to 4.2; crude relative risk: 0.94, 0.82–1.09; $p = 0.42$). Adjusted odds ratio was 0.91 (95-% CI: 0.66–1.26; $p = 0.58$). SICH occurred more often in the aspirin group (14 [4.3 %] patients) than in the standard treatment group (5 [1.6 %]; absolute difference: 2.8 %; 95-% CI: 0.2–5.4; $p = 0.04$). SICH was more often the cause of poor outcome in the aspirin group compared with the standard treatment group (11 vs 1; $p = 0.006$).

Interpretation: Early administration of intravenous aspirin in patients with acute ischaemic stroke treated with alteplase does not improve outcome at 3 months and increases the risk of SICH. The results of this trial do not support a change of the current guidelines, which advise to start antiplatelet therapy 24 h after alteplase.

Bisher ist die Therapie mit rtPA intravenös die einzig zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls bis zu 4,5 Stunden nach Ereignisbeginn. Leider kommt es aber nicht bei allen Patienten, die mit dieser Thera-

pie behandelt werden, zu einer Besserung der klinischen Symptomatik, bei einem gewissen Prozentsatz (ca. 15 %) kommt es sogar zu einem neuerlichen Verschluss des gleichen Gefäßes. Nach dieser Therapie ist laut den Richtlinien für 24 Stunden keine antithrombotische Therapie erlaubt aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos. Zinkstok et al. untersuchten in der hier vorliegenden Studie, ob eine frühzeitigere Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) diesen neuerlichen Verschluss eventuell verhindern kann und ob die Prognose dieser Patienten dadurch verbessert werden kann. Dazu schlossen 37 holländische Stroke Units zwischen Juli 2008 und April 2011 insgesamt 642 Patienten in diese Studie ein. Randomisiert wurde bei allen lysierten Patienten entweder zu 300 mg ASS i.v. innerhalb von 90 Min. nach Behandlungsbeginn oder zu keiner Behandlung. Nach 24 Stunden erhielten alle Patienten eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie (falls keine Kontraindikation bestand) oral. Primärer Endpunkt war ein gutes Outcome (modified Rankin Scale 0–2) nach 3 Monaten.

Die Studie musste frühzeitig abgebrochen werden aufgrund einer signifikant erhöhten Rate an intrazerebralen Blutungen (14 Blutungen in der Behandlungsgruppe und 5 Blutungen in der Kontrollgruppe). Das Outcome war bei den Patienten, die frühzeitig eine ASS-Therapie erhielten, nicht besser.

Relevanz für Praxis

Es stellt sich im klinischen Alltag gelegentlich die Frage, ob man bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, welche eine Therapie mit intravenöser Thrombolyse erhalten haben, eine Verschlechterung aufgrund eines Wiederverschlusses des Gefäßes durch eine frühzeitigere Gabe von ASS hätte verhindern können und so die Prognose verbessert werden könnte. Daher ist diese Studie sehr wertvoll, um diese Frage zu beantworten. Die frühzeitige Therapie mit ASS kann demnach die Prognose des akuten ischämischen Schlaganfalls nach einer Lysetherapie nicht verbessern – im Gegenteil: Das intrazerebrale Blutungsrisiko ist sogar deutlich erhöht. Das bedeutet, dass die derzeitigen Behandlungsstandards weiterhin gültig sind und eine Sekundärprophylaxe mit einem Thrombozytenaggregationshemmer erst 24 Stunden nach Lysetherapie verabreicht werden sollte.

Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Ferrari
Abt. f. Neurologie
KH der Barmherzigen Brüder
A-1020 Wien
Große Mohrengasse 9
E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ C-Reactive Protein Levels in Schizophrenia

Miller BJ, et al. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013; 21: 1–22.

Abstract

Schizophrenia is associated with increased inflammation, including abnormal blood levels of the acute phase reactant C-reactive protein (CRP). We performed a meta-analysis of blood CRP levels to estimate the overall effect size, as well as a pooled analysis of the prevalence of an elevated CRP levels in patients with schizophrenia and related disorders. We identified articles by searching Pub Med, PsychInfo, and ISI, and the reference lists of identified studies. Eight studies met the inclusion criteria for the meta-analysis, and five studies were included in the pooled analysis. CRP levels were significantly increased in patients compared to controls (Effect Size [ES] = 0.45; 95%-confidence interval [95%-CI] 0.34–0.55; $p < 0.001$). There was a 28%-prevalence of an elevated CRP level in patients with schizophrenia and related disorders. Our results support a growing body of literature that schizophrenia is associated with increased inflammation, although many studies did not control for potential confounding factors such as BMI and smoking. Given the high prevalence of elevated CRP, metabolic syndrome, and premature cardiovascular mortality, our findings also suggest that measurement of blood CRP levels may be germane to the clinical care of patients with schizophrenia and related disorders.

Schizophrenie ist mit verstärkter Entzündung assoziiert, inklusive abnormalen Blutspiegeln des Akute-Phase-C-reaktiven Proteins (CRP). Die Autoren führten eine Metaanalyse von Blut-CRP-Spiegeln durch, um die Gesamteffektstärke sowie eine zusammenfassende Analyse der Prävalenz von erhöhten CRP-Spiegeln bei Patienten mit Schizophrenie und verwandten Störungen abzuschätzen. Die Autoren identifizierten Artikel durch die Suche in PubMed, PsychInfo und ISI und in den Referenzlisten der gefundenen Studien. Acht Studien erfüllten die Einschlusskriterien für die Metaanalyse und 5 Studien wurden in die gepoolte Analyse einbezogen. CRP-Spiegel sind signifikant bei Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (Effektstärke [ES] = 0,45; 95%-Konfidenzintervall [95%-CI]: 0,34–0,55; $p < 0,001$). Es fand sich eine 28%-Prävalenz von erhöhter CRP-Konzentration bei Patienten mit Schizophrenie und verwandten Störungen. Die Ergebnisse unterstützen eine wachsende Menge an Literatur, die die Schizophrenie mit erhöhter Entzündung assoziiert sieht, obwohl viele Studien nicht für potenzielle Störfaktoren wie Body-Mass-Index (BMI) und Rauchen kontrolliert sind. Angesichts der hohen Prävalenz von erhöhtem CRP, Metabolischem Syndrom und vorzeiti-

ger kardiovaskulärer Mortalität weisen die Ergebnisse auch darauf hin, dass die Messung von Blut-CRP-Spiegeln zur klinischen Versorgung von Patienten mit Schizophrenie und verwandten Störungen gehört.



■ C-Reactive Protein Is Elevated in Schizophrenia

Dickerson F, et al. *Schizophr Res* 2013; 143: 198–202.

Abstract

Background: Increased levels of inflammatory markers have been reported in schizophrenia, but few studies have examined levels of high sensitivity C-reactive protein (CRP), a non-specific inflammatory marker.

Methods: Levels of high sensitivity CRP were measured in individuals with schizophrenia, bipolar disorder, and non-psychiatric controls. Linear regression analyses were used to compare the CRP levels among the three groups adjusting for demographic and clinical variables. Logistic regression analyses were used to determine the odds ratios associated with elevated levels of CRP, defined as $\geq 75^{\text{th}}$ and 90^{th} percentile in the controls.

Results: The sample consisted of 715 individuals: 295 with schizophrenia, 192 with bipolar disorder, and 228 without a psychiatric disorder. The levels of CRP in the schizophrenia group, but not in the bipolar disorder group, were significantly increased compared to controls adjusting for age, gender, race, maternal education, smoking status, and Body Mass Index (BMI) ($t = 3.78$; $p \leq 0.001$). The individuals with schizophrenia had significantly increased odds of having elevated levels of CRP relative to both the 75^{th} and 90^{th} percentile levels of the controls adjusting for the same covariates (OR 1.79; 95%-CI: 1.14–2.82; $p = 0.012$; OR 2.76; 95%-CI: 1.58–4.83; $p \leq 0.001$). In the multivariate linear and logistic regression analyses, levels of CRP were also associated with BMI and female gender.

Conclusions: Individuals with schizophrenia may be at risk for the adverse health consequences associated with elevated CRP in the overall population. Trials of interventions directed at lowering the level of CRP and other inflammatory markers are indicated.

Erhöhte Spiegel von inflammatorischen Markern sind bei Schizophrenie berichtet worden, aber wenige Studien haben das high-sensitive C-reaktive Protein (hs-CRP), einen unspezifischen inflammatorischen Marker, untersucht.

Die Spiegel von high-sensitive CRP wurden bei Personen mit Schizophrenie, bipolarer Störung und nichtpsychiatrischen Kontrollen gemessen. Lineare Regressionsanalysen wurden

verwendet, um die CRP-Werte zwischen den 3 Gruppen bereinigt bezüglich demographischen und klinischen Variablen zu vergleichen. Logistische Regressionsanalysen wurden verwendet, um die Odds Ratios mit erhöhtem CRP, definiert als $\geq 75.$ und $90.$ Perzentile der Kontrollen, zu bestimmen.

Die Stichprobe bestand aus 715 Personen: 295 mit Schizophrenie, 192 mit einer bipolaren Störung und 228 ohne psychiatrische Störung. Die CRP-Spiegel in der Schizophreniegruppe, nicht aber in der Bipolaren Gruppe waren signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe bereinigt um Alter, Geschlecht, Rasse, Schulabschluss der Mutter, Rauchen und Body-Mass-Index (BMI) ($t = 3,78$; $p \leq 0,001$). Die Patienten mit Schizophrenie hatten eine signifikant erhöhte Odds Ratio für ein erhöhtes CRP gegenüber den $75.$ und $90.$ Perzentilen der Kontrollen bereinigt um die gleichen Kovariablen (OR 1,79; 95-% CI: 1,14–2,82; $p = 0,012$; OR 2,76; 95-% CI: 1,58–4,83; $p \leq 0,001$). In den multivariaten linearen und logistischen Regressionsanalysen waren die CRP-Spiegel auch mit BMI und weiblichem Geschlecht verbunden.

Personen mit Schizophrenie dürften dem Risiko für die negativen Gesundheitsfolgen eines erhöhten CRP-Spiegels ausgesetzt sein, wie es ja auch für die Gesamtbevölkerung gesehen wird. Studien zur Senkung des CRP und von anderen entzündlichen Markern wären indiziert.

Relevanz für die Praxis

C-reaktives Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein, das in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben wird. Es wird als unspezifischer Entzündungsmarker für entzündliche Erkrankungen herangezogen und auch als Marker bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt. Um als Risikomarker eingesetzt zu werden, muss eine Messmethode gewählt werden, die auch den niedrigen Bereich gut erfasst, das so genannte „high sensitivity“ CRP.

Patienten mit Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis dürften zu 28 % einen erhöhten CRP-Spiegel aufweisen. Daher erscheint es im Sinne der Gesundheitsvorsorge bei dieser Gruppe von Patienten besonders wichtig, die CRP-Spiegel zu messen, um mögliche präventive Maßnahmen treffen zu können. Der Raucherstatus und der BMI können dabei als wichtige modulierende Faktoren angesehen werden, wo auch Interventionsmöglichkeiten bestehen. Allerdings erscheint es hier nötig, noch weitere gesundheitsfördernde Maßnahmen zu studieren.

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

Migräne?

Zerbrich Dir nicht den Kopf!

- **Relpax® wirkt rasch und anhaltend¹**
- **Schmerzlinderung bereits nach 30 Min.**
- **Schnelle Rückkehr zur Aktivität²**
- **Hohe Therapieeffektivität²**
- **Relpax® ist gut verträglich²**



Fallbericht: MELAS mit Mutation 3380 G>A der mtDNA

C. Sedlacek¹, S. Pirker¹, R. Bittner², M. Erdler¹, C. Baumgartner¹

¹2. Neurologische Abteilung des KH Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel und Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie, Wien; ²Abteilung für angewandte Anatomie, Institut für Anatomie, Zentrum für Anatomie und Zellbiologie, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Das MELAS-Syndrom („mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes“) ist eine maternal vererbte mitochondriale Erkrankung, die durch unterschiedliche Punktmutationen der mitochondrialen DNA verursacht wird.

Klinische Symptome betreffen die Muskulatur, das ZNS oder das Innenohr. Der Verlauf ist variabel.

Patienten sind typischerweise klein und erkranken an Diabetes mellitus, Innenohrschwerhörigkeit, Episoden mit Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Belastungsintoleranz, Laktatazidose, Schlaganfallähnlichen Episoden mit migräneartigen Kopfschmerzen und paroxysmalen neurologischen Ausfällen sowie fokalen oder generalisierten epileptischen Anfällen [1].

In der MRT zeigen sich typischerweise Signalveränderungen in der grauen und weißen Substanz, vorwiegend okzipital und parietal, die einer Ischämie ähnlich sein können („stroke-like lesions“), wobei das Verteilungsmuster nicht den Gefäßterritorien entspricht. Laktat und Pyruvat-Konzentrationen in Serum und Liquor können erhöht sein. Die Diagnose erfolgt mittels genetischer Testung aus dem Blut und der Muskelbiopsie. In ca. 80 % der Fälle zeigt sich die Punktmutation A3243G der mitochondrialen DNA, aber verschiedene andere Mutationen wurden mittlerweile beschrieben. In der Muskelbiopsie zeigen sich „ragged red fibers“ und SDH-reaktive Gefäße [2].

Die Behandlung erfolgt symptomatisch, in Fallberichten wurde die Wirksamkeit von L-Arginin in der Akutphase von Schlaganfallähnlichen Episoden berichtet [3].

■ Fallbericht

Eine junge Frau von 31 Jahren (152 cm, 40 kg) aus Rumänien präsentierte sich mit einer Vorgeschichte von rezidivierenden Status epileptici, kognitivem Abbau, Innenohrschwerhörigkeit, chronischer Niereninsuffizienz, arterieller Hypertonie und wiederholten Phasen abdomineller Beschwerden und Übelkeit.

Bei zuvor unauffälliger Entwicklung kam es im Alter von 15 Jahren zu einer beidseitigen Hörminderung, die damals als Folge wiederholter Mittelohrentzündungen interpretiert wurde. Ab diesem Zeitpunkt war die Patientin links auf ein Hörgerät angewiesen.

Die erste Anfallsserie trat 1996 – ein Jahr später – im Alter von 16 Jahren auf. Semiologisch kam es initial zu einer Blick-

und Kopfversion nach links, gefolgt von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Nach 12 Stunden kam es unter Behandlung mit Diazepam und Phenytoin zum Sistieren der Anfälle. Die Patientin zeigte sich 2 Tage lang desorientiert. CCT und Lumbalpunktion zeigten unauffällige Befunde. Eine antikonvulsive Therapie mit Carbamazepin und Gabapentin wurde etabliert. Nach einer Woche konnte die Patientin subjektiv beschwerdefrei und ohne neurologisches Defizit aus dem Spital entlassen werden. Allerdings fielen ab diesem Zeitpunkt ein kognitiver Abbau und ein sozialer Rückzug auf.

Mit 18 Jahren kam es neuerlich zu einer identen, > 12 Stunden andauernden Anfallsserie, die neuerlich mit Diazepam und Phenytoin behandelt wurde. Die Patientin war für einige Tage kognitiv deutlich beeinträchtigt, im Vordergrund stand eine passagere Dyslexie. Die antikonvulsive Therapie wurde unverändert fortgeführt.

In den folgenden 2 Jahren kam es vereinzelt zu sekunden- bis minutenlangen Episoden mit Doppelbildern oder Sprechstörungen, die mit Diazepam behandelt wurden.

Die einst sehr gute Schülerin konnte aufgrund einer geringen Belastbarkeit die Schule und eine Lehre zur Kosmetikerin nur mit wohlwollender Unterstützung der Lehrer und der Familie abschließen und führte ein sehr zurückgezogenes behütetes Leben im Kreise der Familie.

Mit 20 Jahren traten erstmals wiederholt Myoklonien des linken Arms auf. Im selben Jahr kam es schließlich zur dritten Anfallsserie. In der CCT wurde ein Insult temporoparietal rechts vermutet. Die antikonvulsive Therapie wurde auf Lamotrigin umgestellt. Als Sekundärprophylaxe erhielt die Patientin Clopidogrel.

In den folgenden 11 Jahren war die Patientin anfallsfrei.

Im 28. Lebensjahr traten unspezifische abdominelle Beschwerden und eine Appetitlosigkeit auf. Letztendlich erlitt die Patientin eine Pyelonephritis, die eine einseitige Nephrektomie nach sich zog. Die abdominellen Beschwerden bestanden weiter. In der neuerlichen internistischen Abklärung ergab sich eine chronische Niereninsuffizienz und eine arterielle Hypertonie. Eine zugrunde liegende immunologische oder endokrinologische Erkrankung konnte zu diesem Zeitpunkt ausgeschlossen werden. Die Medikation wurde um Amlodipin und Ramipril erweitert. Gastroskopie, abdominelle Sonographie und Neurostatus zeigten keine wegweisenden Befunde.

Im 31. Lebensjahr wurde die Patientin schließlich im Rahmen einer bereits 48 Stunden andauernden neuerlichen Anfallsserie mit sekundär-generalisiert tonisch-klonischen Anfällen,

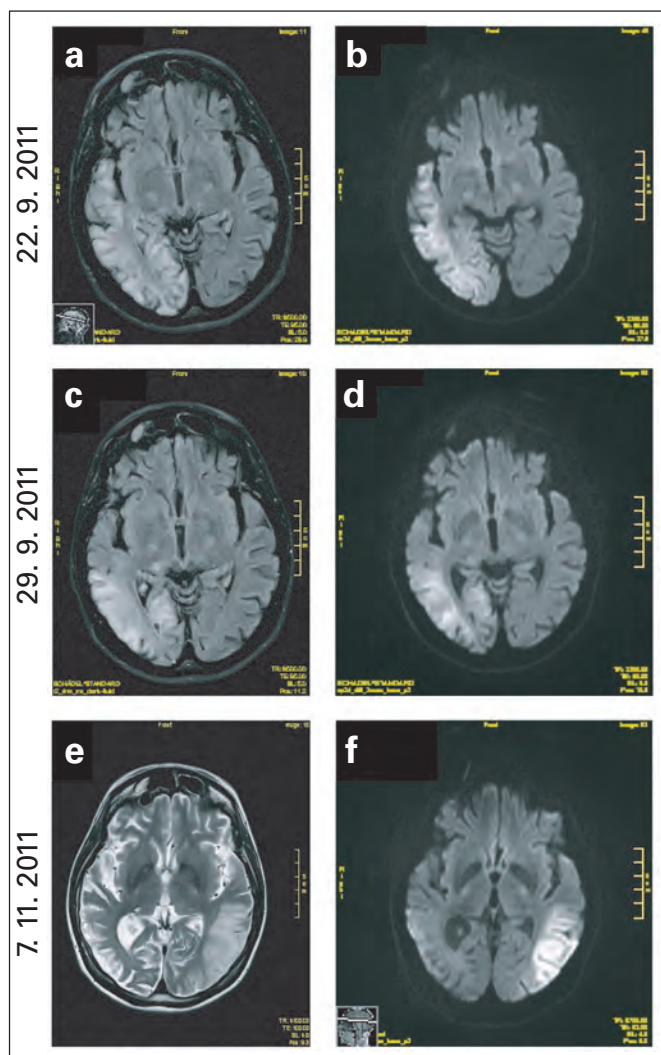


Abbildung 1: Schädel-MRT der Patientin. Man beachte die kortikalen und subkortikalen T1-hyperintensen Läsionen (a) und die diffusionsgewichteten Auffälligkeiten (b) rechts zentral und okzipital 1 Tag nach stationärer Aufnahme. In (c) sieht man die Rückbildung der T1-hyperintensen Läsionen und Diffusionsstörungen (d) 8 Tage nach Aufnahme. 47 Tage nach Aufnahme zeigten sich neue Läsionen linksseitig in den T2-gewichteten (e) und diffusionsgewichteten Sequenzen (f).

die jeweils durch Kopfversion nach links und Myoklonien der linken oberen Extremität eingeleitet wurden, an unsere Intermediate-Care-Station transferiert. Im Vorfeld hatte die Patientin bereits Diazepam, Clonazepam und Phenytoin erhalten. Die Basismedikation zu diesem Zeitpunkt bestand aus Lamotrigin 150 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d, Ramipril 2,5 mg/d, Amlodipin 5 mg/d und Phenytoin 250 mg/d.

Laborchemisch zeigte sich eine normochrome normozytäre Anämie, ein erhöhtes Serum-Kreatinin (1,89 mg/dl) und eine erhöhte Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn. Die Lumbalpunktion ergab einen deutlich erhöhten Laktatwert (8,79 mmol/l), Tau-Protein, Phosphor-Tau und Protein 14–3–3 waren postiktal ebenso erhöht. Im initialen EEG zeigten sich PLEDs („periodic lateralized epileptiform discharges“) und in den weiteren Kontrollen eine intermittierende Verlangsamung über der rechten Hemisphäre. MR-tomographisch waren T1- und T2-gewichtete hyperintense Signale kortikal und subkortikal parietookzipital sowie im Bereich des rechten Thalamus zu sehen. Rechts hochtemporal zeigte sich ein möglicherweise postischämischer Glioseherd. In den MRT-Kontrollen 7 und 14 Tage später waren die rezenten Veränderungen

gen rückläufig (Abb. 1). Die augenärztliche Begutachtung, EKG und das transthorakale und transösophageale Herzecho zeigten keine auffälligen Befunde. Ein Fahrrad-Laktat-Test musste wegen einer bestehenden Muskelschwäche vorzeitig abgebrochen werden. Elektroneurographisch ergab sich eine subklinische, gemischt axonal-demyelinisierende Nervenschädigung, in der Elektromyographie Hinweise auf einen chronisch myogenen Prozess.

Im Blut konnte keinerlei Mutation nachgewiesen werden. In der Muskelbiopsie imponierten Veränderungen im Sinne einer unspezifischen ausgeprägten Myopathie mit allerdings einzelnen COX-negativen Fasern, die mit einer mitochondrialen Erkrankung kompatibel schienen. „Ragged red fibers“ konnten nicht nachgewiesen werden. Auffällig zeigte sich eine abgeschwächte Reaktivität der SDH-Färbung, wobei einzelne Fasern SDH-hyperreaktiv waren. Diese Fasern waren COX-negativ. Alle übrigen enzymhistochemischen Färbungen erschienen unauffällig. Letztendlich wurde eine Punktmutation des mitochondrialen Genoms 3380 G>A in etwa $\frac{2}{3}$ der mitochondrialen Genome nachgewiesen. Somit konnte die Diagnose MELAS-Syndrom gestellt werden [4].

Wir entschieden uns zu einer antikonvulsiven Therapie mit Levetiracetam. Eine zusätzliche Oxcarbazepin-Therapie musste aufgrund einer symptomatischen Hyponatriämie bis 122 mmol/l aufgegeben werden. Unter dieser Monotherapie blieb die Patientin vorerst anfallsfrei und konnte mit Levetiracetam 1000 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d, Esomeprazol 40 mg/d und Ramipril 1,25 mg/d entlassen werden.

Nach der Entlassung reiste die Patientin zurück in ihre Heimat Rumänien, wo sie mit einer neuerlichen Anfallsserie auf eine Intensivstation eingeliefert wurde. In der MRT des Gehirns zeigten sich T1- und T2-gewichtete hyperintense Läsionen links parietookzipital (Abb. 1). Die Patientin verstarb im Rahmen der stationären Aufnahme im Alter von 32 Jahren.

■ Diskussion

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme an unserer Abteilung waren die wesentlichen Ereignisse wiederholte Anfallsreihen im Alter von 16, 18, 20 und 31 Jahren. Fokal-neurologische Befunde im Sinne einer Hemiparese, Hemianopsie, Aphasie oder Hirnnervenbeteiligung als Zeichen von schlaganfallähnlichen Episoden waren in der Vergangenheit nicht aufgetreten. Die Innenohrschwerhörigkeit war auf eine entzündliche Genese zurückgeführt worden. Nach Einlangen der genetischen Befunde konnte diese retrospektiv dem MELAS-Syndrom zugeordnet werden. Das äußere zarte Erscheinungsbild mit einer im Verhältnis zur Größe der Eltern auffälligen Kleinwüchsigkeit passte zum typischen Phänotyp im Rahmen der Erkrankung, ebenso der berichtete kognitive Abbau und die passagere Dyslexie nach der zweiten Anfallsreihe.

Von internistischer Seite litt die Patientin nach einer Nephrektomie an einer chronischen Niereninsuffizienz und einer milden arteriellen Hypertonie. Yanagihara et al. [5] berichteten über einen Patienten mit autopsisch gesichertem MELAS-Syndrom (A3243G-Punktmutation) mit schlaganfallähnlichen Episoden und chronischer Niereninsuffizienz. Daher ist

die Nierenbeteiligung unserer Patientin möglicherweise Teil ihres MELAS-Syndroms.

Eine sekundärprophylaktische Therapie mit Clopidogrel wurde nach einem suspektierten Insult im Jahr 2001 begonnen. Das Verteilungsmuster in den aktuellen bildgebenden Befunden zeigte rechtsseitig subkortikale und kortikale Läsionen und eine kleine Läsion im rechten Thalamus. Die Verteilung entsprach jedenfalls keinem Gefäßterritorium. In der letzten kraniellen MRT zeigten sich Läsionen erstmals in der linken Zentralregion.

Der erhöhte Laktatwert im Liquor (8,79 mmol/l) war höher als nach einem Status epilepticus zu erwarten wäre, das Serum-Laktat war am Tag 10 nur leicht erhöht und am Tag 13 bereits wieder im Normalbereich [6].

Aufgrund der Innenohrschwerhörigkeit, der erhöhten Laktatwerte im Liquor und der bekannten Niereninsuffizienz wurde eine Mitochondriopathie suspektiert. Die genetische Testung im Blut war ergebnislos. Nur die Muskelbiopsie führte zur Diagnose des MELAS-Syndroms.

Bei unserer Patientin waren rezidivierende Status epileptici das führende neurologische Symptom im Gegensatz zu den im Namen des MELAS-Syndroms suggerierten schlaganfallähnlichen Episoden. Nach Durchsicht der Literatur ist der Fall unserer Patientin der erste einer Patientin mit MELAS-Syndrom mit der mitochondrialen Punktmutation 3380 G>A, der sich vordergründig mit rezidivierenden Status epileptici, Innenohrschwerhörigkeit und chronischer Niereninsuffizienz manifestierte.

■ Relevanz für die Praxis

Aus unserer Sicht ist der Fall unserer Patientin in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert: Einerseits konnten erst retrospektiv die einzelnen Symptome der Innenohrschwerhörigkeit, der renalen Insuffizienz sowie einer fokalen Epilepsie unbekannter Ursache, die sich jeweils fulminant durch protrahierte Anfallsreihen manifestierte, zu einer Entität zusammengefasst werden. So wurde in den vorangehenden Abklärungen der Hörverlust der Patientin auf eine rezidivierende Otitis media zurückgeführt. Die Niereninsuffizienz wurde auf eine Nephrektomie im Rahmen einer Pyelonephritis zurückgeführt. Eine MRT-Untersuchung wurde erst sehr spät im Verlauf durchgeführt, sodass die sehr ausgeprägten und wegweisenden Signalalterationen in der MRT erst nach dem vierten Status epilepticus dargestellt werden konnten. Die Laktatwerte waren nur im Liquor deutlich auffällig. Darüber hinaus ergab die genetische Testung aus dem Blut keine mitochondriale Mutation, sodass bei entsprechendem klinischem Verdacht jedenfalls eine Muskelbiopsie an einem erfahrenen Zentrum erfolgen sollte. Der Fall zeigt, dass man bei dieser Symptomkonstellation auch auf einer Erwachsenen-neurologie an das MELAS-Syndrom denken muss, welches sonst oftmals in der Zuständigkeit der Pädiater manifest wird. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist wünschenswert, um rechtzeitig eine adäquate symptomatische Therapie einzuleiten und die Lebensqualität zu erhöhen. Eine kurative Therapie steht zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung.

Literatur:

- Testai F, Gorelick P. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. Arch Neurol 2010; 67: 19–24.
- Cock H, Schapira AH. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial dysfunction in epilepsy. Epilepsia 1999; 40 (Suppl 3): 33–40.
- Koga Y, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS and l-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. Ann NY Acad Sci 2010; 1201: 104–10.

- Horváth R, Reilmann R, Holinski-Feder E, et al. The role of complex I genes in MELAS: A novel heteroplasmic mutation 3380G>A in ND1 of mtDNA. Neuromuscul Dis 2008; 18: 553–6.
- Yanagihara C, Oyama A, Tanaka M, et al. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome with chronic renal failure. Intern Med 2001; 40: 662–5.
- Calabrese VP, Gruemer HD, James K, et al. Cerebrospinal fluid lactate levels and prognosis in status epilepticus. Epilepsia 1991; 32: 816–21.

Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 75 und zum Beitrag auf Seite 94

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 Quetiapin-fumarat). **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

Kongressbericht: 8. Deutscher Parkinson-Kongress

G. Wenning

Vom 13.–15. März 2013 fand der 8. Deutsche Parkinson-Kongress in Würzburg unter der Präsidentschaft von Professor Dr. Jens Volkmann (Direktor der Univ.-Klinik für Neurologie in Würzburg) sowie Professor Dr. Manfred Gerlach (Klinische Neurochemie, Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Würzburg) statt.

Der Kongress folgte dem bislang sehr erfolgreichen Format einer Kombination von wissenschaftlichen Symposien sowie zahlreicher Fortbildungen, Workshops und Seminaren. Gleich zu Beginn wurde in einer Pro-und-Kontra-Debatte lebhaft diskutiert, ob Professor Heiko Braak mit seiner Stadieneinteilung der Parkinson-Krankheit Recht hat und seine histologischen Befunde zum Vorkommen von Lewy-Körperchen für die Pathogenese bedeutsam sind.

Im ersten Präsidenten-Symposium zum Thema „Klinischer Paradigmenwechsel im Verständnis von Bewegungsstörungen“ befassten sich 4 herausragende Vertreter der Basalganglienforschung mit aktuellen Fragen wie dem möglicherweise neurodegenerativen Ursprung des essenziellen Tremors (Prof. Deuschl, Kiel), der Modulierbarkeit von Basalganglienaktivität durch Tiefenhirnstimulation (Prof. Israel, Jerusalem), der Relevanz der so genannten SWEDDs im Verständnis des dystonen versus Parkinson-Tremors (Dr. Susanne Schneider, Kiel) sowie der Asymmetrie der Parkinsonerkrankung als vernachlässigtes Phänomen in der Pathogeneseforschung (Prof. Poewe, Innsbruck).

Im zweiten Präsidenten-Symposium stand, der Würzburger Tradition folgend, die Neurobiologie von Neuromelanin in der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung im Vordergrund. Im Rahmen dieses Symposiums wurden auch spannende bildgebende Befunde zu Neuromelanin bei Parkinson-Erkrankten demonstriert (Prof. Berg, Tübingen).

In insgesamt 11 State-of-the-Art-Symposien wurden unterschiedliche Themen im gesamten Spannungsfeld der aktuellen Basalganglienforschung präsentiert, unter anderem wurden die Prionen-Hypothese neurodegenerativer Erkrankun-

gen, die Pathophysiologie der Parkinson-Gangstörung, Motivation und Antriebsstörungen bei Morbus Parkinson, Schlaf- und Bewegungsstörungen, Eisen- und katecholaminerge Systeme, medikamentöse Innovationen der Parkinson-Therapie, Genetik der Bewegungsstörungen, Demenz beim Morbus Parkinson, Pathogenese des Morbus Parkinson sowie die Diagnostik in der prämotorischen Phase diskutiert.

Diese wissenschaftlich spannenden Themen wurden ergänzt durch eine Reihe von Fortbildungsveranstaltungen sowie Workshops und auch Morgenseminare. Zusätzlich gab es üblicherweise genügend Zeit, 80 eingereichte Poster in geführten Sitzungen zu diskutieren. Gegenüber dem 1. Deutschen Parkinson-Kongress 1999 in Würzburg, der vom damaligen ersten Vorsitzenden der DPG, Professor Riederer, organisiert wurde, zeigte sich beim heurigen DPG-Kongress der eindrucksvolle Fortschritt in der Parkinson-Forschung, nicht nur in Bezug auf die Pathogenese, deren Verständnis vor allem durch die neurogenetischen Erkenntnisse vorangetrieben wurde, sondern auch im Bereich der Therapie. Hier ist an erster Stelle die Tiefenhirnstimulation als chirurgische Behandlungsoption zu nennen. Während des Würzburger DPG-Kongresses wurden die beeindruckenden Ergebnisse der EARLYSTIM-Studie vorgestellt, die nahelegen, dass ein früherer Einsatz dieser Therapie zur Erhaltung der Lebensqualität bei Parkinson-Patienten sinnvoll ist.

Insgesamt ist es den Veranstaltern gelungen, aus den Vorschlägen der DPG-Mitglieder ein klinisch und wissenschaftlich attraktives Programm zusammenzustellen. Wir dürfen auf den nächsten DPG-Kongress 2015 in Berlin gespannt sein.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Gregor K. Wenning, PhD, MSc
Abteilung für Neurobiologie
Univ.-Klinik für Neurologie
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck
Anichstraße 35
E-Mail: gregor.wenning@i-med.ac.at

Kongressbericht: Adhärenz und Sicherheit von MS-Therapien

N. Hasenöhr

■ Einleitung

Gerade bei einer langfristigen Behandlung, wie der pharmakologischen Therapie der Multiplen Sklerose (MS), sind die Aspekte der Adhärenz und Sicherheit von entscheidender Bedeutung.

■ Adhärenz: Ein Mittel zur Therapiewahl

„Der veraltete Begriff ‚Compliance‘ wird heute zunehmend durch ‚Adhärenz‘ ersetzt“, erläuterte **Dr. Sabine Urbanits**, Fachärztin an der Neurologischen Abteilung, SMZ Süd, Wien. „Compliance“ drückt eine Sichtweise aus, in der die Verantwortung für den Therapieerfolg einseitig dem Patienten zugeschoben wird und die nur bei kritikloser Einhaltung der verordneten Therapie gewährleistet ist. Im Gegensatz dazu berücksichtigt „Adhärenz“ auch die individuellen Bedürfnisse des Patienten und vor allem Faktoren, die es dem Patienten erschweren, das Therapieziel zu erreichen. „Laut WHO erreichen im Durchschnitt nur 50 % der Patienten eine gute Adhärenz“, berichtete Urbanits.

Bekannte Faktoren, welche die Adhärenz erschweren, sind Armut, geringe Bildung, Arbeitslosigkeit, instabile Lebensverhältnisse, geographische Entfernung zu medizinischen Versorgungseinrichtungen und kulturell geprägte Vorstellungen bezüglich Krankheiten und deren Behandlung. Aber auch eine schlechte Arzt-Patienten-Beziehung, kurze Sprechzeiten, fehlende Möglichkeiten zur gezielten Patienteninformation und kontinuierlichen Patientenbetreuung, fehlende Förderung des Selbstmanagements durch den Patienten und fehlende Selbsthilfegruppen sind adhärenzerschwerende Aspekte. Weiters gibt es krankheitsbezogene Faktoren, wie Schwere der Symptomatik und des Krankheitsverlaufs, und therapiebezogene Faktoren. Zu letzteren gehören die Komplexität des Medikamentenregimes, die Behandlungsdauer, das Fehlen eines schnellen bzw. schnell spürbaren Therapieerfolgs und vorangegangene erfolglose Therapien.

„Die Methoden zur Adhärenzmessung sind zahlreich, aber unterschiedlich genau“, so Urbanits. Zu den genauesten Methoden gehören Formen des elektronischen Monitorings, da sie nicht manipulierbar sind. Dies ist auf dem Gebiet der Interferon-Verabreichung etwa mit dem RebiSmart™, einem von MerckSerono entwickelten Autoinjektor, möglich.

■ Sicherheitsaspekte

„Wir wissen mittlerweile aus etwa 20 Jahren Erfahrung, dass die meisten MS-Therapeutika, insbesondere Interferone, ein

sehr geringes Langzeit-Nebenwirkungsrisiko aufweisen“, erklärte **Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger**, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck. „Die Nebenwirkungen, die auftreten können, wie z. B. lokale Injektionsreaktionen, sind zwar harmlos, können aber gelegentlich die Lebensqualität und damit die Adhärenz beeinträchtigen und sind deshalb zu berücksichtigen.“

Während man noch Anfang des 20. Jahrhunderts annahm, MS sei eine vorwiegend Männer betreffende Erkrankung, zeigte sich in den vergangenen Dekaden eine Zunahme der MS-Prävalenz vor allem bei Frauen, sodass die Rate Frauen:Männer mittlerweile schon > 3:1 liegt. Aus diesem Grund wird das Thema „MS und Schwangerschaft“ auch immer wichtiger.

„Während man vor noch gar nicht allzu langer Zeit mancherorts noch die Ansicht vertrat, eine MS sei ein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch, ist das heute klar widerlegt“, betonte Berger. Heute weiß man, dass sich im Allgemeinen weder die MS negativ auf Fertilität und Schwangerschaft auswirkt noch umgekehrt. Im Gegenteil: Die Schwangerschaft wirkt als eine Art physiologische Immunsuppression und hat somit zumeist einen günstigen Einfluss auf den MS-Verlauf, allerdings besteht v. a. für Frauen, die vor der Schwangerschaft eine hohe Schubrate hatten, das Risiko eines postpartalen Schubs.

Was MS-Therapeutika angeht, so sollten Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

„Was Beta-Interferone und Glatirameracetat angeht, so herrscht heute aufgrund der Datenlage weitgehend die Meinung, dass diese Therapien bis zum Eintritt einer Schwangerschaft durchaus weiter verabreicht werden können und erst beim Nachweis des Eintritts einer Schwangerschaft abgesetzt werden sollten“, so Berger abschließend.

Quelle:

12. Neuroscience Wintermeeting, Satellitensymposium der Merck GesmbH. 14. März 2013, Kitzbühel.

Weitere Informationen:

Merck Ges. m. b. H.

Mag. Astrid Wenzl

A-1147 Wien, Zimbagasse 5

E-Mail: astrid.wenzl@merckgroup.com

Change Fate!

Mit
Indikation **CIS***



Fachkurzinformation siehe Seite 95



Rebiject II™

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

Merck Serono

MERCK

Rebif
(interferon beta-1a)
Nur Wirkung schützt

Kongressbericht: Immunsuppression oder Immunmodulation – Die neuen MS-Therapien

N. Hasenöhl

■ Einleitung

Die komplexen Veränderungen des Immunsystems durch die Multiple Sklerose (MS) als Krankheit und durch die bei MS eingesetzten Pharmakotherapien waren das Thema eines prominent besetzten Symposiums. Durch die Verfügbarkeit neuer oraler MS-Medikamente gewinnt dieses Thema zusätzlich an Bedeutung.

■ Die Sicht des Immunologen

„Zu den immunologischen Charakteristika von Autoimmunerkrankungen gehört eine für die jeweilige Krankheit spezifische Dysregulation der adaptiven Immunantwort, genauer des T- und B-Zellsystems“, erläuterte **Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter**, ehemaliger Ärztlicher Direktor der Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie und des Zentrums für Chronische Immundefizienz (CCI) am Klinikum Freiburg im Breisgau. Bei der MS finden sich vorwiegend Störungen des Th1/Th2-Systems (schützt vor intrazellulären Pathogenen), des Th17-Systems (wirkt gegen extrazelluläre Erreger) sowie der regulatorischen T-Zellen (Treg, unterstützen die immunologische Toleranz). Dies führt auch zur Ausprägung unterschiedlicher Zytokinmuster. Aktuell wird besonders die Rolle der Interleukin 17 produzierenden Th17-Zellen sowie der Treg bei MS untersucht. Auch B-Zellen im ZNS spielen neuerdings eine Rolle bei der MS, sowohl als Antigen-präsentierende Zellen als auch als Produzenten

von Aquaporin-Autoantikörpern bei der Neuromyelitis optica (NMO).

Die Immunpathogenese der MS beginnt mit einer Aktivierung von T-Zellen durch Fremd- und/oder Autoantigene außerhalb des ZNS. „Diese aktivierten T-Zellen können die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und ins ZNS gelangen, wo sie sich weiter zu Th1-, Th17- oder Th2-Zellen differenzieren“, so Peter. Weiters gelangen auch aktivierte B-Lymphozyten ins ZNS. Durch Aktivierung von Makrophagen und CD8-Zellen kommt es zu einer Schädigung der Myelinscheiden. „Dieser Prozess wird zwar durch regulatorische T-Zellen begrenzt, aber diese Zellen sind zumeist nicht in genügender Zahl vorhanden“, erklärte der Immunologe.

„Was wir nun unter ‚therapeutischer Immunmodulation‘ verstehen, ist nichts anderes als die Beeinflussung einer solchen fehlgeleiteten Immunreaktion“, stellte Peter fest. In diesem Zusammenhang ist „Immunsuppression“, also die Dämpfung bzw. Unterdrückung immunologischer Vorgänge, nur eine von mehreren Arten der Immunmodulation (Abb. 1). So kommen bei MS auch immunstimulierende Substanzen mit pleiotropen Effekten wie die Beta-Interferone oder Glatirameracetat (Induktion von Tregs) zum Einsatz, weiters Immunglobuline, klassische niedermolekulare Immunsuppressiva wie z. B. Azathioprin, Teriflunomid, Mitoxantron, Cladribin sowie selektive Migrationshemmer (Fingolimod) oder lokale Entzündungsinhibitoren mit neuroprotektiven Effekten

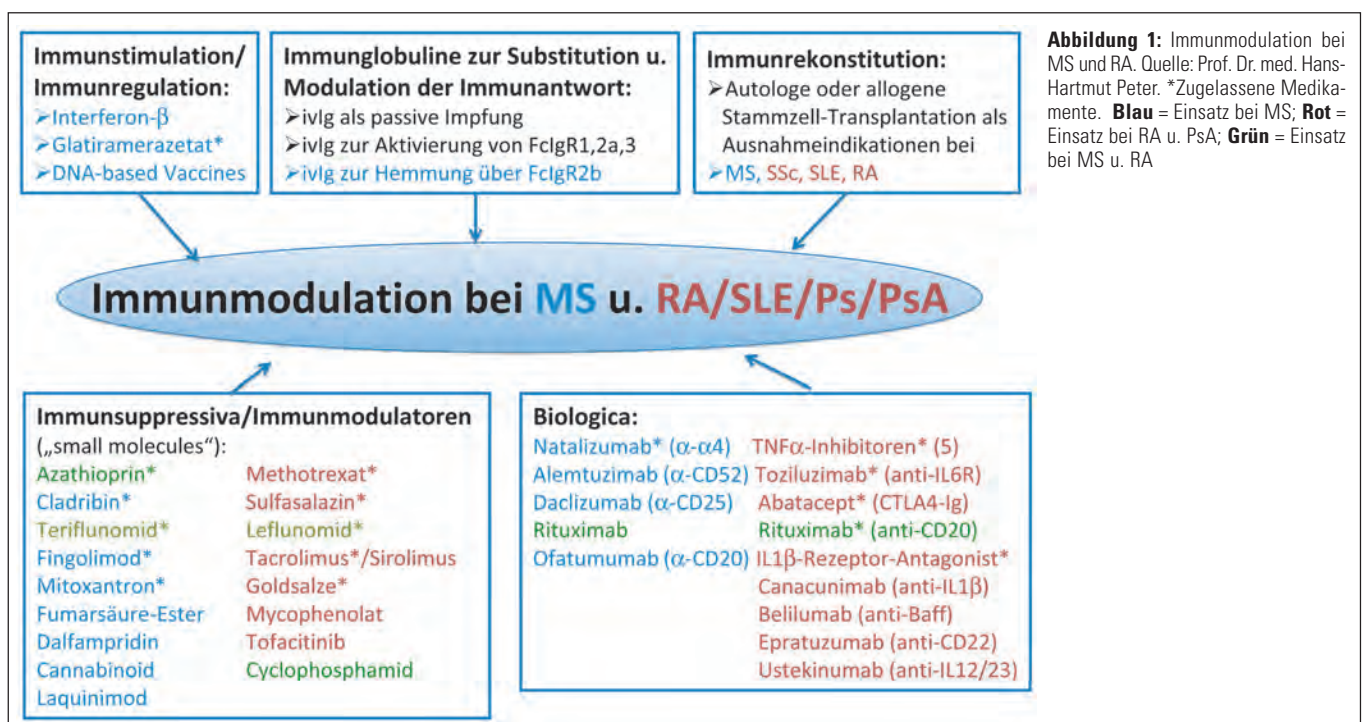


Abbildung 1: Immunmodulation bei MS und RA. Quelle: Prof. Dr. med. Hans-Hartmut Peter. *Zugelassene Medikamente. **Blau** = Einsatz bei MS; **Rot** = Einsatz bei RA u. PsA; **Grün** = Einsatz bei MS u. RA

Tabelle 1: Surveillance-Empfehlungen zu Fingolimod. Mod. nach [2].

- Während einer Therapie mit Fingolimod (FLD) ist bezüglich Infektionskrankheiten eine besondere klinische Wachsamkeit angeraten.
- Initial sollte eine Herz-Kreislauf-Überwachung wegen der Gefahr einer Bradykardie erfolgen.
- Das Therapiemonitoring umfasst regelmäßige klinisch-neurologische Verlaufsuntersuchungen und Kontrollen des Differenzialblutbilds.
- Bei Gesamt-Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/l$ (Normalwert: $1-4 \times 10^9/l$) ist FLD bis zu einem Wiederanstieg auf $> 0,6 \times 10^9/l$ zu pausieren.
- Unter einer FLD-Therapie kann es zu fatal verlaufenden Herpesvirusinfektionen kommen.
- Vor einer Therapie mit FLD ist der immunologische Varizella-zoster- (VZV-) Status zu überprüfen.
- Über 96 % aller Erwachsenen haben nachweisbare VZV-Antikörper; Antikörper-negative Patienten sollten geimpft werden, wobei die entsprechenden Nebenwirkungen und Kontraindikationen (Cave: Lebendimpfstoff!) zu beachten sind.
- Grundsätzlich sollte der Erfolg von empfohlenen Indikationsimpfungen unter der FLD-Therapie anhand von Antikörper-Titerbestimmungen überprüft werden.

(Laquinimod, Di-Fumarate). Darüber hinaus kommen auch Biologika wie z. B. Natalizumab (Blockade der Blut-Hirn-Schranke für Lymphozyten und dendritische Zellen [DC]) oder Rituximab (B-Zell-depletierend) in Eskalationsprotokollen zur Anwendung.

Prinzipien der Immunsuppression sind u. a. Zerstörung der Immunzellen durch Hemmung von Transkription, Translation und DNA-Repair (z. B. Alkylanzien wie Endoxan), Hemmung der Proteinbiosynthese innerhalb der immunkompetenten Zellen (durch Antimetaboliten wie z. B. Azathioprin, Teriflunomid), Hemmung der Interleukin-vermittelten Signalwege innerhalb von Lymphozyten (z. B. durch Calcineurin- oder Januskinase-Inhibitoren), Zerstörung bestimmter Immunzellen (z. B. durch Rituximab), Hemmung von Zytokinen (Anti-TNF α , Anti-IL6, Anti-IL17 usw.), Migrationshemmung von Immunzellen (Natalizumab, Fingolimod), Verschiebungen im Redoxsystem von Zellen (Fumarsäureester) und Induktion von inhibitorischen Typ-II-Monozyten/DC und Reduktion des Entzündungspotenzials der Astrozyten (Laquinimod). Moderne Biologika, wie sie bei MS, aber auch bei anderen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) eingesetzt werden, wirken teilweise über die bereits genannten Mechanismen – Zytokininhibition bzw. Antizelltherapie –, zum Teil aber auch durch andere, wie etwa die Blockade der immunologischen Synapse (Abatacept) oder die Blockade von Adhäsionsmolekülen (z. B. Natalizumab: Anti-alpha4-Integrin).

Im klinischen Sprachgebrauch werden die Begriffe Immunsuppressiva und Immunmodulatoren gerne mit unterschiedlichem Gefährdungspotenzialen belegt, was jedoch nur auf ihre teratogenen und mutagenen Nebenwirkungen zutrifft. Sie sagen nichts aus über andere Gefährdungspotenziale wie Infektionen (Herpes-Infekte unter Fingolimod; PML unter Natalizumab) und Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen (Fingolimod, Mitoxantron).

Fingolimod

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat- (S1P-) Rezeptor-modulator. „Die Wirkung von Fingolimod besteht darin, dass es die Auswanderung bestimmter Lymphozytenfraktionen (naive T-Zellen und zentrale T-Memoryzellen) aus den Lymphknoten und anderen lymphatischen Organen blockiert“, erklärte Peter. „In der Peripherie finden sich daher unter Fingolimod vor allem frühe und späte Effektor-T-Zellen, das sind ca. 20 % der Gesamt-T-Zellzahl“, ergänzte der Immunologe. Weiters retiniert Fingolimod auch B-Zellen (naive

und Marginalzonen-B-Zellen) im Knochenmark bzw. in der Milz. „Fingolimod inhibiert weiters die Astroglieose und fördert die Remyelinisierung“, so Peter. „Das kann man insgesamt als neuroprotektiven Effekt bezeichnen.“

Studien haben gezeigt, dass orales Fingolimod im Vergleich zu Interferon- β 1a die Relapseraten signifikant reduziert und die schubfreie Zeit verlängert [1].

Nebenwirkungen von Fingolimod sind erhöhte Infektionsraten, insbesondere Infektionen mit Herpes-simplex- und Varizella-zoster-Viren, weiters Leberenzymanstieg, Hypertonie, Bradykardie und AV-Blockierungen und schwere Lymphopenie. „Von diesen Nebenwirkungen ist sicher die Lymphopenie diejenige, auf die man am meisten achten muss, was auch zu entsprechenden Surveillance-Empfehlungen für Patienten unter Fingolimod geführt hat“, schloss Peter. Diese Empfehlungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

■ Die Sicht des Klinikers

„Im derzeit gültigen Algorithmus der MS-Therapie ist Fingolimod, neben Natalizumab, erste Wahl in der Eskalationstherapie der schubförmigen MS“, sagte **Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen**, Leiter des Multiple-Sklerose-Zentrums, Neurologische Universitätsklinik Dresden.

„Was die Identifikation und Auswahl von Patienten für die Therapie mit Fingolimod angeht, so halten wir uns in Dresden an folgendes Schema, das der Zulassung entspricht“, erklärte Ziemssen. „Der Patient muss eine hochaktive schubförmige MS haben. Ist er nicht vorbehandelt, so muss er im vergangenen Jahr mindestens 2 Schübe mit signifikanter Behinderung gehabt haben, weiters entweder mindestens eine Gadolinium-positive Läsion oder eine signifikante Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT. Steht der Patient unter einer immunmodulatorischen Therapie, so sollte diese zumindest ein Jahr lang gelaufen sein, und der Patient sollte mindestens einen Schub im letzten Jahr gehabt haben oder eine vergleichbare bzw. höhere Schubfrequenz als vor der Behandlung oder behindernde Schübe; weiters soll der Patient mindestens eine Gadolinium-positive Läsion oder mindestens 9 T2-Läsionen in der MRT aufweisen.“

An vorbereitenden Schritten vor der Fingolimod-Gabe sind eine detaillierte Information des Patienten, eine Einverständniserklärung, die Information an den Hausarzt, die Charakterisierung der Krankheitsaktivität mittels MRT, die Anamnese

von Begleiterkrankungen (bei entsprechender Komorbidität Vorstellung beim Kardiologen oder Ophthalmologen) und Medikamenten sowie der Neurostatus, die körperliche Untersuchung und ein 12-Kanal-EKG zu nennen (dabei sollte u. a. auf vorbestehende AV-Blockierungen geachtet werden). Im Labor sollten ein komplettes Blutbild (inklusive absoluter Lymphozytenzahl), eine Basis-Blutchemie inklusive Leberenzymen und einem VZV-Titer bestimmt werden. Je nach Vormedikation müssen eventuell Auswaschphasen eingehalten werden. Nicht notwendig ist dies nach Glatirameracetat und Interferon, während nach Natalizumab eine Auswaschphase von 2–3 Monaten, nach Azathioprin oder Mitoxantron von 6 Monaten einzuhalten ist.

„Aufgrund der Wirkung des S1P-Rezeptors am Herzen kann es nach Erstverabreichung von Fingolimod zu einer Reduktion der Herzfrequenz kommen, deshalb sollte die Erstverabreichung unter einem EKG-Monitoring erfolgen, wobei es aber aus physiologischen Erwägungen sinnvoll ist, den Patienten nicht zu immobilisieren, da der Sympathikus aktiviert werden sollte“, so Ziemssen. „Am zweiten Tag besteht dieses Problem aufgrund einer Änderung der kardialen Rezeptor-expression nicht mehr“, ergänzte der Neurologe.

Es gibt einige Situationen, in denen eine Überwachung wie bei Erstgabe empfohlen wird. Das gilt für einen oder mehrere Tage Therapieunterbrechung in den ersten beiden Behandlungswochen, mehr als eine Woche Therapieunterbrechung in der dritten und vierten Behandlungswoche und mehr als 2 Wochen Therapieunterbrechung ab der fünften Behandlungswoche, weiters auch für die sehr seltenen Patienten, die

nach der ersten Fingolimod-Dosis eine pharmakologische Therapie wegen Bradyarrhythmie benötigen.

Die nächste Kontrolle sollte nach einem Monat und dann zu Monat 3, 6, 9 und 12 erfolgen. Dabei sollte eine neurologische Untersuchung sowie die Kontrolle von Lymphozytenzahl und Leberwerten im Labor durchgeführt werden. Einmal nach 3–4 Monaten sollte der Patient ophthalmologisch kontrolliert werden.

„Daten aus dem PANGAEA-Register zeigten, dass 70 % aller Patienten nach Umstellung von Natalizumab auf Fingolimod schubfrei blieben“, so Ziemssen abschließend.

Quelle:

12. Neuroscience Wintermeeting, „Immunsuppression oder Immunmodulation? Die neuen MS Therapien – ihre Wirkweise und ihr Einsatz“, Satellitensymposium der Novartis Pharma Ges.m.b.H., Donnerstag, 14. März 2013, Kitzbühel.

Literatur:

1. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.
2. Winkelmann A, Löbermann M, Reisinger EC, et al. [Fingolimod treatment for multiple sclerosis patients. Infectiological aspects and recommendations for vaccinations]. *Nervenarzt* 2012; 83: 236–42.

Mit freundlicher Unterstützung der Firma Novartis Pharma GmbH.
Erstellt im Mai 2013.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhl
3434 Katzelsdorf am Wienerwald, Gerichtsgasse 36
E-Mail: info@medizinjournalist.at

Aktuelles: Botulinumtoxin A: Wirkung bei Spastizität in österreichischer Studie untermauert

N. Hasenöhl

■ Einleitung

Aktuellen epidemiologischen Daten zufolge erleiden in Österreich jährlich ca. 200 von 100.000 Einwohnern einen Schlaganfall. Der Insult ist die häufigste Ursache für die Entwicklung einer spastischen Bewegungsstörung. Zirka 17 % aller Schlaganfallpatienten entwickeln in einem Zeitraum von 3–12 Monaten nach dem Ereignis eine spastische Störung [1]. Bei 4 % resultiert aus dieser spastischen Bewegungsstörung auch eine relevante Behinderung und damit eine Therapiebedürftigkeit [1].

■ Wirksame Therapiemöglichkeit mit Botulinumtoxin

Botulinumtoxin ist ein Neurotoxin, das von *Clostridium botulinum* produziert wird und dosisabhängig die Freisetzung von Acetylcholin an den neuromuskulären Endplatten hemmt. Dadurch werden Muskelkontraktionen reduziert. In aktuellen Leitlinien sowie in einem österreichischen Konsensus wird festgestellt, dass Botulinum-Neurotoxin Typ A* die Therapie der Wahl bei fokaler Spastik darstellt [2, 3].

Die klinische Wirkung hält üblicherweise 3–5 Monate an. Danach sind ggf. Wiederholungsbehandlungen erforderlich. Die Auswirkungen der Behandlung der Armspastizität nach Schlaganfall mit Botulinumtoxin A auf Schmerzen sowie auf den Pflegeaufwand wurde in mehreren klinischen Studien [4] untersucht und führte zur Zulassung der Substanz in dieser Indikation in mehreren Ländern der EU (wie z. B. Österreich) und in den USA. Botulinumtoxin wird nunmehr seit > 10 Jahren erfolgreich in der Spastikbehandlung eingesetzt – allerdings werden immer noch erheblich weniger Patienten damit behandelt als eigentlich indiziert wäre.

■ Nichtinterventionelle Studie untermauert Wirksamkeit

Im Rahmen einer nichtinterventionellen Studie (NIS), die in österreichischen Pflegeheimen durchgeführt wurde, konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Botulinumtoxin A weiter untermauert werden [5].

Die Studie lief zwischen September 2010 und Juli 2012. 61 Patienten aus 18 österreichischen Pflegeheimen (Steiermark, Oberösterreich, Tirol und Osttirol, Kärnten, Wien und Salzburg) nahmen daran teil; die Daten von 59 Patienten waren auswertbar. 57 % der Teilnehmer waren weiblich, das Durchschnittsalter betrug 73 Jahre. Bei ca. 70 % der Patienten lag der die Spastizität auslösende Schlaganfall bereits mehr als ein Jahr zurück.

Das Ziel der Studie war die Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Botulinumtoxin Typ A bei der Behandlung von Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall bei Patienten in Pflegeheimen. Weiters sollte auch der Einfluss der Behandlung mit Botulinumtoxin A auf die Lebensqualität sowie den Pflegeaufwand im Pflegeheim erhoben werden.

Es handelte sich um eine prospektive, offene multizentrische Studie von ≤ 12 Wochen Dauer. Die Auswahl der zu behandelnden Zielmuskeln sowie die entsprechende Dosierung pro Muskel lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Die maximale Dosis konnte gemäß Fachinformation 400 MU betragen; verabreicht wurden durchschnittlich 194,8 MU.

Die Ergebnisse: Es kam bei knapp 80 % der Patienten zu einer deutlichen Reduktion des spastikassoziierten Schmerzes (von durchschnittlich 7,5 auf 3,8 Punkte auf einer Schmerzskala von 0–15), weiters zu einer deutlichen Reduktion der Schmerzintensität. Bei insgesamt 96 % der Patienten konnte eine Verringerung der Schmerzintensität erreicht werden. Die Anzahl der Patienten mit starken Schmerzen sank von 23 % zu Studienbeginn auf 4 % nach Ende der Behandlung. Lediglich bei 2 Patienten kam es zu unerwünschten Ereignissen, wobei das erste nicht mit der Botulinumtoxin-Therapie zusammenhing und das andere als „nicht wahrscheinlich“ eingestuft wurde.

Bei 86 % kam es zu einer Verbesserung des Schweregrades der Spastizität. Auch der Pflegeaufwand konnte deutlich reduziert werden.

Insgesamt wurde die Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Pflegepersonen, Therapeuten und Patienten als sehr gut beschrieben. Botulinumtoxin A wirkte auch ohne Begleittherapie sehr gut.

Es wäre daher wünschenswert, gemäß den erwähnten aktuellen Leitlinien sowie dem österreichischen Konsensuspapier einer größeren Anzahl an Spastikpatienten die Vorteile einer Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A zukommen zu lassen.

Literatur:

1. Lundström E, Terént A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol* 2008; 15: 533–9.
2. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41: 13–25.
3. Konsensusstatement der Österreichischen Dystonie und Botulinumtoxin Anwender Gruppe (ÖDBAG) 2008 zur Anwendung intramuskulärer Botulinumtoxininjektionen in der Behandlung der fokalen Spastik. <http://www.botulinum.at/index.php?id=23> [gesehen 25.04.2013].
4. Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 259–65.
5. Theodoroff K, Saurugg R, Kronberger E, et al. Observational study with incobotulinumtoxin A (Xeomin®) in post-stroke upper limb spasticity patients in nursing homes. Presented at TOXINS 2012: Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and Other Neurotoxins. December 8–12, 2012, Miami Beach, FL, USA.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhl

3434 Katzelsdorf am Wienerwald, Gerichtsgasse 36

E-Mail: info@medizinjournalist.at

* Botulinum-Neurotoxin Typ A ist als Xeomin® von Merz Pharma Austria GmbH in Österreich im Handel.

Aktuelles: Kognitive Beeinträchtigung bei jungen Erwachsenen: Wann sind Hinweise auf eine seltene Erkrankung gegeben?

S. Nia

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

■ Fallbeispiel

Ein Patient stellt sich beim Hausarzt vor und berichtet, seit einigen Monaten deutliche Probleme beim Lernen zu bemerken. Eigentlich sei er immer ein guter Schüler gewesen, aber nun habe er mehrmals eine Gesellenprüfung wiederholen müssen. Der Schlaf-Wach-Rhythmus sei gestört. Die Eltern berichten auch von einer Wesensveränderung. Der junge Mann sei früher gesellig gewesen, nun aber bliebe er lieber alleine und ziehe sich zurück. Der Hausarzt überweist den Patienten weiter an einen Facharzt für Psychiatrie.

■ Einleitung

Kognitive Störungen bei jungen Erwachsenen werden häufig im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen interpretiert. In der Tat sind Symptome wie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen nicht selten Teil einer Depression oder einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis. Dennoch sollten im Rahmen der differenzialdiagnostischen Abklärung auch seltene neurologische Erkrankungen erwogen werden.

An die Anamnese und Fremdanamnese sollte sich eine gründliche körperlich-neurologische Untersuchung anschließen, bevor eine Reihe von diagnostischen Untersuchungen begonnen wird.

■ Empfohlene Untersuchungen bei der Abklärung kognitiver Defizite

An erster Stelle steht die Durchführung eines umfangreichen Labors zum Ausschluss entzündlicher Erkrankungen (z. B. Lues, HIV, Borreliose etc.), die das ZNS betreffen können. Auch Erkrankungen der Schilddrüse können z. B. im Rahmen einer Hashimoto-Enzephalopathie zu deutlichen kognitiven Beeinträchtigungen führen, wie auch unter anderem Vitamin-B₁₂- und Folsäure-Mangel. Auch chronisch toxische Substanzen wie Blei oder Benzol sollten berücksichtigt werden.

Zum Ausschluss einer intrazerebralen Raumforderung oder einer vaskulären Genese ist eine Bildgebung auch bei jungen Patienten unerlässlich. Auch die Bestimmung von entzündlichen Herden kann dabei erfolgen. Ein EEG sollte zum Ausschluss von epilepsietypischen Potenzialen auch erstellt werden. Die Durchführung einer Liquorpunktion erscheint ebenfalls sinnvoll, um erhöhte Gesamt- und Phospho-Tau-Konzentrationen als Zeichen eines neuronalen Zelluntergangs auszuschließen. Eine Apolipoprotein-E-Typisierung und die

Bestimmung des 14-3-3-Proteins im Liquor liefert Hinweis auf Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer-Typ bzw. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

■ Fakultative Untersuchungen bei kognitiven Defiziten

Bei einer raschen Progredienz der Klinik ist die Bestimmung von onkoneuralen Antikörpern (wie etwa NMDA, VGKC-AK etc.) empfehlenswert. Autoimmune Enzephalopathien (AIE) können, müssen jedoch nicht, mit epileptischen Anfällen oder MRT-Veränderungen einhergehen.

Fällt bei der neurologischen Untersuchung eine diskrete Ataxie auf, sind auch bei entsprechender Familienanamnese einzelne Formen einer spinocerebellären Ataxie zu erwägen (SCA17, SCA21 etc.).

Bei der zerebrotendinösen Xanthomatose (CTX) beginnen kognitiver Abbau und Ataxie in der Adoleszenz; die Patienten können auch typische Hautveränderungen aufweisen. Die Bestimmung von Cholestanol im Blut kann diagnostisch weiterhelfen.

Auch neuroviszerale Lipidspeichererkrankungen wie Morbus Niemann-Pick Typ C (NP-C) können im adulten Verlauf mit leichten kognitiven Einbußen einhergehen. Meistens tritt im weiteren Verlauf eine vertikale Blickparese und Ataxie auf. Eine Leber- oder Milzbeteiligung muss nicht vorliegen. Durch die Bestimmung von Oxysterolen im Blut kann kostengünstig der Verdacht vor einer genetischen Untersuchung erhärtet werden.

Bei der adulten Variante einer metochromatischen Leukodystrophie können psychiatrische und kognitive Auffälligkeiten vor den neurologischen Symptomen auftreten. Die MRT-Veränderungen müssen zu Beginn der Erkrankung nicht immer vorhanden sein. Die Bestimmung von Arylsulfatase A im Blut und Harn dient zur Diagnosestellung.

Patienten mit Levodopa-responsiven Dystonien klagen ebenfalls häufig über kognitive Defizite. Dystonien können dabei milde ausgeprägt sein. Die juvenile Variante einer Parkinson-Erkrankung kann ebenfalls mit kognitiven Defiziten einhergehen. Bei Verdacht hilft eine DAT-SPECT-Untersuchung weiter.

Wenn die kognitiven Einbußen mit Muskelschmerzen und/oder -schwäche einhergehen, kann ein einfacher Fahrrad-

Laktattest in Richtung einer mitochondrialen Erkrankung wegweisend sein. Eine Augen- (Retinitis pigmentosa) und EKG- (Herzrhythmusstörungen) Untersuchung kann auch weiterhelfen.

Bei entsprechendem Verdacht in der Bildgebung und bei der Augenuntersuchung (Kayser-Fleischer-Ring) kann auch Ceruloplasmin zum Ausschluss eines Morbus Wilson bestimmt werden.

Die möglichen Erkrankungsbilder, die mit kognitiven Einbußen bei jungen erwachsenen Patienten einhergehen, sind vielfältig. Um nicht leichtfertig eine somatische Erkrankung zu übersehen, sollte bei jedem Patienten die neurologisch-körperliche Untersuchung sorgfältig durchgeführt werden (insbesondere Ataxie, vertikale Blickparese, Bewegungsstörungen). Bei einigen seltenen Erkrankungsformen (AIE, CTX, NP-C) sind medikamentöse Behandlungsverfahren möglich. Dies macht die frühzeitige Erkennung umso wichtiger.

■ Auflösung Fallbeispiel

Bei dem jungen Patienten wird im EEG-Muster eine generalisierte Verlangsamung festgestellt. In der MRT-Untersuchung zeigt sich eine geringe globale Atrophie. Die weitere Abklärung erfolgt auf einer neurologischen Abteilung. Im neuro-

logischen Status kann eine milde Ataxie sowie eine vertikale Blickparese nach unten festgestellt werden. Als Nebentbefund wird noch eine vergrößerte Leber beschrieben. Im Liquor fanden sich stark erhöhte Gesamt- und Phospho-Tau-Konzentrationen als Zeichen eines neuronalen Zelluntergangs. Eine genetische Untersuchung ergibt den Befund einer Niemann-Pick-Typ-C-Erkrankung. Die Oxysterole im Blut sind ebenfalls positiv. Eine Substratreduktionstherapie wird eingeleitet.

Literatur bei der Verfasserin.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Saba Nia

Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie

2. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel

A-1130 Wien, Riedelgasse 5

E-Mail: saba.nia@wienkav.at

Weitere Informationen:

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH

Mag. Renate Pachatz-Schwarz

A-1220 Wien, Leonard-Bernstein-Straße 10

E-Mail: renate.pachatz-schwarz@actelion.com

015/05 2013

Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite

Zavesca® 100 mg Hartkapseln. Zusammensetzung: Arzneilich wirksame Bestandteile: Jede Kapsel enthält 100 mg Miglustat. Sonstige Bestandteile: *Kapselinhalt:* Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon K30, Magnesiumstearat. *Kapselhülle:* Gelatine, Wasser, Titandioxid (E171). *Drucktinte:* Enthält Eisen(II, III)-oxid (E172), Schellack. **ATC-Code:** A16AX06. **Anwendungsgebiete:** Zavesca® ist indiziert für die orale Behandlung der leichten bis mittelschweren Form der Gaucher-Krankheit des Typs 1 bei erwachsenen Patienten. Zavesca® darf nur zur Behandlung von Patienten verwendet werden, für die eine Enzymsubstitutionstherapie nicht in Frage kommt. Zavesca® ist indiziert für die Behandlung progressiver neurologischer Manifestationen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Actelion Registration Ltd., Chiswick Tower 13th Floor, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, United Kingdom. **Vertrieb in Österreich:** Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Saturn Tower, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien. **Stand der Information:** Oktober 2012. **Alle weiteren Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

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 [1]. Azilect® (Einnahme 1× täglich) ist in der hellgelben Box (RE2) des Erstattungskodex 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 [2]. 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 [3]. Als Kombinationstherapie zu L-Dopa verringert Azilect® im späteren Krankheitsstadium die tägliche „OFF“-Zeit bei gleichzeitiger Steigerung der „ON“-Zeit ohne störende Dyskinesien [4, 5]. Die Verträglichkeit von Azilect® ist so-

wohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie sehr gut [1].

Quellen:

1. Fachinformation Azilect® (Stand: April 2012).
2. Erstattungskodex (Stand: Mai 2013).
3. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol 2002; 59: 1937–43.
4. 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.
5. 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.



tuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2005; 365: 947–54.

Fachkurzinformation siehe Seite 63.

Weitere Informationen:

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

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/JNeurolNeurochirPsychiatr

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. 02203117M

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Efectin® ER: Ein Anti-depressivum mit besonderer Galenik

Der dual wirksame Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Efectin® ER ist in Österreich zur Therapie von Episoden einer Major Depression inklusive der Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe) zugelassen. Zudem kann Efectin® ER auch bei generalisierter Angststörung (GAD), sozialer Angststörung und bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie verordnet werden. Efectin® ER steht in Kapseln zu 75 mg und 150 mg sowie in Packungsgrößen von 10 und 30 Stück zur Verfügung. Efectin® ER ist nach wie vor in der Grünen Box und somit frei verschreibbar [1].

Patenterte Retardform

In den letzten Jahren sind in Österreich mehrere Generika mit dem Wirkstoff Venlafaxin auf den Markt gekommen, auch solche mit retardierter Galenik. Die technisch ausgereifte ER-Galenik des Originalherstellers ist jedoch noch bis 2017 patentiert und kommt daher bei Venlafaxin-Generika nicht zum Einsatz.



In der patentierten „Extended release“- (ER-) Galenik ist der Wirkstoff in mikroverkapselten Sphäroiden einge-



schlossen und wird so verzögert abgegeben. Dies ermöglicht einen gleichmäßigen Plasmaspiegel über den ganzen Tag. Unterschiedliche Auflösungs-geschwindigkeiten von Originalpräparat und Generika können dazu beitragen, dass zu bestimmten Zeitpunkten nach Einnahme unterschiedliche Wirkspiegel bestehen, was wiederum Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit haben könnte. Ergebnisse aus klinischen Studien mit dem Originalpräparat sind daher nicht uneingeschränkt auf Generika übertragbar [2].

Studien mit dem Originalpräparat

Efectin® ER gilt innerhalb der Gruppe der SNRI als die am besten untersuchte Substanz, sowohl in der Indikation Depression also auch bei GAD und SAD. Zudem hat die so genannte PREVENT-Studie mit einem Beobachtungszeitraum

von 2 Jahren gezeigt, dass eine Langzeittherapie mit retardiertem Efectin® ER das Rezidivrisiko bei Depression um 40 % gegenüber der Placebogruppe senken konnte [3].

Literatur:

1. Fachinformation Efectin® ER (Stand: Jänner 2013).
2. Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al. Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 958–66.
3. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1246–56.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Efectin ER 75 mg Kapseln, Efectin ER 150 mg Kapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Efectin ER 75 mg Kapseln:* Eine Hartkapsel, retardiert enthält 84,85 mg Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 75 mg Venlafaxin freie Base. *Efectin ER 150 mg Kapseln:* Eine Hartkapsel, retardiert enthält 169,7 mg Venlafaxinhydrochlorid, entsprechend 150 mg Venlafaxin freie Base. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Efectin ER 75 mg Kapseln:* Mikrokristalline Cellulose, Ethylcellulose, Hypromellose, Talkum, Gelatine, Eisenoxid rot und gelb (E172), Titandioxid (E171), Schellack, Eisenoxid rot (E172), Ammoniumhydroxid, Simeticon, Propylenglycol. *Efectin ER 150 mg Kapseln:* Mikrokristalline Cellulose, Ethylcellulose, Hypromellose, Talkum, Gelatine, Eisenoxid rot und gelb (E172), Titandioxid (E171), Schellack, Propylenglycol, Natriumhydroxid, Povidon, Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. Zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe). Behandlung der generalisierten Angststörung. Behandlung der sozialen Angststörung. Behandlung der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Symptomen wie Agitation, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf mindestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI nicht eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen MAOI beendet werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidepressiva; ATC-Code: N06A X16. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., 1210 Wien. **Stand der Information:** Jänner 2013. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

EFE-001-13/1/04.03.2013

Quetialan® XR (Quetiapin retard): Effektive und ökonomische Therapie bei Schizophrenie, Bipolaren Störungen und depressiven Episoden

Seit 1. Oktober 2012 ist mit der Retardtablette Quetialan® XR erstmals eine langsam freisetzen- de Form des Wirkstoffes Quetiapin als Markengenerikum verfügbar. Quetialan® XR ist in den Indikationen Schizophrenie und Bipolare Erkrankung einschließlich Rückfallprävention sowie in der Zusatztherapie bei depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression)¹ frei verschreibbar (Grüne Box).

Die retardierte Form Quetialan® XR bietet in der Akutbehandlung von Schizophrenie und manischen Episoden der Bipolaren Erkrankung den Vorteil einer effektiven Dosierung ab dem zweiten Tag durch eine einfache und rasche Titration von 300 mg am ersten Tag, 600 mg am zweiten Tag und auf die Maximaldosis von 800 mg bereits ab dem dritten Tag².

Ein weiterer Vorteil von Quetialan® XR ist die Möglichkeit einer 1× täglichen Verabreichung bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit zur nichtretardierten Form. Die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen ist ebenfalls nicht unterscheidbar [1, 2], jedoch gibt es Hinweise, dass die retardierte Formulierung ein geringeres Sedierungspotenzial aufweist [3]. Diese Faktoren tragen zu einer verbesserten Therapieadhärenz bei, die bei psychiatrischen Patienten generell ein Problem darstellen kann [4].



Quetialan® XR zeichnet sich durch die Möglichkeit der raschen Aufdosierung, der guten Verträglichkeit und einer vergleichbaren Wirksamkeit zur nichtretardierten Form von Quetialan® aus. Gerot Lannach erweitert mit Quetialan® XR somit die Palette an bewährten Antipsychotika-Wirkstoffen.

Quetialan® XR ist in den Wirkstärken 50, 200, 300 und 400 mg erhältlich. Für die Dauertherapie stehen die 300- und 400-mg-Wirkstärken in einer 60-Stück-Packung zur Verfügung. Das Produktportfolio der Quetialan®-XR-Retardtabletten stellt eine echte ökonomische Alternative zum Erstanbieter dar, das Einsparungspotenzial liegt bei > € 70,- pro Packung³.

³ Preisvergleich Quetialan® XR 400 mg 60 Stk. vs. Seroquel XR® 400 mg 60 Stk. KP, WVZ 03/2013.

Die 50-mg-Quetialan®-XR-Retardtabletten sind zum Preis der Rezeptgebühr mittels Verschreibung auf Privatrezept erhältlich. Das bedeutet eine Einsparung zu 100 % für die Krankenkassen und für Sie als behandelnden Arzt eine kostenneutrale Verordnung, die Sie für andere Therapien nützen können.

Literatur:

1. Peuskens J. The management of schizophrenia: focus on extended-release quetiapine fumarate. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 549–64.
2. Cristancho MA, Thase ME. The role of quetiapine extended release in the treatment of bipolar depression. *Adv Ther* 2010; 27: 774–84.
3. Datto C, Berggren L, Patel JB, et al. Self-reported sedation profile of immediate-release quetiapine fumarate compared with extended-release quetiapine fumarate during dose initiation: a randomized, double-blind, crossover study in healthy adult subjects. *Clin Ther* 2009; 31: 492–502.
4. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al.; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 12): 5–19.

Fachkurzinformation siehe Seite 82.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G. L. Pharma GmbH

Mag. Thomas Tommasi

A-1160 Wien

Arnthegasse 3

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



¹ Bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben.

² Schizophrenie: einschließlich Rückfallprävention; Bipolare Erkrankung (mittelgradige bis schwere manische Episoden); Fachinformation Quetialan® XR (Stand: Juni 2012).

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 unfrakt. 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, Hämoptysie, 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

RELPAx® 20 mg/40 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 20 mg: Jede Filmtablette enthält 20 mg Eletriptan (als Hydrobromid). Sonstige Bestandteile: 23,000 mg Lactose, 0,036 mg Gelborange S. 40 mg: Jede Filmtablette enthält 40 mg Eletriptan (als Hydrobromid). Sonstige Bestandteile: 46,000 mg Lactose, 0,072 mg Gelborange S. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat. Filmüberzug: Titandioxid (E171), Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Triacetin und Gelborange S, Aluminiumsalz (E110). **Anwendungsgebiete:** Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Eletriptanhydrobromid oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz. Mittelschwere oder schwere Hypertonie oder unbehandelte leichte Hypertonie. Nachgewiesene koronare Herzkrankheit einschließlich ischämischer Herzkrankheit (Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese oder nachgewiesene stumme Ischämie), objektive oder subjektive Symptome einer ischämischen Herzkrankheit oder Prinzmetal-Angina. Signifikante Arrhythmien oder Herzinsuffizienz. Periphere Gefäßerkrankung. Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken (TIA) in der Anamnese. Anwendung von Ergotamin oder Ergotaminderivaten (einschließlich Methysergid) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Eletriptan (siehe Abschnitt 4.5). Gleichzeitige Anwendung anderer 5-HT1-Rezeptor-Agonisten gemeinsam mit Eletriptan. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** selektive Serotonin 5-HT1-Rezeptor-Agonisten ATC-Code: NO2C C06. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** August 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.**

Rebif® 8,8 Mikrogramm und Rebif® 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen, Rebif® 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen, Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen, Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml und Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml Injektionslösung in einer Patrone, Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone, Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze (0,2 ml) bzw. jeder Fertigpen (0,2 ml) Rebif® 8,8 Mikrogramm enthält 8,8 µg (2,4 M.I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze (0,5 ml) bzw. jeder Fertigpen (0,5 ml) Rebif® 22 Mikrogramm enthält 22 Mikrogramm (6 M.I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze (0,5 ml) bzw. jeder Fertigpen (0,5 ml) Rebif® 44 Mikrogramm enthält 44 µg (12 M.I.E.) Interferon beta-1a. Jede Fertig-Patrone Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml und Rebif® 22 Mikrogramm/0,25 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). Jede Fertig-Patrone Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml). Jede Fertig-Patrone Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta 1a in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml). **Anwendungsgebiete:** Rebif® 22 Mikrogramm bzw. Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml wird zur Behandlung – von schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. Rebif® 8,8 und 22 Mikrogramm, bzw. Rebif® 8,8 Mikrogramm/0,1 ml und Rebif® 22 Mikrogramm/0,5 ml wird zur Behandlung von – Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess verwendet, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt. – Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. Rebif® 44 Mikrogramm bzw. Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml wird zur Behandlung von – Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess verwendet, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt. – Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose verwendet. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. **Gegenanzeigen:** – Beginn der Behandlung während einer Schwangerschaft, – Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der sonstigen Bestandteile, – akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunstimulanzien, Interferone. ATC-Code: L03 AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck Serono Europe Limited, 56 Marsh Wall, London E14 9TP, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb:** Merck GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Februar 2013. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**



Das ORIGINAL
mit der einzigartigen
GALENIK RETARDIERT

24h

Gleichmäßiger Wirkstoffspiegel
über den ganzen Tag.

www.nein-zur-depression.at



Fachkurzinformation siehe Seite 93