

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie

S. Kasper

NEUROLOGIE

Morbus Parkinson: Therapie im Frühstadium der Erkrankung

W. Gerschlager

Minimal bewusster Zustand („Minimally Conscious State“): Eine neue Bezeichnung für längst Bekanntes

R. Bauer, G. Bauer, F. Gerstenbrand

NEUROCHIRURGIE

Ein Jahr Erfahrung mit dem intraoperativen Hochfeld-MRT

M. Aichholzer et al.

PSYCHIATRIE

Rauchen und psychiatrische Erkrankungen: Ein Überblick

G. Winterer

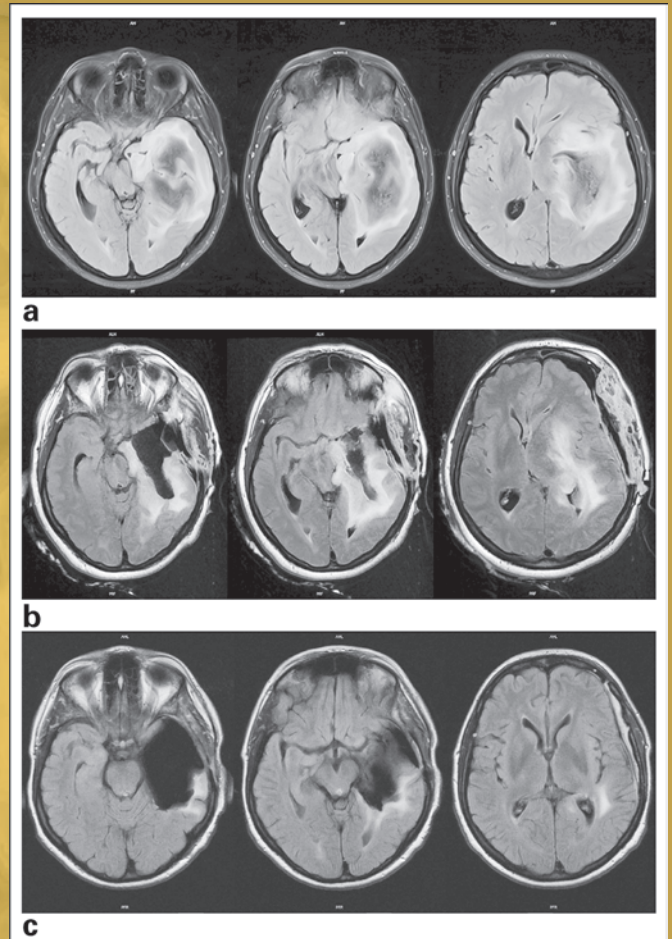
Steckbrief seltener Krankheitsbilder

News-Screen Psychiatrie

News-Screen Neurologie

Buchbesprechung

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



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

1301.0011.L.GM.Xarelto

* Details siehe FKI

Fachkurzinformation siehe Seite 113

Inhalt

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie

DSM-5: Bringt uns das neue amerikanische Diagnosesystem weiter? 101

S. Kasper

NEUROLOGIE

Morbus Parkinson: Therapie im Frühstadium der Erkrankung 103

W. Gerschlagner

Minimal bewusster Zustand („Minimally Conscious State“): Eine neue Bezeichnung für längst Bekanntes 108

R. Bauer, G. Bauer, F. Gerstenbrand

NEUROCHIRURGIE

Ein Jahr Erfahrung mit dem intraoperativen Hochfeld-MRT 114

M. Aichholzer, B. Tomancok, W. Wies, M. Sonnberger, G. Wurm

PSYCHIATRIE

Rauchen und psychiatrische Erkrankungen: Ein Überblick 119

G. Winterer

RUBRIKEN

Steckbrief seltener Krankheitsbilder 126

News-Screen Psychiatrie 130

News-Screen Neurologie 132

Buchbesprechung 134

Pharma-News 135

Impressum 137

Hinweise für Autoren 138

Titelbild: 46-jährige Patientin mit Wortfindungsstörungen, Gedächtnisstörungen, psychomotorischer Verlangsamung und Gesichtsfeldausfall; **(a)** präoperativ 02/2012 (axial Flair); **(b)** intraoperativ 02/2012 (axial Flair): Resttumoranteile in den dorsalen Tumorausläufern und temporomesial dem Hirnstamm anliegend; **(c)** postoperativ 06/2012 (axial Flair): Geringe Tumorreste temporodorsal an das Trigonum angrenzend; Histologie: anaplastisches Astrozytom WHO III. Aus: Aichholzer M. et al., S. 116, Abb. 2.

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

Change Fate!*

Mit
Indikation **CIS***



Fachkurzinformation siehe Seite 139



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

DSM-5: Bringt uns das neue amerikanische Diagnosesystem weiter?

Im Mai 2013 wurde von der Amerikanischen Psychiatischen Gesellschaft (APA) die fünfte Revision des „Diagnostical and Statistical Manual“ (DSM-5) nun erstmals mit einer arabischen Zahl und nicht mit römischen Ziffern, die anscheinend in den USA zu Verwirrung geführt hatten, vorgelegt [1]. Die Medien, wie z. B. das österreichische Nachrichtenmagazin „Profil“ in seiner 29. Ausgabe vom 17. 06. 2013, schreiben von einer Psychiatisierung der Gesellschaft, und auch von namhaften Psychiatern im In- und Ausland wird eine zum Teil berechtigte Kritik an diesem neuen Diagnosesystem erhoben [2, 3]. Die Kritik bezieht sich unter anderem darauf, dass dadurch in den Medien der Eindruck erweckt wird, dass die Anzahl psychisch kranker Menschen inflationär ansteigt, obwohl festgehalten werden muss, dass ein derartiger Anstieg in den verfügbaren epidemiologischen Untersuchungen nicht nachweisbar ist. Weiters wird kritisiert, dass Beeinträchtigungen und Belastungen im alltäglichen Privat- oder Berufsleben plötzlich zu psychischen Erkrankungen erklärt werden. Aus klinisch-wissenschaftlicher europäischer Sicht ist z. B. der Verlust an psychopathologischer Differenziertheit bemerkenswert, da z. B. bei der Schizophrenie die klassischen Erstangstsymptome nach K. Schneider sowie die gesamte Subtypologie in paranoide bzw. hebefrenne Schizophrenie wegfallen.

Als besonders kritisch können ein paar Bereiche angesehen werden, da damit eine Ausweitung psychischen Krankseins suggeriert wird. Dass Trauer als Krankheit angesehen wird, wenn die Trauerreaktion > 2 Wochen andauert, ist eine der Ausweitungen des Diagnosesystems. Wir wissen jedoch, dass Trauer nach Verlusterlebnissen auch zum normalen Anpassungs- und Bewältigungsrepertoire des Menschen gehört und nicht allein im Zusammenhang mit einer Störung des Hirnstoffwechsels diskutiert werden sollte. Weiters wird eine altersbedingte Leistungseinschränkung als Krankheit angesehen und z. B. die Diagnose „minore neurokognitive Störung“ als Krankheit angeführt. Dieser Schritt ist insofern problematisch, da dafür z. B. auch keine entsprechenden Therapien vorliegen. Zum Alkoholkonsum sei erwähnt, dass die neue Diagnose „Substanzgebrauchsstörung“ die beiden bisherigen Kategorien „Schädlicher Gebrauch“ und „Abhängigkeit“ von Substanzen, wie sie auch im ICD-10 gebraucht werden, vereinigt. Diese neue Kategorie missachtet z. B. Kulturen, in denen es erlaubt bzw. nicht erlaubt ist, Alkohol zu konsumieren. Generell kann von einer Absenkung der diagnostischen Schwelle bei Alkoholkonsum ausgegangen werden, dadurch werden bedauerlicherweise Patienten mit einer schweren Alkoholkrankheit nicht richtig erfasst. Eine ähnliche ausweitende Problematik liegt auch für die Aufmerksamkeitsdefizitstörung (ADHD) vor.

Unter einem therapeutischen Gesichtspunkt ist diskussionswürdig, dass für diese verschiedenen vorlie-

genden Diagnosekategorien hinsichtlich der Patientenversorgung meist keine empirisch abgesicherten Therapien zur Verfügung stehen. Da zurzeit die Zulassung von Psychopharmaka bzw. Therapieverfahren nach Diagnosekategorien erfolgt, bleibt zu hoffen, dass dieses neue Diagnoseschema nicht zu einem therapeutischen Nihilismus führt, bzw. dass erkannt wird, dass verschiedene Syndrome, z. B. Suizidalität, Agitation, körperliche Beschwerden wie Schmerz, einer gezielten, auch empirisch nachvollziehbaren Therapie zugeführt werden sollen. Hinsichtlich der Inanspruchnahme und Erstattung der Therapiekosten wird es wahrscheinlich auch im Rahmen von Krankenkassenleistungen in Zukunft Probleme geben, wenn vom Gesundheitssystem nicht medizinisch begründete Leistungsangebote vorliegen, da für die verschiedenen, nun vorgestellten Diagnosesysteme keine evidenzbasierte Therapie vorliegt.

Leider ist es nicht gelungen, im DSM-5 neurobiologische Korrelate mit aufzunehmen, da der heutige Wissensstand es nicht erlaubt, diese auf Diagnoseebene zuverlässig mit einzuschließen. Wenn man jedoch bedenkt, dass die verschiedenen Diagnosen auch eine sehr niedrige Inter-Rater- bzw. Re-Test-Reliabilität aufweisen [4], sogar bei der Diagnose wie Major Depressive Disorder, fragt man sich, ob man nicht auch den einen oder anderen der vorhandenen Tests, z. B. zur Beurteilung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bzw. den Tagesgang der Körperkerntemperatur, in das Diagnosesystem auf Syndromebene hätte übernehmen können.

Zurzeit ist die Revision der internationalen Klassifikation (ICD-10) durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Ausarbeitung und es bleibt zu hoffen, dass das DSM-5 nicht in zu vielen Bereichen Modellcharakter für das ICD-11 darstellt [5], da das ICD-System die Grundlage für vorwiegend europäische Gesundheitssysteme, und daher auch in Österreich, ist.

Literatur:

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th Edition. DSM-5. American Psychiatric Publishing, Washington-London, 2013.
2. Berk M. The DSM-5: hyperbole, hope or hypothesis? BMC Medicine 2013; 11: 128.
3. Pull CB. Too few or too many? Reactions to removing versus retaining specific personality disorders in DSM-5. Curr Opin Psychiatry 2013; 26: 73–8.
4. Kennedy R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. Am J Psychiatry 2003; 160: 4–12.
5. Leckman JF, Pine DS. Editorial commentary: challenges and potential of DSM-5 and ICD-11 revisions. J Child Psychol Psychiatry 2012; 53: 449–53.

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



O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. Siegfried Kasper
© MedUni Wien – Matern

Für Ihre Parkinson-Patienten ist
die Zeit entscheidend.



Azilect®
– bewusst
jetzt!

Fachkurzinformation siehe Seite 137

Morbus Parkinson: Therapie im Frühstadium der Erkrankung

W. Gerschlager

Kurzfassung: Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft etwa 1 % der > 60-Jährigen. Die medikamentöse Therapie sollte möglichst früh nach Diagnosestellung begonnen werden. Die initiale Monotherapie sollte mit einem Dopaminagonisten (DA) erfolgen. Wenn keine befriedigende Kontrolle der motorischen Symptome erreicht wird, sollte zusätzlich Levodopa gegeben werden. Diese Vorgangsweise wird in erster Linie für Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn empfohlen, weil gerade diese Gruppe zu heftigen und früh im Krankheitsverlauf auftretenden motorischen Komplikationen neigt. Bei > 70-Jährigen wird eine initiale Monotherapie mit Levodopa empfohlen und DA sollten nicht oder nur zurückhaltend eingesetzt werden, weil sie deutlich häufiger mit

neuropsychiatrischen Nebenwirkungen assoziiert sind.

Bei jüngeren Patienten kann auch eine initiale Monotherapie mit Rasagilin erfolgen, weil Rasagilin möglicherweise den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflusst.

Schlüsselwörter: Morbus Parkinson, Therapie, motorische Symptome

Abstract: Treatment of Early Parkinson's Disease. Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder that affects approximately 1 % of people over the age of 60 years. Therapy should be started as soon as the diagnosis of PD is made.

Dopamine agonists (DA) are considered efficacious and safe and are especially recommended

for treatment in younger patients in combination with levodopa or as a monotherapy. Levodopa should be considered when there is a lack of efficiency with DAs or side effects impede sufficient symptom control in younger patients. In contrast, levodopa is recommended in older patients as monotherapy as the first-line option, as it shows high efficacy and good safety. DAs have a worse short-term risk profile compared to levodopa, causing more neuropsychiatric and non-motor side effects. Rasagiline possibly delays clinical progression in early stages of PD. It is therefore still considered a good choice for younger patients with mild symptoms. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (3): 103–7.**

Key words: Parkinson's disease, treatment, motor symptoms

■ Einleitung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist nach der Demenz vom Alzheimer-Typ die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft etwa 1 % der > 60-Jährigen. Der mittlere Erkrankungsbeginn liegt bei ca. 60 Jahren. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Alter stark zu und wegen der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft ist in den kommenden Jahrzehnten mit einer deutlichen Zunahme der Prävalenz zu rechnen. Etwa 10 % der Betroffenen erkranken vor dem 40. Lebensjahr („young onset“).

Motorische Symptome der Erkrankung treten auf, wenn es in der kontralateralen Substantia nigra pars compacta zu einem Zellverlust von 40–50 % kommt. Das nigrostriatale System kann diesen Zellverlust offenbar durch verschiedene Mechanismen lange Zeit kompensieren [1].

Bereits viele Jahre vor dem Auftreten der motorischen Symptome lässt sich aber eine Frühphase der Erkrankung abgrenzen. In diesem Stadium können Symptome wie Depressionen, Angstzustände, Obstipation, Hyposmie und die so genannte REM-Schlaf-Verhaltensstörung auftreten. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist eine Erkrankung, die mit wilden heftigen Alpträumen und einem Ausagieren dieser Träume einhergeht. Patienten mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung weisen ein sehr hohes Risiko auf, an einem IPS zu erkranken [2]; die anderen Frühsymptome sind allerdings unspezifisch.

Die motorischen Kardinalsymptome der Erkrankung sind:

- Bradykinesie (progressive Verlangsamung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen über die Zeit),
- Ruhetremor (4–6-Hz-Tremor),
- Rigor,
- Posturale Instabilität (tritt in mittleren oder fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf).

Entsprechend den „UK Parkinson's Disease Brain Bank criteria“ erhöhen 2 zusätzliche Kriterien (Asymmetrie der Symptome und ein gutes Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie) die Treffsicherheit der Diagnose IPS deutlich [3]. Problematisch ist aber, dass die posturale Instabilität oft spät im Krankheitsverlauf auftritt, die Asymmetrie zunehmend auch bei atypischen Parkinson-Syndromen beschrieben wird und bei atypischen Erkrankungen – zumindest in frühen Krankheitsstadien – ein gutes Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie vorliegen kann [4].

Mit zunehmender Krankheitsdauer schreitet der neurodegenerative Prozess fort und es kommt neben der Degeneration des dopaminergen Systems zum Übergreifen auf andere Transmittersysteme (noradrenerge, cholinerge und serotonerge Degeneration). Dieses Stadium ist einerseits durch das Auftreten von Wirkungsfluktuationen und andererseits durch das Auftreten von Symptomen charakterisiert, die auf die dopaminerge Ersatztherapie nicht oder nur schlecht ansprechen, wie z. B. Gleichgewichtsstörungen und Stürze oder nichtmotorische Symptome (Demenz, Depressionen, Psychose, Miktionsstörungen, Obstipation, orthostatische Dysregulation) [5, 6]. Es sind in erster Linie die neuropsychiatrischen Komplikationen der Erkrankung, wie Demenz und Psychose, die einen massiven Effekt auf die Lebensqualität der Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium haben. Aber auch im Frühstadium der Erkrankung treten sehr häufig

Eingelangt am 13. Mai 2013; angenommen am 4. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus dem Hartmannspital Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Willi Gerschlager, Hartmannspital, A-1050 Wien, Nikolsdorfergasse 26; E-Mail: office@parkinsonberatung.at

„nichtmotorische“ Symptome auf. In einer rezenten Studie mit 1072 Betroffenen in verschiedenen Krankheitsstadien konnte gezeigt werden, dass alle Studienteilnehmer an mindestens einem „nichtmotorischen“ Symptom leiden [7]. Insgesamt waren Müdigkeit und Angst die häufigsten Symptome; im Frühstadium der Erkrankung wurden Angst und Depressionen als die häufigsten nichtmotorischen Symptome genannt. Nichtmotorische Symptome können im klinischen Alltag leicht „übersehen“ werden und sollten vom behandelnden Arzt gezielt angesprochen werden [8].

Therapie

Die Einführung von oralem Levodopa in den 1970er-Jahren hat die Parkinson-Therapie revolutioniert. Weiterhin bleibt Levodopa (oder L-Dopa) das am stärksten wirksame dopaminerge Therapeutikum.

Das frühe Stadium der Erkrankung ist durch ein sehr gutes Ansprechen auf die dopaminerge Therapie gekennzeichnet und Levodopa wirkt auf alle Kardinalsymptome wie Bradykinese, Rigor und Tremor. Eine längere Einnahme von Levodopa ist aber mit dem Auftreten von motorischen Komplikationen wie Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien assoziiert. Die Häufigkeit des Auftretens motorischer Komplikationen beträgt ungefähr 10 % pro Jahr. Nach 10 Jahren Therapie mit Levodopa entwickeln fast alle Patienten zumindest milde motorische Komplikationen. Epidemiologische Studien haben ergeben, dass v. a. Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn oft sehr rasch klinisch relevante motorische Komplikationen entwickeln können, während das Risiko bei älteren Betroffenen mit einem späten Erkrankungsbeginn deutlich geringer ist; außerdem korreliert das Risiko mit der Erkrankungsdauer, der Dauer der Levodopa-Therapie und der täglichen Levodopa-Dosis [9].

Therapie im Frühstadium

Die medikamentöse Therapie des IPS sollte möglichst früh nach Diagnosestellung begonnen werden, weil dadurch der Krankheitsverlauf möglicherweise günstig beeinflusst werden kann. Zahlreiche Medikamente stehen für die Behandlung des IPS zur Verfügung (Tab. 1).

MAO-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin)

Selegilin und Rasagilin wirken über eine Hemmung der Monoaminoxidase (MAO). Beide Präparate weisen eine milde symptomatische Wirkung auf. Rasagilin wird im Gegensatz zu Selegilin nicht zu Amphetaminderivaten metabolisiert und gilt daher als besser verträglich. Rasagilin ist ein moderner, irreversibler selektiver MAO-B-Hemmer. Es hemmt die MAO-B 5–10-fach stärker als Selegilin. Rasagilin wird von Beginn an in einer Dosis von 1 mg 1× täglich gegeben.

Als Monotherapie wurde die Wirksamkeit von Rasagilin in der TEMPO-I-Studie überprüft [10]. In dieser Studie haben 404 Patienten entweder Placebo (138 Patienten) oder Rasagilin 1 mg/Tag (134 Patienten) oder Rasagilin 2 mg/Tag (132 Patienten) über 26 Wochen erhalten. Der primäre Zielparame-ter war die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Gesamtscores der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, Teile I–III). Im Vergleich zu Placebo kam es in der

Tabelle 1: Therapeutische Optionen

- MAO-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin)
- Amantadin
- Anticholinergika
- Levodopa
- Levodopa plus COMT-Hemmer
- Dopaminagonisten

1-mg-Rasagilin-Gruppe zu einer signifikanten Besserung des mittleren Punktwerts um 4,2 Punkte. In einer Folgestudie erhielt nun die Placebogruppe ebenfalls Rasagilin 1 mg. Nach 26 Wochen waren die UPDRS-Werte der Patienten, die von Anfang an auf Rasagilin eingestellt waren, besser als die Gruppe, die erst nach 26 Wochen auf Rasagilin eingestellt wurde [11]. Aus diesen Daten und Folgestudien wie ADAGIO wird ein möglicher „krankheitsmodulierender oder neuroprotektiver“ Effekt von Rasagilin abgeleitet [12]. Die Unterschiede im Gesamt-UPDRS-Score zwischen den früh bzw. den „verzögert“ behandelten Patienten waren aber gering. Eine abschließende Beurteilung dieser Studien in Bezug auf eine krankheitsmodulierende Wirkung von Rasagilin ist derzeit nicht mit Sicherheit möglich. Die symptomatische Wirkung von Rasagilin ist jedenfalls geringer als die von Dopaminagonisten oder Levodopa.

Rasagilin wird bei Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen empfohlen. Der Einsatz von Rasagilin in frühen Krankheitsstadien ist wegen der möglichen krankheitsmodulierenden Wirkung von besonderem Interesse. Rasagilin ist in der Regel gut verträglich. Bei gleichzeitiger Gabe von Rasagilin mit serotonergen Medikamenten (z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI]) kann ein Serotonin-Syndrom induziert werden; diese Gefahr ist allerdings in der klinischen Praxis als sehr gering einzustufen.

Amantadin

Amantadin wirkt über eine Blockade am NMDA-Rezeptor. Amantadin hat einen schwachen Effekt auf die motorischen Symptome. In frühen Krankheitsstadien kann eine Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen dopaminergen Medikamenten sinnvoll sein. Die Tagesdosis liegt bei ca. 200–300 mg. Die Therapie wird in der Regel mit 100 mg 1× begonnen und langsam pro Woche um 100 mg erhöht. Amantadin sollte nicht nach 14:00–15:00 Uhr eingenommen werden, weil sonst Schlafstörungen auftreten können.

Amantadin hat jedoch einen positiven Effekt auf Dyskinesien, die nach längerer Therapie mit Levodopa in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auftreten können, und hat deshalb in der Therapie des fortgeschrittenen IPS eine Renaissance erlebt [13].

Zentrale Nebenwirkungen wie Psychose, Schlafstörungen und Verwirrheitszustände können (besonders in älteren und kognitiv beeinträchtigten Patienten) auftreten. Periphere Nebenwirkungen wie Livedo reticularis und Knöchelödeme treten sehr selten auf.

Anticholinergika

In Europa werden Anticholinergika seit Mitte des 19. Jahrhunderts in der Therapie des IPS eingesetzt. Es liegen nur

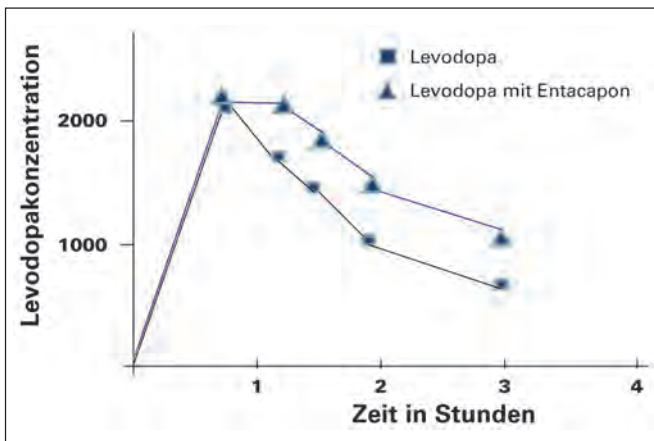


Abbildung 1: Die HWZ von Levodopa wird durch einen COMT-Hemmer verlängert

wenige Daten aus kontrollierten Studien vor. Anticholinergika führen zu einer geringen bis mäßigen Verbesserung der Kardinalsymptome der Erkrankung [14]. Die zahlreichen Nebenwirkungen (*Cave*: kognitive Störungen, Verwirrheitszustände, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie) limitieren den Einsatz. Anticholinergika sollten besonders bei älteren Patienten nicht oder nur äußerst zurückhaltend verwendet werden. In frühen Krankheitsstadien kann bei jüngeren Betroffenen ein Einsatz in der Mono- bzw. als Kombinationstherapie überlegt werden.

Levodopa

Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert, wird Dopamin als Levodopa verwendet. Levodopa wird immer gemeinsam mit einem Decarboxylasehemmer (Benserazid oder Carbidopa) gegeben, um die Umwandlung von Levodopa in Dopamin in der Peripherie zu blockieren und Nebenwirkungen wie Übelkeit zu vermeiden. In der Regel beginnt man mit 150–300 mg Levodopa täglich, aufgeteilt auf 3 Einzeldosen. Unter ambulanten Bedingungen sollte die Aufdosierung langsam in Schritten von ca. 100 mg Levodopa pro Woche erfolgen, bis eine ausreichende Symptomkontrolle erreicht ist. Positive Effekte können auch noch um einige Wochen zeitverzögert einsetzen. Falls Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen auftreten, kann entweder die Dosis reduziert oder zusätzlich ein peripherer Dopaminantagonist wie Domperidon angewendet werden.

Standard-Levodopa hat eine kurze Halbwertszeit (HWZ) von etwa 90 Minuten. Multiple Gaben von Standard-Levodopa führen daher zu einer pulsatischen Stimulation der Dopaminrezeptoren, zu Spitzen der Levodopa-Plasmaspiegel und vermutlich auch der striatalen Dopaminspiegel. Diese pulsatile Stimulation wird für die Entwicklung von später im Krankheitsverlauf auftretenden motorischen Komplikationen verantwortlich gemacht. Es gibt keine Hinweise, dass eine Therapie mit Levodopa die Progredienz der Erkrankung beschleunigt [15]. In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, dass der Effekt von Levodopa auf die motorischen Symptome über die gesamte Erkrankungsdauer erhalten bleibt [16].

Mit der Nahrung aufgenommene Aminosäuren behindern die Resorption von Levodopa und sind eine häufige Ursache von verzögertem Wirkungseintritt („delayed on“) bzw. fehlender

Tabelle 2: Dopaminagonisten und deren empfohlene Tages-Höchstosis

Substanz	Tagesdosis (mg)
Pergolid	5
Cabergolin	4
Ropinirol	24
Pramipexol	4
Rotigotin	16

Wirkung. Levodopa sollte daher auf „nüchternen Magen“, d. h. ca. 30–60 Minuten vor oder 60–90 Minuten nach dem Essen, eingenommen werden.

COMT-Hemmer, Kombination von Levodopa/Carbidopa/Entacapon

Die Blockade der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) durch Entacapon (einen reversiblen COMT-Hemmer) ist eine Möglichkeit, die Levodopa-Spiegel im Serum „stabil“ zu halten. Da Levodopa immer gemeinsam mit einem Decarboxylasehemmer gegeben wird, kommt der Metabolisierung über COMT besondere Bedeutung zu. COMT-Hemmer erhöhen die Bioverfügbarkeit und verlängern die Levodopa-HWZ im Plasma (Abb. 1). Entacapon hat eine relativ kurze HWZ, daher muss die Einnahme jeweils gemeinsam mit Levodopa erfolgen.

Die meisten Nebenwirkungen von Entacapon wie Übelkeit, Brechreiz, Dyskinesien und Psychose erklären sich durch die verstärkte dopaminerge Wirkung. Weiters können Diarrhö und eine Verfärbung des Urins auftreten.

Entacapon verlängert als „Add-on“-Therapie zu Levodopa die „On“-Phasen von Patienten mit motorischen Fluktuationen und führt zu einer Besserung der motorischen Symptome. In einer rezenten Studie (STRIDE-PD) konnte aber gezeigt werden, dass durch eine frühe Therapie mit Levodopa plus Entacapon im Vergleich zu einer Monotherapie mit Standard-Levodopa das Auftreten von motorischen Komplikationen nicht verzögert wird [17]. Das Auftreten von motorischen Fluktuationen in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist jedenfalls eine Indikation für den Einsatz von COMT-Hemmern.

Dopaminagonisten (DA)

Dopaminagonisten haben eine komplexe pharmakodynamische Wirkungsweise. Sie haben im Vergleich zu Levodopa eine zumeist längere HWZ, aber auch einen langsameren Wirkungseintritt (Tab. 2). Die neueren Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin (als Hautpflaster) sind im Gegensatz zu den anderen DA keine Mutterkornalkaloid-Derivate [18]. Ergot-Derivate sind mit einem erhöhten Risiko einer Fibrose der Herzklappen assoziiert, deshalb werden in der Regel nichtergotline DA verwendet [19].

Pramipexol und Ropinirol stehen auch als Retardformulierungen (Anwendung 1× täglich im Vergleich zu 3× täglich bei der Standardformulierung) zur Verfügung. Klinische Effekte und Nebenwirkungen der Retardformulierung sind im Wesentlichen äquivalent mit der Standardformulierung [20, 21].

Die Nebenwirkungen der DA erklären sich zum Teil durch die dopaminerge Wirkung und umfassen Übelkeit, Erbrechen, posturale Hypotension und Dyskinesien. Außerdem können Benommenheit, Tagesmüdigkeit und Knöchelödeme auftreten. Sie verursachen allerdings häufiger als Levodopa neuropsychiatrische Komplikationen wie Halluzinationen und Psychosen. Besonders ältere Patienten und solche mit kognitiven Defiziten haben ein erhöhtes Risiko, diese Komplikationen zu entwickeln [22, 23].

Unter einer Therapie mit DA treten auch signifikant häufiger so genannte Störungen der Impulskontrolle wie Spielsucht, Hypersexualität, Essanfälle und Kaufrausch auf [24]. Rezente Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz dieser Störungen bei ca. 13 % liegt [25]. Vor einer Therapie mit einem DA sollten die Patienten über diese möglichen Nebenwirkungen umfassend aufgeklärt werden. Störungen der Impulskontrolle sind schwierig zu behandeln; letztlich muss aber der DA reduziert oder abgesetzt werden.

Eine initiale Monotherapie mit DA führt im Vergleich zu Levodopa über einen Beobachtungszeitpunkt von 2–5 Jahren signifikant seltener zum Auftreten von motorischen Komplikationen [26, 27]. Langzeitstudien über einen Beobachtungszeitraum bis zu 14 Jahren zeigen aber, dass Patienten, die initial mit Levodopa behandelt wurden, zwar signifikant häufiger motorische Komplikationen entwickeln als Patienten, die zuerst auf einen DA eingestellt wurden; allerdings treten klinisch relevante starke Dyskinesien in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf [28]. Außerdem zeigen alle randomisierten Vergleichsstudien einer Levodopa-Therapie versus Therapie mit einem DA eine bessere symptomatische Wirksamkeit von Levodopa.

Therapieempfehlungen

Derzeit wird eine initiale Monotherapie mit einem DA empfohlen [29]. Wenn keine befriedigende Kontrolle der motorischen Symptome erreicht wird, sollte zusätzlich Levodopa gegeben werden. Diese Vorgangsweise wird in erster Linie für Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn empfohlen, weil gerade diese Patientengruppe zu heftigen und früh im Krankheitsverlauf auftretenden motorischen Komplikationen neigt. Bei > 70-Jährigen wird eine initiale Monotherapie mit Levodopa empfohlen, DA sollten nicht oder nur zurückhaltend eingesetzt werden, weil sie deutlich häufiger mit neuropsychiatrischen Nebenwirkungen assoziiert sind, außerdem entwickeln ältere Patienten in der Regel nur selten klinisch relevante Dyskinesien.

Bei jüngeren Patienten kann auch eine initiale Monotherapie mit Rasagilin oder eine Kombination von Rasagilin mit anderen dopaminergen Medikamenten überlegt werden. Alternativ kann der Therapiebeginn bei jüngeren Betroffenen auch mit Amantadin erfolgen; dadurch könnte in dieser Patientengruppe der Beginn einer Therapie mit Levodopa verzögert werden.

■ Relevanz für die Praxis

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Etwa 1 % der > 60-Jährigen ist betroffen.

Die medikamentöse Therapie sollte möglichst frühzeitig, also unmittelbar nach Diagnosestellung, erfolgen.

Das frühe Stadium der Erkrankung ist zumeist durch ein sehr gutes Ansprechen auf die dopaminerge Therapie gekennzeichnet.

Bei Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn sollte die Ersteinstellung mit einem Dopaminagonisten erfolgen. Bei > 70-Jährigen wird allerdings eine initiale Monotherapie mit Levodopa empfohlen, weil ältere Patienten nur selten klinisch relevante Dyskinesien entwickeln.

Bei > 70-Jährigen sollten Dopaminagonisten nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden, weil sie, im Vergleich zu Levodopa, häufiger mit neuropsychiatrischen Nebenwirkungen assoziiert sind.

Dopaminagonisten können zu Störungen der Impulskontrolle (z. B. Hypersexualität oder Spielsucht) führen. Patienten sollten vor Therapiebeginn unbedingt auf diese Nebenwirkungen hingewiesen werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Bezaud E, Gross CE, Brothie JM. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends Neurosci* 2003; 26: 215–21.
2. Boeve B. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013; 12: 469–82.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, et al. The accuracy of diagnosis of Parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125: 861–7.
4. Berg D, Lang AE, Postuma RB, et al. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol* 2013; 12: 514–24.
5. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 275–83.
6. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, et al. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 431–5.
7. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641–9.
8. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord* 2010; 25: 2493–500.
9. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123: 2297–305.
10. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson's disease. The TEMPO study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937–43.
11. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 561–6.
12. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al.; ADAGIO Study Investigators. A double blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268–78.
13. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1357–63.

14. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, et al. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochran Database Syst Rev* 2003; (2): CD003735.

15. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–508.

16. Ganga G, Alty JE, Clissold BG, et al. Longitudinal study of levodopa in Parkinson's disease: effects of the advanced disease phase. *Mov Disord* 2013; 28: 476–81.

17. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68: 18–27.

18. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007; 22: 2398–404.

19. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, et al. A reassessment of risks and benefit of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 929–37.

20. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2542–9.

21. Stocchi F, Hersch BP, Scott BL, et al.; EASE-PD Monotherapy Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2883–95.

22. Hubble JP. Long-term studies of dopamine agonists. *Neurology* 2002; 58: S42–S50.

23. Lopez IC, Ruiz PJ, Del Pozo SV, et al. Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study. *Mov Disord* 2010; 25: 2735–9.

24. Okai D, Samuel M, Skey-Jones S, et al. Impulse control disorders and dopamine dysregulation in Parkinson's disease: a broader conceptual framework. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1379–83.

25. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson dis-

ease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589–95.

26. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931–8.

27. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease

who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484–91.

28. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71: 474–80.

29. Olanow CW, Obeso JA. Preventing levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000; 47: S167–S176.

Univ.-Doz. Dr. med. Willi Gerschlager

Geboren 1967. Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an der Universitätsklinik Wien und in London, Queen Square, von 1994–2002. Habilitation mit Arbeiten zum Thema Parkinson-Syndrom 2003. Arbeitet als Facharzt für Neurologie am Hartmannspital, Wien, und als Wahlarzt.



Quetialan® XR

1x täglich schnell zur Zieldosis



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



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



GEROT LANNACH

Ihr österreichischer Partner in der Psychiatrie und Neurologie

Fachkurzinformation: siehe Seite 139

Minimal bewusster Zustand („Minimally Conscious State“): Eine neue Bezeichnung für längst Bekanntes

R. Bauer¹, G. Bauer², F. Gerstenbrand²

Kurzfassung: Der nicht definierbare Terminus „Bewusstsein“ setzt sich zusammen aus Wachheit und Bewusstseinsinhalten im Hinblick auf dritte Personen sowie Bewusstseinsinhalten im Hinblick auf sich selbst. Zahlreiche neuroexekutive Störungen können diesen Begriffen zugeordnet werden. Den globalen kortikalen Störungen, wie Koma, vegetativer Zustand und Demenz, wurde in jüngerer Vergangenheit der „minimal bewusste Zustand“ hinzugefügt. Dabei wurde nicht berücksichtigt, dass er in differenzierten Beschreibungen als Reintegrationsstadium nach apallischem Syndrom (vegetativer

Zustand) längst bekannt war. Eine weitere Differenzierung des minimal bewussten Zustands sollte aus ethischen und therapeutischen Gründen erfolgen.

Schlüsselwörter: Wachheit, Bewusstseinsinhalte, vegetativer Zustand (PVS), minimal bewusster Zustand (MCS)

Abstract: Minimally Conscious State – New Term, Old Facts. Consciousness encompasses alertness and awareness. Awareness

can be divided into awareness in relation to a third person as well as in relation to oneself. Several neuro-executive disturbances can be diagnosed. In recent years, the term “minimally conscious state” has been added. However, this state has already been described in detail in previous papers. For ethical and therapeutic consequences, these descriptions should be confirmed by cluster analyses. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (3): 108–12.**

Key words: alertness, awareness, vegetative state (PVS), minimally conscious state (MCS)

1996 wurde der Terminus „minimal bewusster Zustand“ („Minimally Conscious State“ [MCS]) geprägt [1]. Giacino et al. [2] haben dafür Kriterien angegeben. Dieser neue Begriff berücksichtigt jedoch nicht ältere Arbeiten. Anhand der vorgelegten Übersicht soll dies ergänzt werden. Einige begriffliche Festlegungen werden vorangestellt.

■ Definition von Bewusstsein

Bewusstsein als integrative Basis zahlreicher Hirnfunktionen kann *per se* nicht definiert werden, weil das zu Definierende Voraussetzung dessen ist, was definiert werden soll. Außerdem wird der Terminus in mehreren Bedeutungen gebraucht (Zusammenfassung bei [3]). Erfahrungen und darauf basierende wissenschaftliche Aussagen betreffen Surrogatparameter. Der Schluss von diesen auf das Bewusstsein selbst bleibt hypothetisch und wird nicht allgemein akzeptiert [4]. Unabhängig von theoretischen Konzepten dürfte aber jedermann eine Vorstellung von Bewusstlosigkeit haben [5]. Ärzte diagnostizieren Bewusstseinsstörungen aufgrund der Reaktionen auf exogene Reize, der Erinnerung des Patienten an den abnormen Zustand und aufgrund des neurologischen Befundes.

■ Komponenten des Bewusstseins

Bewusstsein als komplexes Begriffskonstrukt enthält mehrere Aspekte. Bleuler et al. [6] haben die Hauptkomponenten und ihre Störungen einprägsam illustriert (weitere ältere Literatur bei [7]). Wachheit fungiert als Voraussetzung für Bewusstseinsinhalte. Letztere wurden weiter differenziert [8, 9]. Bewusstsein im Hinblick auf dritte Personen (bewusste Wahr-

nehmung von exogenen Reizen mit bewussten Reaktionen darauf) wurde von Bewusstsein im Hinblick auf sich selbst (intrinsischer Bewusstseinsstrom, Selbstbewusstsein, innerer Monolog) unterschieden.

■ Topische Zuordnung der Bewusstseinskomponenten

Der tierexperimentelle Nachweis der *Formatio reticularis* des Hirnstamms als wesentliche Struktur für Wachheit im Gegensatz zu Schlaf und Koma [10] wurde klinisch-neurologisch immer wieder bestätigt. Die *Formatio reticularis* ist Schwerpunkt eines ausgedehnten, aktivierenden, retikulären aufsteigenden Systems (ARAS), das unter anderem auch thalamische Anteile enthält. Die *Formatio reticularis* setzt sich aus unterschiedlichen Teilen zusammen, die anatomisch und funktionell differente kortikale Systeme aktivieren [11]. Dabei finden sich auch unterschiedliche Neurotransmitter.

Extrinsische und intrinsische Bewusstseinsinhalte sind an spezifische kortikale Netzwerke gebunden (Zusammenfassungen bei [8, 9]). Das „Default Mode Network“ (DMN), in das der N. *precuneus* involviert ist [12], wird während des inneren Monologs aktiviert, ebenso wie Kortexareale mit Schwerpunkt im frontalen Assoziationskortex während der extrinsischen Funktionen [13, 14]. Störungen der Bewusstseinsinhalte treten nicht nur bei direkten Läsionen der genannten Kortexareale auf, sondern auch bei Unterbrechung ihrer Verbindungsbahnen [15, 16].

Schematisch kann zusammengefasst werden: Der innere Monolog ist an das DMN mit posteriorem kortikalem Schwerpunkt gebunden; für das bewusste Wahrnehmen exogener Reize und für entsprechende Reaktionen darauf sind präfrontale Abschnitte entscheidend. Voraussetzung dieser Funktionen ist eine Aktivierung durch das ARAS (Wachheit). Kortikale Netzwerke für intrinsische oder extrinsische Bewusstseinsinhalte werden dabei durch unterschiedliche Teile der *Formatio reticularis* mit unterschiedlichen Neurotransmittern angeregt.

Eingelangt am 24. Oktober 2011; angenommen am 7. Januar 2012; Pre-Publishing Online am 28. Februar 2012

Aus der ¹Abteilung für Neurochirurgie, Landeskrankenhaus Feldkirch, und der ²Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Bauer, Neurologische Klinik, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: Gerhard.Bauer@i-med.ac.at

■ Bewusstseinsstörungen

Die oben angegebene lokalisatorische Zuordnung ist Ergebnis von Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) an Probanden und einer Analyse von Patienten mit Bewusstseinsstörungen. In Tabelle 1 sind die Syndrome gestörter neuroexekutiver Funktionen anhand der Basissymptome Reagibilität und Erinnerung aufgelistet. Dabei ist zu betonen, dass Syndrome mit ausschließlich motorischen Ausfällen Bewusstlosigkeit vortäuschen können. Die Reaktionsmöglichkeit ist aufgrund ausgedehnter Lähmungen eingeschränkt oder erloschen, das Gedächtnis und Bewusstseinsinhalte aber sind erhalten. Paradigma ist das Locked-in-Syndrom (LiS), das je nach Ausdehnung und Lokalisation der Läsion klassisch (hoher pontiner Querschnitt), inkomplett (partieller pontiner Querschnitt) oder total (umschriebene bilaterale mesencephale Läsionen) ausgebildet ist [17]. Während im klassischen und inkompletten LiS eine Kommunikation durch vertikale Blick- und Blinzelbewegungen – im inkompletten LiS auch durch weitere motorische Restfunktionen – möglich ist, fehlt sie im totalen LiS. Zusatzuntersuchungen, wie elektrophysiologische und funktionelle bildgebende Verfahren, können den Verdacht auf einen erhaltenen inneren Monolog nahelegen, es bleibt aber immer Vermutung. Weitere, motorisch bedingte Reaktionsstörungen werden bei bilateralen Pyramidenbahnläsionen oberhalb des Mesencephalons, bei fortgeschrittenem M. Parkinson, bei ALS und bei peripheren Neuropathien beobachtet. Obwohl diese Patienten durch ihre motorische Behinderung „eingesperrt“ („locked in“) sind, sollte der Terminus LiS auf die meist vaskulär bedingten Hirnstamm- und mesencephalen Syndrome beschränkt bleiben. Anstelle des besetzten Ausdrucks LiS könnte man die anderen Krankheitsbilder als Locked-in-Zustände zusammenfassen. Die neurologische Symptomatik erlaubt meist eine Differenzierung.

Bei globalen kortikalen Funktionsstörungen sind Reaktivität und Erinnerung erloschen. Koma ist bedingt durch einen Funktionsausfall des ARAS, einerseits lokal in Höhe des

pontomesencephalen Übergangs (tentorielle Herniation, direkte Läsion) oder diffus bis herab auf diese Ebene (Hypoxien, Intoxikationen, Narkose, generalisierte tonisch-klonische Anfälle etc.) [18]. Im Gegensatz zu vegetativen Zuständen (VS) mit erhaltener Funktion des Wecksystems sind im Koma die Augen immer geschlossen. Eine Ausnahme bilden tonische Augenbewegungen, die anfallsartig und periodisch wiederholt auftreten [19]. Sie werden bei prognostisch ernsten Komazuständen vor allem nach zerebraler Hypoxie beobachtet und nicht selten von Angehörigen als Zeichen erhaltenen Bewusstseins fehlgedeutet.

Reaktivität und Gedächtnis sind bei partiellen kortikalen Funktionsstörungen teilweise gestört. Bewusstseinsstörungen in Absencen, fokal-komplexen Anfällen und deren Statusformen entsprechen keinem Koma, sondern einer partiellen Blockierung zerebraler Funktionen durch die epileptischen Entladungen [20]. Bei demenziellen Prozessen sind die Bewusstseinsinhalte reduziert. Endstadien gleichen dem VS. Bei Erholung nach generalisierten Anfällen, Koma, VS und beim Erwachen aus der Narkose finden sich Zustände mit unterschiedlich ausgeprägter Wiederherstellung kortikaler Funktionen, die einem MCS entsprechen können.

■ Vegetativer Zustand

Seit der Erstbeschreibung als apallisches Syndrom durch Kretschmer [21] und der monographischen Darstellung durch Gerstenbrand [22] sind Details hinzugefügt, aber auch vergessen worden.

Der VS ist gekennzeichnet durch fehlende Bewusstseinsinhalte und als Zeichen intakter Wecksysteme durch intermittierende Phasen mit geöffneten Augen. Während dieser Phasen zeigt das ARAS im PET einen gesteigerten Metabolismus [15]. Dieser Befund geht mit einer verminderten Aktivität im Precuneus einher, durch die das ARAS von oben nach unten moduliert wird, was quasi einem Versuch entspricht, die Bewusstseinsinhalte doch noch zu erhellen. Im Gegensatz zu

Tabelle 1: Syndrome gestörter neuroexekutiver Funktionen anhand der Basissymptome Reagibilität und Erinnerung

Störung motorischer Kontrolle	Globale zerebrale Funktionsstörung	Partielle zerebrale Funktionsstörung
Reaktivität: 0 oder +/0 Gedächtnis: + Bilaterale Pyramidenbahnläsionen	Reaktivität: 0 Gedächtnis: 0 Koma (Augen geschlossen) bei Störung des ARAS am ponto-mesencephalen Übergang	Reaktivität: +/0 Gedächtnis: +/0 Demenzielle Syndrome
Extrapyramidale Syndrome	Koma (Augen geschlossen mit Ausnahme tonischer Augenbewegungen) bei Störung bis herab auf Mittelhirnebene (Intoxikation, Hypoxie, metabolisch, Narkose etc.)	Absencen, komplex-fokale Anfälle, nicht-convulsiver Status epilepticus, postiktal
Locked-in-Syndrom (klassisch, inkomplett, total)	GTCS, konvulsiver Status epilepticus	Erwachen aus Narkose
Endstadium einer ALS (hier auch frontale kortikale Störungen)	Endzustand demenzieller Syndrome ≈ VS	Reintegrationsstadien nach GTCS, Koma, VS etc.
Schwere periphere Neuropathien (u. a. GBS)	VS (Augen periodisch geöffnet)	MCS

ARAS: aktivierendes, retikuläres aufsteigendes System; GTCS: „Generalized Tonic-Clonic Seizure“; ALS: amyotrophe Lateralsklerose; VS: vegetativer Zustand; GBS: Guillain-Barré-Syndrom; MCS: „Minimally Conscious State“
0: Funktion erloschen: +/0: Funktion gestört; +: Funktion normal

den anfallsartigen tonischen Augenbewegungen in manchen Komaformen dauern die Abschnitte mit offenen Augen beim VS länger. Ihre Deutung als Wachphase eines abnormen Schlaf-Wach-Zyklus ist allgemein anerkannt, obwohl entsprechende EEG-Veränderungen im Gegensatz zum MCS nicht nachgewiesen wurden [23]. Auch bei wiederholter und kunstgerechter Testung finden sich im VS keine Hinweise einer bewussten Reaktion auf äußere Reize. Dies wurde als ein essenzieller Unterschied zum MCS angesehen.

Nach dem zeitlichen Verlauf wurden transiente von persistierenden und permanenten VS unterschieden [24, 25]. Zeitliche Grenzen und ihre Abhängigkeit von der Ätiologie wurden festgesetzt. Bei posttraumatischem VS kann eine Besserung nach einem Jahr nicht mehr erwartet werden, bei hypoxisch bedingtem VS bereits nach 6 Monaten. Die Verabsolutierung dieser Angaben wurde aber durch Verlaufsbeobachtungen mehrfach relativiert.

Die Analyse bildgebender Verfahren bei Patienten im VS unterstützte die oben angeführte Hirntopik der Bewusstseinsinhalte. Im VS bleiben die entsprechenden Regionen im fMRI stumm (Zusammenfassungen bei [8, 9, 26, 27]).

Der VS ist noch immer ein Syndrom auf der Suche nach einem Namen. Die Bezeichnung „apallisches Syndrom“ [21] entspricht nicht der Faktenlage, da weite Teile des Palliums erhalten sein können. Darauf haben Ingvar und Brun [28] hingewiesen, indem sie das apallische Syndrom von schweren dyspallischen Zuständen unterschieden haben. Jennet und Plum [29] prägten den Ausdruck „Persistent Vegetative State“ (PVS). Bei irreversibler Persistenz spricht man von „Permanent Vegetative State“ [24, 25]. Nachteil dieser Bezeichnungen ist neben der identen Abkürzung vor allem die negative Konnotation mit „vegetable“. Deshalb haben Laureys et al. [30] die Bezeichnung „Unresponsive Wakefulness Syndrome“ (UWS) vorgeschlagen. Allerdings gibt es im VS nicht-kortikal vermittelte Reaktionen auf exogene Reize (z. B. Strecksynergismen). Man müsste demnach die Bezeichnung präzisieren auf „Cortically Unresponsive Wakefulness Syndrome“ (CUWS). Jedenfalls hat der von Laureys et al. [30] vorgeschlagene Ausdruck den Vorteil einer Auflistung essenzieller Symptome ohne Implizierung vorschneller prognostischer Aussagen und vor allem ohne ethisch bedenkliche Assoziationen.

■ Minimal bewusster Zustand („Minimally Conscious State“ [MCS])

Definition und klinische Kriterien

Der Ausdruck wurde konsensuell definiert als ein Zustand mit minimalen, aber eindeutigen verhaltensmäßigen Hinweisen auf Bewusstseinsinhalte [1]. Giacino et al. [2] haben diagnostische Kriterien angegeben, diese können nur gelegentlich nachweisbar sein. Eine längerdauernde und wiederholte Untersuchung ist deshalb notwendig. Als Hinweise auf minimal erhaltenes Bewusstsein wurden angesehen: gerichtete Schmerzabwehr, gerichtete Hinwendung zu akustischen Reizen, anhaltende visuelle Fixation sowie situationsbezogenen Vokalisation, Lachen und Weinen. Deutliche Hinweise sind Greifen nach Objekten, teilweise Befolgung von Aufträgen,

anhaltende Blickfolge und sinnvolles Sprechen oder Gestikulieren.

Natürlich sind diese Symptome im Kontext des neurologischen Befundes zu interpretieren (z. B. Ausschluss von Aphasien). Auch dürfen Hirnstamm-gesteuerte Automatismen [31] nicht mit bewussten Reaktionen verwechselt werden. Fins et al. [32] betonten die Abgrenzung dieser motorischen Entäußerungen von bewussten Reaktionen im MCS. Illusionäre Fehldeutungen durch Angehörige sind psychologisch verständlich. Nicht selten allerdings sind Beobachtungen nicht-ärztlicher Personen oft der einzige und lange missachtete Hinweis, dass kein PVS, sondern MCS vorliegt.

Surrogatparameter

Eine beträchtliche konzeptionelle und ethische Unschärfe resultierte aus dem Einschluss von elektrophysiologischen und bildgebenden Parametern in die Kriterien des MCS.

Bauer et al. [17] beobachteten bei einer Patientin mit Infarkten in beiden Hirnschenkeln und verhaltensmäßig totaler Reaktionslosigkeit einen normalen Alpha-Rhythmus sowie normale Schlafmuster mit Arousal-Reaktionen im konventionellen EEG. Aufgrund des als sicher geltenden Zusammenhangs eines normalen Alpha-Rhythmus mit erhaltenem Bewusstsein wurde angenommen, dass die Patientin total „locked-in“, aber nicht bewusstlos sei. Dieser wissenschaftstheoretisch nicht stringente Schluss wurde in mehreren Untersuchungen von Surrogatparametern an kommunikationsunfähigen Patienten wiederholt. Leon-Carrion et al. [33] fanden die Powerspektren für Delta-Wellen in den verantwortlichen kortikalen Regionen im MCS im Vergleich zum VS vermehrt. Kotchoubey und Lang [5] stellten eine abnehmende Komplexität der EEG-Muster in der Reihe vom normalen Probanden zu MCS und VS fest. Schnakers et al. [34] registrierten P₃-Antworten, evoziert durch Anrede mit dem eigenen Namen bei allen MCS-Patienten, aber bei keinem im VS. Landness et al. [23] schließlich untersuchten prozessierte EEG-Nachableitungen. Im MCS konnten Schlafmuster abgeleitet werden, im VS hingegen nicht.

Zahlreiche fMRI-Untersuchungen an Patienten im MCS ergaben Hinweise für erhaltenes Sprachverständnis und für eine emotionelle Verarbeitung äußerer Eindrücke (Zusammenfassung bei [35]). Selbst bei Patienten, die klinisch als PVS imponierten, wurden fMRI-Aktivierungen mit erhaltenen Bewusstseinsinhalten erklärt. Das Ausmaß der Bewusstseinsstörung bei nicht-kommunikationsfähigen Patienten korrelierte mit der Reduktion der Verbindungen innerhalb des DMV [16]. Besondere Beachtung fand eine Arbeit, die eine willkürliche Modulation der fMRI-Aktivität bei Patienten im MCS, aber auch im PVS berichtete [36]. Den Patienten wurde aufgetragen, sich Tennisspielen oder einen Gang durch ihr Zuhause vorzustellen. Während dieser Aktivitäten kam es zu einer Aktivierung von Kortexarealen im fMRI. Gegen die Annahme, dass dies ein Beweis für erhaltenes Bewusstsein sei, können mehrere Einwände angeführt werden. Es besteht keine Möglichkeit zu verifizieren, dass die Aufträge verstanden und in der geforderten Weise durchgeführt wurden. Das Argument, dass die Aktivierung dies beweise, ist ein klassisches Beispiel eines Zirkelschlusses. Die Bezeichnung als

„willkürliche Modulation“ mündet in der empirisch nicht beantwortbaren Frage, was denn Wille sei. Und schließlich bleibt die Unsicherheit der Wertigkeit von Surrogatparametern, die nicht durch eine Überprüfung der tatsächlichen Endpunkte bestätigt werden können. Ropper [4] hat die Problematik im Titel seines Editorials auf den Punkt gebracht: „*Cogito ergo sum by MRI*“. Trotz aller Einwände aber unterstützen die elektrophysiologischen und bildgebenden Befunde die Unterscheidung des MCS vom VS, wenn sie zusätzlich zum klinischen Befund und nicht isoliert gewertet werden.

■ Prognose des PVS und MCS

Berichte über unerwartete Verbesserungen des PVS nach jahrelangem Verlauf haben zu ausgiebigen Diskussionen geführt [37–40]. Alle diese Einzelfälle relativieren die angegebenen zeitlichen Grenzen der Erholungsmöglichkeit [24, 25]. Immer stellt sich auch die Frage nach der Sicherheit der Diagnose. Fehldiagnosen des PVS sind häufig [41–44].

Giacino et al. [2] wiesen darauf hin, dass MCS kein stationärer Zustand sein muss, sondern dass eine Erholung möglich ist. Neben chronischen MCS gibt es auch kurzfristige Bilder. MCS kann nach Narkose [45] und in der posttraumatischen Verwirrtheit [46] als kurzdauerndes Stadium beobachtet werden. In den ersten Tagen oder Wochen nach neurochirurgischen Eingriffen gibt es ebenfalls Zustände, die einem MCS entsprechen. Insgesamt fehlen bislang epidemiologische Angaben und auch Versuche, die verschiedenen Stadien nach zeitlichen und neurologischen Gesichtspunkten systematisch zu erfassen.

Die verfügbaren prognostischen Daten sind deshalb nicht einheitlich. Giacino [47] betonte, dass die Prognosen bei länger-dauerndem MCS besser als beim VS waren. Lammi et al. [48] untersuchten den Verlauf des posttraumatischen MCS nach 2–5 Jahren. Alle Patienten zeigten Residualschäden, die überwiegende Zahl blieb funktionell abhängig. Die Dauer des MCS innerhalb der Grenzen von 27–615 Tagen erlaubte keine prognostische Differenzierung. Luauté et al. [49] verglichen den Verlauf zwischen MCS und PVS. Nach einjähriger Dauer des Zustandes verbesserte sich dieser bei $\frac{1}{3}$ der MCS-Patienten, aber bei keinem im PVS. Jedoch blieben auch die gebesserten Patienten schwer behindert. Strauss et al. [50] untersuchten das Überleben bei Kindern im PVS, im immobilen MCS und im mobilen MCS. Kein Unterschied wurde gefunden zwischen PVS und immobilen MCS (63 % bzw. 65 % Überlebensrate). Ein signifikanter Unterschied mit 85 % Überlebenden wurde beim mobilen MCS festgestellt. Trotz der begrenzten Aussagekraft dieser Studien kann mit Fins [39] festgehalten werden, dass der MCS eine bessere Prognose als ein diagnostisch gesicherter PVS hat und dass beide nicht kategorisch als irreversible statische Zustände aufgefasst werden können, da späte Änderungen möglich sind.

■ PVS und MCS sind keine getrennten Erkrankungen, sondern Verlaufsstadien globaler zerebraler Funktionsstörungen

Für schwere ZNS-Erkrankungen mit Bewusstseinsresten wurde der neue Ausdruck MCS geprägt. Frühere Beobachtun-

gen wurden nicht erwähnt. Die Bezeichnung PVS [24, 25] impliziert unveränderbare Irreversibilität, Erholungsstadien finden nicht genügend Beachtung. UWS (CUWS) beschreibt den Zustand ohne prognostische Festlegungen. Die Unterscheidung zwischen MCS und PVS führt zum Schluss, dass es sich dabei um unterschiedliche Krankheitsbilder handelt. Dies entspricht aber nicht den Verläufen. In diesem Zusammenhang ist daran zu erinnern, dass Gerstenbrand schon in seiner Monographie [22] mehrere Erholungsphasen des apallischen Syndroms systematisch beschrieben hat. Acht Remissionsphasen wurden klinisch abgegrenzt. Auch wenn diese nicht durch Cluster-Analysen statistisch verifiziert wurden, stellen sie doch einen wichtigen grundsätzlichen Hinweis dar. CUWS und MCS sind Verlaufsphasen eines Krankheitsgeschehens mit zahlreichen Übergängen, deren endgültige Prognose an kein absolutes zeitliches Limit gebunden ist. Schon aus der Definition und aus den Kriterien des MCS nach Giacino et al. [2] lässt sich ersehen, dass darin verschiedene neurologische Abstufungen enthalten sind. Eine differenzierte Charakterisierung der Erholungsphasen sowie deren Epidemiologie können Grundlage zur Lösung therapeutischer, prognostischer und ethischer Fragen sein und sollten vordringlich beforscht werden.

■ Relevanz für die Praxis

Die Diagnose des „Persistent Vegetative State“ (PVS) bzw. „Unresponsive Wakeful State“ (UWS) ist immer mit der Gefahr verbunden, Bewusstseinsreste zu übersehen. Die Beschreibung des „Minimally Conscious State“ (MCS), das Hinzufügen der Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen zu seinen Kriterien und die Berichte überraschender Verläufe führten zu einer Neubewertung: PVS wird als Zustand mit offener Prognose angesehen. Ist das eine neue Erkenntnis? Wissenschaftliche Umbrüche zeigen gelegentlich das Vergessen früherer Daten [22] auf. In entsprechenden Zentren galt schon immer der Grundsatz, mit schwerst hirngestörten Patienten so umzugehen, als ob eine Art Bewusstsein erhalten wäre. Zeitliche Limits einer Besserungsmöglichkeit wurden im Einzelfall nicht festgelegt. Die ethischen und therapeutischen Konsequenzen aus spät im Verlauf auftretenden Verbesserungen [39] und aus den Ergebnissen der Zusatzuntersuchungen [51] wurden durch diese Praxis vorweggenommen. Keine wie immer gearteten religiösen, weltanschaulichen, ökonomischen, politischen oder emotionellen Haltungen der agierenden Personen können das jeweilige Schicksal des Patienten bestimmen. Die praktischen ärztlichen Entscheidungen sollten daher nicht vorschnell getroffen werden. So genannte evidenzbasierte Richtlinien sind im Einzelfall immer im Sinne einer möglichen Zustandsverbesserung zu hinterfragen. Das Recht auf maximale Betreuung und Behandlung schließt aber andererseits das Recht zu sterben nicht aus [52].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren haben im Zusammenhang mit der vorgelegten Arbeit keine wie immer gearteten Interessenkonflikte.

Literatur:

1. Aspen Consensus Conference. Workgroup on the vegetative and minimally conscious states. Presented at the Biomedical Institute, March 19–23, 1996, Aspen, Colorado.
2. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349–53.
3. Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001; 124: 1263–89.
4. Ropper AH. Cogito ergo sum by MRI. *N Engl J Med* 2010; 362: 648–9.
5. Kitchouebay B, Lang S. Intuitive versus theory-based assessment of consciousness: The problem of low-level consciousness. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 430–2.
6. Bleuler M, Willi J, Bühler HR. Akute psychische Begleiterscheinungen körperlicher Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, 1966.
7. Niedermeyer E. A concept of consciousness. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 7–15.
8. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 556–9.
9. Raichle M. The brain's dark energy. *Science* 2006; 314: 1249–50.
10. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455–73.
11. Parvizi J, Damasio A. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 2003; 126: 1524–36.
12. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioral correlates. *Brain* 2006; 129: 564–83.
13. Crick F, Koch C. A framework for consciousness. *Nat Neurosci* 2003; 6: 119–26.
14. Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workshop framework. *Cognition* 2001; 79: 1–37.
15. Silva S, Alacoque X, Fourcade O, et al. Wakefulness and loss of awareness. *Brain and brainstem interaction in the vegetative state. Neurology* 2010; 74: 313–20.
16. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJF, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010; 133: 161–71.
17. Bauer G, Gerstenbrand F, Rimpl E. Varieties of the locked-in syndrome. *J Neurol* 1979; 221: 77–91.
18. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. 3rd ed. FA Davis, Philadelphia, 1980.
19. Unterberger I, Trinka E, Bauer G. Involuntary motor phenomena in advanced coma states. *Epileptologia* 2009; 17: 135–43.
20. Blumenfeld H, Taylor J. Why do seizures cause loss of consciousness? *Neuroscientist* 2003; 9: 301–10.
21. Kretschmer E. Das apallische Syndrom. *Z Ges Neurol Psychiatr* 1940; 169: 576–9.
22. Gerstenbrand F. Das traumatische apallische Syndrom. Springer, Wien-New York, 1967.
23. Landness E, Bruno MA, Noirhomme Q, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain* 2011; 134: 2222–32.
24. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 1994; 330: 1499–508.
25. Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 1994; 330: 1572–9.
26. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3: 537–46.
27. Boly M, Garrido MI, Gosseries O, et al. Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science* 2011; 332: 858–62.
28. Ingvar DH, Brun A. Das komplette apallische Syndrom. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1972; 215: 219–39.
29. Jennet B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972; 1: 734–7.
30. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine* 2010; 8: 68–71.
31. Aichner F, Gerstenbrand F, Poewe W. Primitive motor patterns and stereotyped movements. A comparison of findings in early childhood and in the apallic syndrome. *Int J Neurol* 1982–1983; 16–17: 21–9.
32. Fins JJ, Master MG, Gerber LM, et al. The minimally conscious state. A diagnosis in search of epidemiology. *Arch Neurol* 2007; 64: 1400–505.
33. Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Damas-Lopez J, et al. Brain function in the minimally conscious state: A quantitative neurophysiological study. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1506–14.
34. Schnakers C, Perrin F, Schabus M, et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008; 71: 1614–20.
35. Owen AM, Coleman MR. Functional neuroimaging of the vegetative state. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 235–43.
36. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010; 362: 579–89.
37. Annas GJ. "Culture of Life" politics at the bedside – The case of Terri Schiavo. *N Engl J Med* 2005; 352: 1710–5.
38. Andrews K. Recovery of patients after four months or more in the persistent vegetative state. *BMJ* 1993; 306: 1597–600.
39. Fins JJ. The ethics of measuring and modulating consciousness: the imperative of minding time. *Prog Brain Res* 2009; 177: 371–82.
40. Voss HU, Ulug AM, Dyke JP, et al. Possible axonal regrowth in late recovery from minimally conscious state. *J Clin Invest* 2006; 116: 2005–11.
41. Andrews K, Murphy L, Munday R, et al. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ* 1996; 313: 13–6.
42. Childs NL, Mercer WN, Childs HW. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 1993; 43: 1465–7.
43. Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, et al. Behavioural evaluation of consciousness in severe brain damage. *Prog Brain Res* 2005; 150: 397–413.
44. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology* 2009; 9: 35–9.
45. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anaesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010; 363: 2638–50.
46. Nakase-Richardson R, Yablou SA, Sherer M, et al. Emergence from minimally conscious state. *Neurology* 2009; 73: 1120–6.
47. Giacino JT. The vegetative and minimally conscious states: Consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *NeuroRehabilitation* 2004; 19: 293–8.
48. Lammi MH, Smith VH, Tate RL, et al. The minimally conscious state and recovery potential: A follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 746–54.
49. Lauteau J, Maucourt-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010; 75: 246–52.
50. Strauss DJ, Ashwal S, Day SM, et al. Life expectancy of children in vegetative and minimally conscious states. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 312–9.
51. Fins JJ, Shapiro ZE, Zachary E. Neuroimaging and neuroethics: clinical and policy considerations. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 650–4.
52. Syd L, Johnson M. The right to die in the minimally conscious state. *J Med Ethics* 2011; 37: 175–8.

Prim. Mag. Dr. med. Richard Bauer

Geboren 1968. 1987–1995 Studium der Humanmedizin an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. 1996–1999 Universitätsassistent am Institut für Pharmakologie in Innsbruck. 1999–2004 Ausbildung zum Facharzt für Neurochirurgie an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Innsbruck. 2005–2011 Oberarzt an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck. 2005–2008 Managementausbildung: Studium zum Magister der Gesundheitswissenschaften (UMIT, Hall). 2009–2010 Ausbildung zum Qualifizierten Klinischen Risikomanager nach ONR 49003. 2010 Facharzt für Neurochirurgie – Additivfach Intensivmedizin. Seit 2011 Ärztlicher Leiter der Abteilung für Neurochirurgie des LKH Feldkirch.



Xarelto 15 mg/20 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 15/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 15 mg-Filmtablette enthält 24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Liste der sonstigen 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 den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung, wie z.B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Apixaban, Dabigatran etc.), außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und 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 Nierenfunktions-einschränkung (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 Thrombolysen 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, Hämoptysen, 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:** Juni 2013



49. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie

Funktions- erhalt

**10.–12.
Oktober 2013**

Hotel Grauer Bär
Universitätsstraße 5–7, 6020 Innsbruck

Organisation:

Universitätsklinik für Neurochirurgie Innsbruck

Tagungspräsident:

Univ.-Prof. Dr. Claudius Thomé

Wissenschaftliches Programm:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Ortler

Tagungssekretär:

Dr. Christian F. Freyschlag

www.oegnc-jahrestagung.at

Gesamtorganisation:

ghost.convention.group

2380 Perchtoldsdorf

Donauwörther Straße 12/1

T: +43 1 869 21 23 512

F: +43 1 869 21 23 510

office@conventiongroup.at

www.conventiongroup.at

Ein Jahr Erfahrung mit dem intraoperativen Hochfeld-MRT

M. Aichholzer¹, B. Tomancok¹, W. Wies¹, M. Sonnberger², G. Wurm¹

Kurzfassung: Zielsetzung: Mithilfe des intraoperativen Magnetresonanztomographen (iMRT) lassen sich das Ausmaß und die Genauigkeit einer beabsichtigten Läsionsresektion in der Neurochirurgie verbessern. Durch die intraoperative Aktualisierung der Bilddaten ist die Schwachstelle der bisherigen, auf präoperativen Untersuchungen basierenden Neuronavigation behoben.

Methoden: In einer prospektiven Untersuchung wurde bei 92 Patienten mit zerebralen (97 %) und intraspinalen Läsionen (3 %) eine Läsionektomie mit anschließender iMRT durchgeführt. Bei 55 % der im iMRT operierten Patienten wurde ein Gliom, bei weiteren 23 % ein Hypophysenadenom transsphenoidal endoskopisch reseziert. Bei Identifizierung eines unbeabsichtigten Tumorrestes wurde dieser nach der iMRT entfernt bzw. reduziert. Dabei wurde die Neuronavigation mit den iMRT-Untersuchungen aktualisiert.

Ergebnisse: In 31 % wurde ein resektabler bzw. unbeabsichtigter Tumorrest von durchschnittlich 14,1 % des ursprünglichen Tumorumfanges festgestellt. In 95 % wurde eine, in 5 % der Operationen wurden 2 iMRT durchgeführt. Bei allen Eingriffen konnten 95 % des präoperativ beabsichtigten Resektionsareals entfernt werden. Eine passagere neurologische Verschlechterung in 17 % der Patienten war 8 Wochen nach der Operation zurückgebildet. In

3 Operationen (3 %) war aus technischen (2 %) und anästhesiologischen (1 %) Gründen keine iMRT möglich.

Schlussfolgerung: Laut Literatur ermöglicht das iMRT durch Erhöhung des Resektionsausmaßes eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls bzw. der Überlebenszeit. Gleichermaßen verbessert es die Sicherheit der Operation und reduziert die Wahrscheinlichkeit postoperativer Defizite. Es gilt, diese Literaturangaben nach einem längeren Untersuchungszeitraum und einer höheren Anzahl auch bei unseren Patienten in Zukunft zu bestätigen.

Schlüsselwörter: intraoperative Kernspintomographie, multimodale Neuronavigation

Abstract: One-Year Experience with the Intraoperative High-Field MRT. Objective: By means of intraoperative magnetic resonance tomography (iMRT) the extent of resection and the accuracy of intended lesionectomy can be improved in neurosurgery. By updating the navigational data with the intraoperative examination, inaccuracy caused by brain shift is avoided.

Methods: In a prospective study, 92 patients with cerebral (97 %) and spinal (3 %) lesions were operated and controlled by means of iMRT.

In 55 %, a glioma was operated and in a further 23 % pituitary adenomas were resected transphenoidal-endoscopically. In case of an unintended residual tumor it was resected or reduced directly after examination. The neuronavigation database was updated with the iMRT.

Results: In 31 % of the cases, a large or unexpected residual tumor was detected. It measured 14.1 % of the original tumor volume. In 95 % one and in 5 % 2 iMRT were needed. In all surgeries, 95 % of the preoperatively intended tumor volume could be resected. Intermediate neurological deterioration was observed in 17 % of the patients that resolved 8 weeks after surgery. iMRT was absent in 3 % of the surgeries due to technical problems in 2 % and anesthesiological problems in 1 %.

Conclusion: The literature reports that iMRT provides a higher extent of resection and therefore increases the progression-free interval and survival time. In addition, it improves the safety of the surgical procedure and minimizes the possibility of neurological deterioration. To find the same results in our patients, a longer observation time and an increasing number of patients is required. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (3): 114–8.**

Key words: intraoperative magnetic resonance tomography, multimodal neuronavigation

■ Einleitung

Das Resektionsausmaß ist in der Neurochirurgie der wichtigste prognostische Parameter in der Tumorbehandlung [1–7]. Die Neuronavigation unterstützt den Chirurgen vor allem bei der Resektion von Tumoren in eloquenten Arealen, wo anhand der entsprechenden präoperativen MR-Bildgebung (funktionelle Magnetresonanztomographie [fMRT] und Hirnbahndarstellung [DTI]) der operative Zugang so geplant werden kann, dass Funktionsareale nicht verletzt werden. Mit zunehmender Dauer der Operation verlieren diese „Offline-Daten“ durch permanenten Liquorverlust und fortschreitende Tumorresektion ihren Bezug zum Online-Geschehen („brain shift“) [8]. Dadurch verliert das Neuronavigationssystem mit Zunahme der Operationsdauer seine Genauigkeit und Gültigkeit. Eine Lösung für dieses Problem bietet das intraoperative MRT (iMRT) [9]. Diese „Online-Untersuchung“ ermöglicht

die Aktualisierung der Bilddaten und bietet somit dem Chirurgen die Möglichkeit, das aktuelle Ausmaß der Tumorresektion festzustellen, mögliche unerwartete Tumorreste darzustellen und die aktuellen anatomischen und funktionellen Bilddaten in die Neuronavigation einzuspielen [10, 11]. Somit kann der aktuelle Stand der Operation als 3D-Datensatz dargestellt und auch in das Operationsmikroskop übertragen werden.

■ Methoden

In der Neurochirurgischen Abteilung der Landesnervenklinik Linz ist seit Mai 2011 ein iMRT (GE MR 450w, 1,5 Tesla) in Betrieb. Durch bauliche Umgestaltungen wurde ein 2-Raum-Konzept geschaffen, welches einerseits einen voll ausgestatteten Operationssaal in einem Raum und andererseits einen 1,5-Tesla-Hochfeld-MRT im benachbarten Raum beherbergt (Abb. 1). Beide Räumlichkeiten können unabhängig voneinander genutzt werden. Wenn der Operationsverlauf eine Bildaktualisierung bedingt, kann der Patient nach Entfernung sämtlicher ferromagnetischer Teile aus dem Operationsbereich (Operationsinstrumente) und steriler Abdeckung des Operationsbereiches mittels eines Transfertisches nach Öffnen der Verbindungstüre in den Hochfeld-MRT (= iMRT) geschoben werden. Die Lagerung des Patienten wird dabei nicht verändert. Dies erfordert eine MRT-taugliche Mayfield-

Eingelangt am 27. April 2012; angenommen am 15. Mai 2012; Pre-Publishing Online am 5. Juli 2012

Aus der Abteilung für ¹Neurochirurgie und ²Radiologie, Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Martin Aichholzer, Abteilung für Neurochirurgie, Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15; E-Mail: martin.aichholzer@gespag.at



Abbildung 1: Zwei-Raum-Konzept mit unabhängig voneinander nutzbaren Räumen. Die 5-Gauß-Linie als Grenze für unbedenkliche Anwendung ferromagnetischer Gegenstände ohne Gefahr für magnetische Anziehung in den Magneten oder Artefaktentstehung befindet sich außerhalb des Operationssaales. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von GE Healthcare.

Halterung sowie eine daran fixierte Lagerungsplatte, auf der der Patient im Falle einer iMRT vom Operationstisch auf den Transfertisch und von dort auf den MRT-Tisch des iMRT geschoben wird. Weiters ist im 2-Raum-Konzept die MRT-Tauglichkeit der gesamten anästhesiologischen Ausrüstung Voraussetzung (intubierter, sedierter und kontrolliert beatmeter Patiententransport in den MRT und wieder retour), während die gesamte übrige Ausstattung des Operationssaales und der darin befindlichen Geräte und Instrumente keiner besonderen Spezifizierung bedarf und sich somit nicht von der üblichen Ausstattung normaler neurochirurgischer OPs unterscheidet.

Vor der iMRT muss die MRT-Spule in Höhe der zu untersuchenden Region positioniert werden. Sie besteht aus 2 Teilen: Der erste wird unmittelbar nach der Lagerung des Patienten für die Operation zwischen dem Kopf des Patienten und der Mayfield-Halterung fixiert, der zweite Spulenteil wird nach Abdeckung der Wunde gegenüber dem ersten Spulenteil am Patienten fixiert. Die intraoperative Untersuchung dauert je nach gewünschter MR-Sequenz (T1 ohne und mit Kontrastmittel, Flair, T2) durchschnittlich 20 Min. (15–25 Min.) Nach Rückkehr in den Operationssaal wird die sterile Patientenabdeckung durch den Instrumentar neu durchgeführt bzw. ergänzt und die Operation kann fortgesetzt werden. Insgesamt beträgt die Gesamtdauer der Unterbrechung des operativen Eingriffs zwischen 35 und 45 Minuten.

Zwischen 05/2011 und 04/2012 wurden im iMRT 92 Operationen durchgeführt, wobei 89 Patienten an zerebralen Läsionen und 3 Patienten an intraspinalen Tumoren operiert wurden. Von den zerebralen Läsionen wurden 51 (55 %) Patienten an Gliomen und 23 (25 %) Patienten an sellären Prozessen transsphenoidal endoskopisch operiert. Die sellären Prozesse unterteilten sich in 21 Hypophysenadenome und 2 endo-/supraselläre Meningeome.

Bei den restlichen 18 Patienten (20 %) verteilten sich die histologischen Befunde wie in Tabelle 1 angeführt. Die 3 Eingriffe an intraspinalen Tumoren wurden im Bereich der Halswirbelsäule vorgenommen. Histologisch handelte es sich dabei um 1 Ependymom, 1 Hämangioblastom und 1 Neurinom. Die Geschlechtsverteilung der operierten Patienten war annä-

Tabelle 1: Histologie der zerebralen Läsionen

Histologie	n	Bemerkung
Glioblastom	26	
Hypophysenadenom	21	
Astrozytom WHO II + III	17	
Mischgliom WHO II + III	7	
Metastase	5	
Kavernom	5	
Meningeom	5	2 transsphenoidal
Plasmozytom	1	
Lymphom mit Einblutung	1	
Kortikale Dysplasie	1	
Summe	89	

Tabelle 2: Multimodale Navigationsdaten (für alle 92 Eingriffe wurden MR-Daten erhoben, zusätzlich zur MR wurden die angeführten multimodalen Navigationsdaten erstellt).

Daten für Navigation	n
Funktionelle Magnetresonanztomographie	18
Traktographie	21
Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung	3
MR-Angiographie	24
Flair	11
T2	7
Positronen-Emissionstomographie	3

hernd gleich (m:f = 47:42), die Altersverteilung umfasste ein Lebensalter von 18–84 Jahren (mean = 52 Jahre).

Bei allen zerebralen Eingriffen wurde eine auf präoperativen MRT-Daten basierende Neuronavigation (Stealth, Medtronic) verwendet, bei 22 Eingriffen wurde zusätzlich ein CT-Datensatz benötigt. Je nach Lage und Bezug der zu operierenden Läsionen wurden bei den Patienten mit zerebralen Läsionen weitere MRT-, fMRT- oder/und nuklearmedizinische Datensätze in die Neuronavigation eingespielt (Tab. 2). Bei allen Eingriffen wurden die multimodalen Navigationsdaten mittels iMRT aktualisiert.

Bei 4 Patienten (4,5 %) wurde aufgrund der Nähe der Pathologie zum Sprachzentrum eine Wachoperation durchgeführt.

Eine intraoperative MRT wurde in 87 Operationen (94,6 %) 1-malig und in 5 Operationen (5,4 %) 2-malig durchgeführt (1,1 iMRT/Patient).

Eine frühe postoperative MRT-Kontrolle innerhalb von 24 Stunden nach Abschluss der Operation wurde bei allen Patienten durchgeführt, um das endgültige Resektionsausmaß festzustellen.

■ Ergebnisse

Ein unbeabsichtigter Tumorrest fand sich in 28 (31 %) von 89 Patienten, die an zerebralen Läsionen operiert wurden. Bei der volumetrischen Auswertung zeigte sich ein Resttumoranteil von 14,1 % (1–38,4 %) vom ursprünglich präoperativ

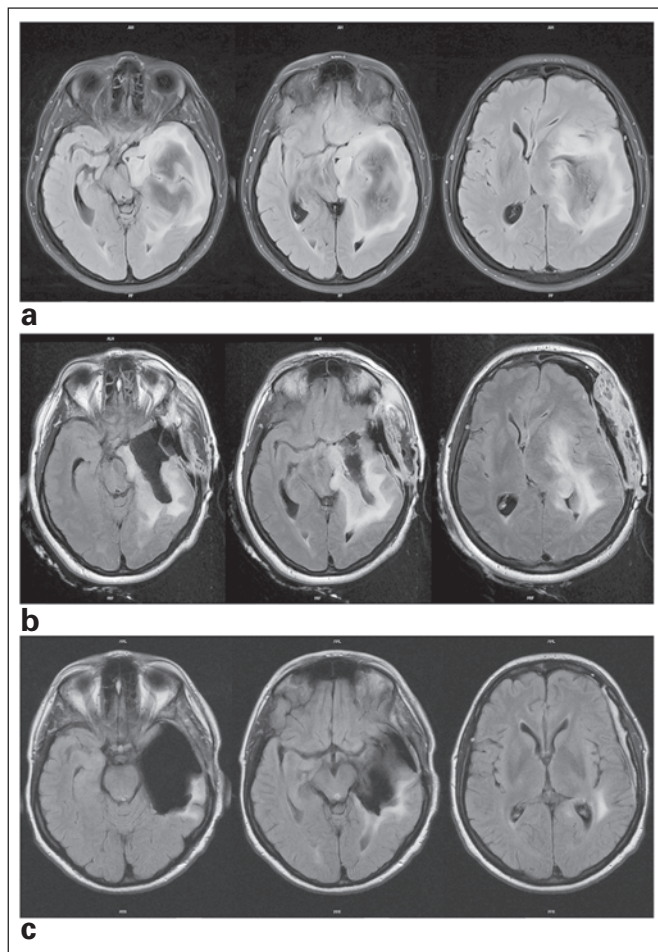


Abbildung 2: 46-jährige Patientin mit Wortfindungsstörungen, Gedächtnisstörungen, psychomotorischer Verlangsamung und Gesichtsfeldausfall; **(a)** präoperativ 02/2012 (axial Flair); **(b)** intraoperativ 02/2012 (axial Flair): Resttumoranteile in den dorsalen Tumorausläufern und temporomesial dem Hirnstamm anliegend; **(c)** postoperativ 06/2012 (axial Flair): Geringe Tumorreste temporodorsal an das Trigonum angrenzend; Histologie: anaplastisches Astrozytom WHO III.

gemessenen Tumolvolumen. In allen Fällen wurde eine weitere Tumoresektion vorgenommen. In den 5 Fällen (5 %), bei denen eine zweite iMRT weitere resektable oder unbeabsichtigte Tumorreste zeigte, fand ebenso eine weitere Tumoresektion statt. In allen operierten Läsionen konnten 95 % des beabsichtigten Resektionsareals entfernt werden (91–100 %). In 8 Patienten (9 %) mit zerebralen Läsionen trat im postoperativen Verlauf eine transiente Hemisymptomatik (oder Verschlechterung einer vorbestehenden Hemisymptomatik) auf, die sich nach spätestens 8 Wochen rückbildete (oder eine Verbesserung zu präoperativ zeigte). Ebenso waren passagere Defizite in Form einer Gedächtnisstörung bei 3 Patienten (3,4 %) und in Form einer gemischten Aphasie bei 4 Patienten (5 %) feststellbar. Bei den 21 transsphenoidal endoskopisch operierten Hypophysenadenomen zeigte die postoperative MRT-Untersuchung in 6 von 21 Patienten (29 %) eine kalkulierte subtotale Adenomentfernung. Eine komplette Adenomentfernung war in 15 von 21 Patienten (71 %) möglich. In 2 transsphenoidal endoskopisch operierten endo-/suprasellären Meningeomen wurde bei einem Patienten eine Tumobiopsie und Entlastung des Chiasmata durchgeführt, beim zweiten Patienten war eine subtotale Resektion möglich.

Bei 3 Eingriffen (3,3 %) konnten keine iMRT-Untersuchungen durchgeführt werden. In 2 Fällen war der Kernspintomograph

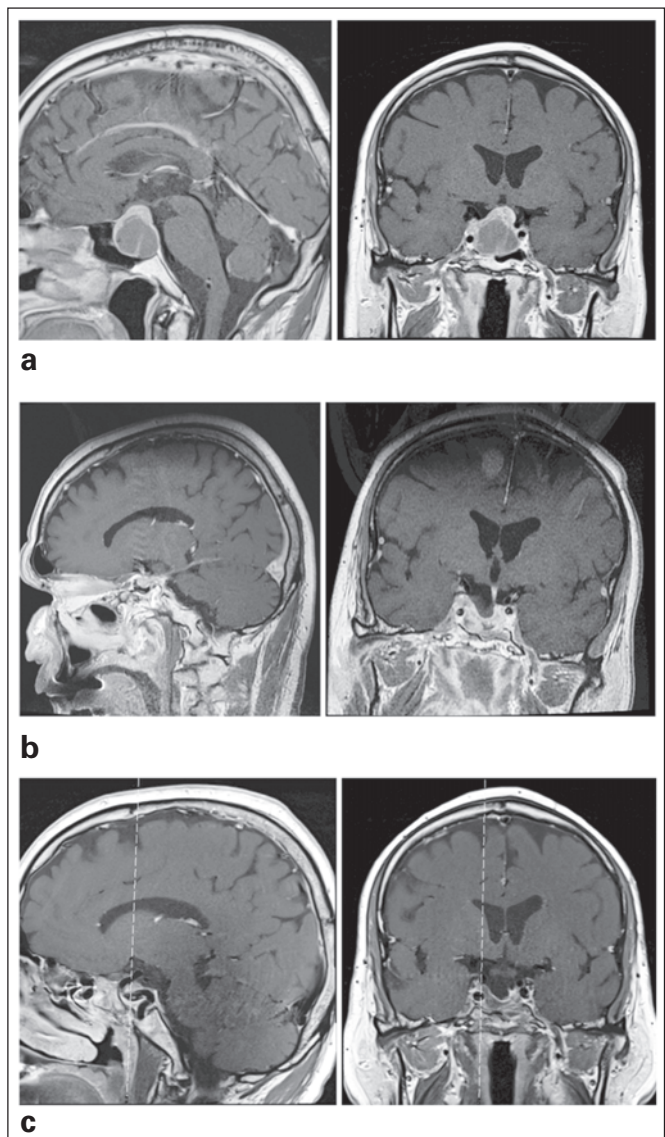


Abbildung 3: **(a)** Hypophysenadenom präoperativ 11/2011 (T1 + Kontrastmittel [KM]): zystisch solides Hypophysenadenom mit parasellärer Tumorausdehnung rechts; **(b)** intraoperativ 11/2011 (T1 + KM): mit kleinem residuellem Tumorausläufer an der medialen Sinus-cavernosus-Wand rechts; **(c)** postoperativ 02/2012 (T1 + KM): Bestätigung der kompletten Tumoresektion in der postoperativen 3-Monats-Kontrolle.

nicht funktionsfähig, in einem Fall kam es beim Patienten intraoperativ zu einem unerwarteten therapieresistenten Vorhofflimmern, weshalb die Operationsdauer auf das Notwendigste beschränkt und das beabsichtigte iMRT abgesagt wurde.

Die 3 spinalen Eingriffe wurden im Bereich der HWS vom kraniozervikalen Übergang bis in Höhe C5 vorgenommen. Es zeigten sich bei guter Bildqualität keine Tumorreste im iMRT. Unterhalb von C6 wurde ein Verlust der Bildauflösung sichtbar.

■ Diskussion

Die multimodale Bildfusion für die prä- und intraoperative Navigation bedarf eines Hochfeldmagneten. Die funktionellen, traktographischen (Diffusion Tensor Imaging [DTI]) und nuklearmedizinischen Untersuchungen werden fusioniert und bieten gemeinsam mit der exakten anatomisch-morphologischen Darstellung des Hirngewebes eines Hochfeld-MRT die Voraussetzung für optimale Operationsergebnisse (Tab. 2) [12].

Das richtige Ausmaß der Resektion ist in der Neurochirurgie eines der wichtigsten Ziele. In der Epilepsiechirurgie [13, 14] ist das entscheidend, um die Anfallsfrequenz zu reduzieren. In der Tumorchirurgie ist das Resektionsausmaß neben dem Lebensalter und weiteren adjuvanten Therapien ein wichtiges Kriterium in der Überlebenszeit der Patienten [3]. Dies gilt für niedriggradige Gliome ebenso wie für hochgradige (Abb. 2) [4, 5]. Aber auch in der Hypophysenchirurgie (Abb. 3) ist es eine wichtige Voraussetzung für die Heilung bzw. das rezidivfreie Intervall [7, 15]. Bei Läsionen in oder angrenzend an eloquente Areale ist die Gewährleistung der neurologischen Funktionen des Patienten neben der maximalen Läsionsresektion entscheidend. Große Vorteile für die Verbesserung beider Parameter bot die Einführung der Navigation in die Neurochirurgie. Mit zunehmender Verbesserung der bildgebenden Verfahren, insbesondere der MR-Diagnostik (fMRT, DTI, suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung [SWI]), konnten auch diese präoperativen Daten zugunsten des Patienten für die Zugangsplanung und Definition der Resektionsgrenzen genutzt werden. Doch wie bereits bestens bekannt, war der Genauigkeit dieser Daten mit der Dauer der Operation ein Ablaufdatum gesetzt. Die iMRT ist nun die geeignete Methode, um sowohl die anatomischen als auch die funktionellen Daten zu aktualisieren und dem Operationsverlauf anzugleichen [16]. Sie bietet nicht nur die Möglichkeit, das aktuelle Resektionsausmaß zu bestimmen und mögliche unerwartete Tumorreste sichtbar zu machen, sondern auch den „brain shift“ darzustellen [8]. Durch Einspielen der aktualisierten Daten in die Navigation kann zusätzlich zur genaueren Fortführung der Tumorsektion auch die Sicherheit für den Patienten deutlich erhöht werden. Bei 15 Patienten (16 %) war im postoperativen Verlauf eine passagere Verschlechterung der präoperativen Beschwerdesymptomatik feststellbar. Die Wiederherstellung bzw. Verbesserung der Defizite (Hemisymptomatik, Aphasie, Gedächtnisstörung) lässt in Zusammenschau mit der postoperativen MRT den Schluss zu, dass die Läsion in diesen Fällen an der Grenze zum eloquenten Areal durchgeführt wurde (Abb. 4). Es erfolgte somit die größtmögliche Tumorsektion bei Erhaltung der neurologischen Funktion.

Bei 4 Patienten mit Nahebezug zur Sprachregion bzw. verbindenden Fasersystemen wurde eine Wachoperation durchgeführt. Die Planung dieser Eingriffe erfolgte so, dass zuerst die weiter von den wichtigen Funktionsarealen entfernten Tumoranteile (70–80 %) unter Vollnarkose reseziert wurden, dann erst der Patient nach Abdrehen der Sedierung erwachte und die Larynxmaske entfernt werden konnte. Der Rest des Tumors konnte in weiterer Folge während laufender Patiententestung durch den Neurologen/Neuropsychologen entfernt werden. Nach Beendigung der Wachphase folgten die Larynxmaskennarkose und die Durchführung des iMRT. Im Falle eines unbeabsichtigten Tumorrestes wurde bei allen Patienten eine weitere Resektion angeschlossen. Eine weitere Wachphase war in keinem der Fälle nach dem iMRT notwendig.

Mit laufender Praxis im Umgang mit dem iMRT hat sich nach Meinung der Neurochirurgen in der Landesnervenklinik Linz der Zeitpunkt bzw. die Fragestellung für die intraoperative Kernspinuntersuchung geändert. Während man anfangs eher versuchte, vor der iMRT soviel wie möglich an Tumormasse zu reseizieren, ist man zwischenzeitlich eher dazu übergegan-

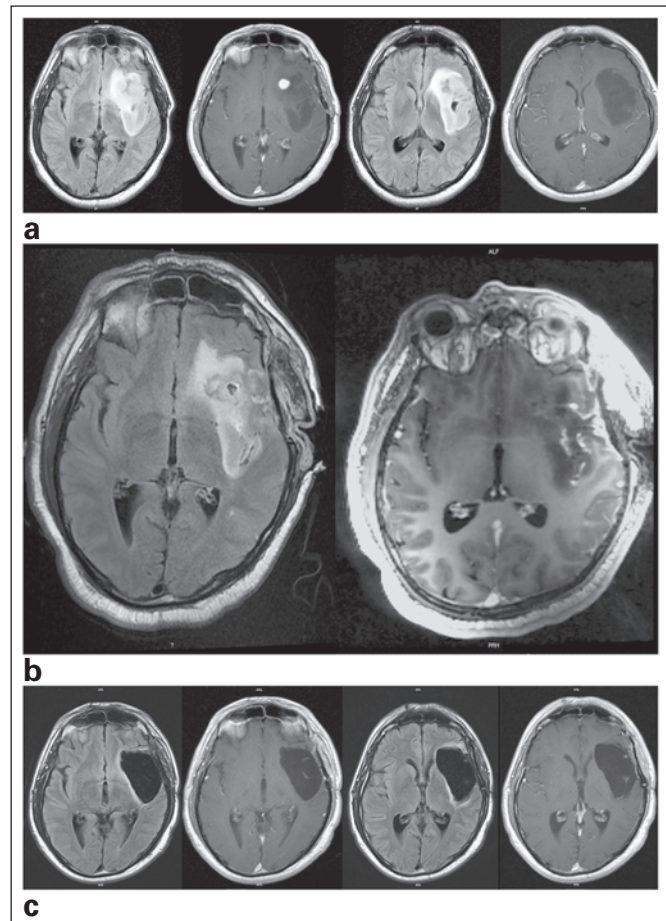


Abbildung 4: 45-jähriger Patient mit epileptischem Anfall 2009, offener Biopsie am Tumor im Inselbereich 2009 (fibrilläres Astrozytom WHO II), Häufung der epileptischen Anfälle und Tumorwachstum in den MRT-Kontrollen; **(a)** präoperativ 09/2011 (2× axial Flair/T1 + Kontrastmittel [KM]) mit neuer KM-Aufnahme links frontal; **(b)** intraoperativ 09/2011 (axial Flair/T1 + KM): KM-affiner Herd ist reseziert, aber noch ausgedehnter Tumorrest in den Randbereichen; **(c)** 3 Monate postoperativ 03/2012 (2× axial Flair/T1 + KM): geringe Resttumoranteile in den temporodorsalen Anteilen (Histologie: anaplastisches Astrozytom WHO III).

gen, in den „heiklen Resektionsarealen“ bewusst Tumor zu belassen, ohne an den Resektionsrand zu stoßen. Dieser bewusste Rest kann durch Aktualisierung der Navigationsdaten anhand der iMRT genau lokalisiert und volumetriert und somit nach der Untersuchung gezielter und sicherer entfernt werden. Eine Studie pädiatrischer Eingriffe zeigte eine deutliche Reduktion früher Reoperationen bezüglich Tumoren und kortikaler Dysplasien [14].

In den ersten iMRT ließ die Verwendung von Surgicel als Blutstillungsmittel im Bereich der Tumorröhle den Verdacht auf Tumorreste aufkommen, die allerdings im intraoperativen Situs und in den postoperativen Befunden nicht gesehen wurden. Nach unseren ersten Erfahrungen sowie Berichten aus der Literatur werden seitdem nach genauester Blutstillung vor der iMRT alle Fremdmaterialien aus dem Operationsgebiet entfernt [17].

Die durchschnittliche Operationsdauer ist nicht nur durch die iMRT von durchschnittlich 40 Min. verlängert, sondern auch durch die Dauer der weiteren Resektion nach der iMRT, die im Durchschnitt nochmals 60 Min. in Anspruch nimmt [14].

Das iMRT wird als wichtiges Instrument zu Verbesserung des Resektionsausmaßes geschätzt unter dem Bewusstsein, näher

an die Grenzen der zu erhaltenden funktionellen Areale zu kommen. Zusätzlich wird die Information aus der iMRT von den Kollegen als positiver Lerneffekt für weitere Operationen gesehen. Das iMRT kann die anatomischen und funktionellen Kenntnisse des Chirurgen nicht ersetzen, es unterstützt ihn bei der Lösung seiner Aufgaben. Resttumoren wurden unserer Erfahrung nach belassen, um funktionelle Areale nicht zu gefährden, und nicht aus Unkenntnis. Die Entscheidung über eine Fortführung der Operation im Falle eines beabsichtigten oder unbeabsichtigten Resttumors bleibt in chirurgischer Hand.

■ Relevanz für die Praxis

Das iMRT, insbesondere das Hochfeld-MRT, erkennt einerseits unbeabsichtigte Tumorreste und erhöht andererseits durch Aktualisierung der Neuronavigation die Genauigkeit der weiteren Operation. Dadurch wird das Ausmaß der Resektion verbessert, woraus laut Literatur eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls bzw. der Überlebenszeit des Patienten resultiert. Gleichmaßen verbessert es durch Aktualisierung der funktionellen MRT-Daten die Sicherheit der Operation und vermindert die Wahrscheinlichkeit postoperativer Defizite. Wir hoffen, diese Ergebnisse bei längerem Nachuntersuchungsintervall und höherer Anzahl unserer Patienten bestätigen zu können. Unserer Erfahrung nach bestehen keinerlei Einschränkungen bezüglich bisher verwendeter Operationsinstrumentarien oder anästhesiologischer Narkoseanwendungen (Wachoperation).

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Laws ER, Shaffrey ME, Morris A, et al. Surgical management of intracranial gliomas – does radical resection improve outcome? *Acta Neurochir* 2003; 85 (Suppl): S47–S53.
2. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190–8.
3. Kuhn D, Becker A, Ganslandt O, et al. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *NeuroOncol* 2011; 13: 1339–48.
4. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, et al. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74: 1784–91.
5. Quigley MR, Maroon JC. The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1991; 29: 385–8.
6. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001; 95: 735–45.
7. Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 693–703.
8. Nabavi A, Black PM, Gering DT, et al. Serial intraoperative magnetic resonance imaging of brain shift. *Neurosurgery* 2001; 48: 787–98.
9. Nimsky C, Ganslandt O, Kober H, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging combined with neuronavigation: a new concept. *Neurosurgery* 2001; 48: 1082–9.
10. Nimsky C, Fujita A, Ganslandt O, et al. Volumetric assessment of glioma removal by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2004; 55: 358–70.
11. Nimsky C, Ganslandt O, von Keller B, et al. Intraoperative high-field MRI: anatomical and functional imaging. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 98: 87–95.
12. Albayrak B, Samdani AF, Black PM. Intraoperative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 543–56.
13. Buchfelder M, Fahlbusch R, Ganslandt O, et al. Use of intraoperative magnetic resonance imaging in tailored temporal lobe surgeries for epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 864–73.
14. Shah MN, Leonard JR, Inder G, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging to reduce the rate of early reoperation for lesion resection in pediatric neurosurgery. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9: 259–64.
15. Fahlbusch R, Keller B, Ganslandt O, et al. Transsphenoidal surgery in acromegaly investigated by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 239–48.
16. Nimsky C, Ganslandt O, von Keller B, et al. Intraoperative high-field MRI: anatomical and functional imaging. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 2006; 98: 87–95.
17. Spiller M, Tenner MS, Couldwell WT. Effect of absorbable topical hemostatic agents on the relaxation time of blood: an in vitro study with implications for postoperative magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2001; 95: 687–93.

Dr. Martin Aichholzer

Geboren 1965. 1985–1992 Medizinstudium in Wien, 1993–2000 Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Wien; seit 2000 Facharzt, seit 2003 Oberarzt an der Neurochirurgischen Abteilung der Landesnervenklinik Linz, 2008 Fellowship an der Yeditepe Universität Istanbul mit Schwerpunkt Neuroonkologie und Schädelbasischirurgie (WFNS Skull Base Center).

Schwerpunkte der klinischen Tätigkeit: operative Neuroonkologie, Schädelbasischirurgie, intraoperative Bildgebung und Neuronavigation.



30th INTERNATIONAL CONGRESS
ON CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY
OF THE IFCN (ICCN)

58. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT
FÜR KLINISCHE NEUROPHYSIOLOGIE UND
FUNKTIONELLE BILDGEBUNG (DGKN)

19.–23. März 2014 • Berlin



Schwerpunktt Themen

Consciousness and higher brain function
Development and aging
Nerve and muscle

Deadlines

Abstracteinreichung 30. September 2013
Frühbucheinregistrierung 31. Oktober 2013

Satellitenveranstaltungen

Course on Single-Fiber Electromyography (SFEMG)
18.–19. März 2014

6th International Meeting of the Brain Stem Society (BSS)
18.–19. März 2014



Rauchen und psychiatrische Erkrankungen: Ein Überblick

G. Winterer

Kurzfassung: Bei $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ aller nikotinabhängigen Personen besteht gleichzeitig eine psychiatrische Störung. Dieses Faktum bleibt bis heute häufig unberücksichtigt – und zwar sowohl in der Forschung als auch bei der Behandlung von nikotinabhängigen Rauchern aus der Allgemeinbevölkerung und von Patienten, die primär wegen einer psychiatrischen Störung behandelt werden. Aufgrund der zunehmend erkannten medizinischen Relevanz der Komorbidität von Nikotinabhängigkeit und anderweitigen psychiatrischen Störungen wird in dieser Übersichtsarbeit ein

kurzer Überblick zum gegenwärtigen Wissensstand vermittelt.

Schlüsselwörter: Rauchen, Nikotinabhängigkeit, psychiatrische Komorbidität, Epidemiologie, Neurobiologie, Therapie

Abstract: Smoking and Psychiatric Disorders: An Overview. It is a fact that psychiatric comorbidity is present in $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ of all nicotine-dependent individuals. Until very recently, this fact was largely neglected both in research as well as in the treatment of nico-

tine-dependent smokers from the general population and patients primarily referred to treatment because of another psychiatric diagnosis. Since the medical relevance of this particular comorbidity is increasingly acknowledged, we provide a short review of the current knowledge on this topic. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (3): 119–25.**

Key words: smoking, nicotine dependence, psychiatric comorbidity, epidemiology, neurobiology, treatment

■ Rauchen und psychiatrische Diagnose: Epidemiologie

Der Konsum von Tabak ist der wichtigste vermeidbare Grund für Krankheit und Tod. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden in den kommenden 25 Jahren etwa 150 Millionen Menschen weltweit aufgrund ihres Tabakkonsums sterben. Die weit überwiegende Zahl von Rauchern betreibt einen täglichen Tabakkonsum mit physischer Abhängigkeit von Nikotin – der primär süchtig machenden Substanz in der Zigarette [1]. Aus diesem Grund werden die Begriffe Nikotinabhängigkeit und Tabakabhängigkeit auch häufig synonym verwendet. In der Internationalen Klassifikation Psychischer Störungen (ICD-10) wird allerdings gegenüber dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) der Begriff der Tabakabhängigkeit bevorzugt, u. a. da psychosoziale Faktoren im Rahmen der Abhängigkeitserkrankung zu berücksichtigen sind [2] und zudem im Tabak > 4000 chemische Substanzen enthalten sind, deren Relevanz für die Entwicklung der Tabakabhängigkeit im Einzelnen noch nicht geklärt ist.

Basierend auf Schätzungen des „National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions“ in den USA (US-NESARC) ist davon auszugehen, dass etwa $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ aller Personen mit Nikotinabhängigkeit gleichzeitig eine psychiatrische Diagnose aufweisen [3]. Ein weiteres Ergebnis dieser Umfrage war, dass psychiatrische Patienten vergleichsweise starke Raucher sind. Während lediglich 7 % aller befragten Personen eine psychiatrische Diagnose angaben, konsumierte diese Gruppe 34 % aller in den USA verkauften Zigaretten. Bei bestimmten Gruppen psychiatrischer Patienten ist dabei die Prä-

valenz der Nikotinabhängigkeit besonders hoch und liegt bei ca. 60 % für Patienten mit affektiven Störungen bzw. bei 60–90 % für Patienten mit schizophrener Erkrankung, während sie in der Allgemeinbevölkerung mit 30 % vergleichsweise niedrig ist [4–6].

Umgekehrt besteht bei der Gesamtheit aller Raucher ein 3-fach erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens an einer depressiven Störung zu erkranken, d. h. die Lebenszeitprävalenz einer depressiven Störung ist bei Rauchern etwa 30–60 % [7]. Klinisch bedeutsam ist in diesem Zusammenhang, dass ca. 10–20 % aller Raucher während einer 12-monatigen Abstinenz eine depressive Störung entwickeln, davon der überwiegende Teil während der ersten 3 Monate nach Beendigung des Nikotinkonsums. Dies betrifft offenbar v. a. Personen, die sehr früh (< 15 Jahre) mit dem Rauchen begonnen haben (2-faches Risiko) [8]. Anders ausgedrückt: Rauchen ist ein Prädiktor für Depression und umgekehrt, wie in einer kürzlich erschienenen systematischen Übersichtsarbeit longitudinaler Studien von nicht-klinischen Jugendlichen eindrücklich gezeigt werden konnte [9].

Damit vergesellschaftet ist ein höheres Suizidrisiko. Bekannt ist, dass bei Personen mit psychiatrischen Erkrankungen, wie der Depression oder der Schizophrenie, ein erhöhtes Suizidrisiko besteht. Suizidalität stellt selbst eine psychiatrische Störung dar. Bei Rauchern finden sich häufiger Suizidgedanken oder -versuche (Odds Ratio [OR]: 1,82; 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 1,22–2,69), selbst noch wenn depressive Symptome oder anderweitiger Substanzmissbrauch als Kovariaten berücksichtigt werden [10]. In einer prospektiven Studie mit Jugendlichen konnte außerdem gezeigt werden, dass Rauchen das zukünftige Risiko, Suizidgedanken zu entwickeln, erhöht [11]. Aus einer jüngsten bevölkerungsbasierten Untersuchung wurde ferner deutlich, dass Nikotinabhängigkeit *per se* mit einem etwa 8-fach erhöhten Suizidrisiko einhergeht – also vergleichbar hoch ist wie bei depressiven Störungen, Borderline-Persönlichkeitsstörung und posttraumatischer Belastungsstörung [12]. Bislang unklar ist dabei allerdings, ob hier eine direkte kausale Verbindung zwischen Rauchen und Suizidalität besteht oder ob eine

Eingelangt am 31. März 2011; angenommen nach Revision am 14. Oktober 2011; Pre-Publishing Online am 16. November 2011

Aus dem Cologne Center for Genomics, Universität zu Köln und dem Institut für Medizin und Neurowissenschaften, Helmholtz-Forschungszentrum Jülich, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. habil. Georg Winterer, Cologne Center for Genomics (CCG), Universität zu Köln, D-50931 Köln, Weyertal-Straße 115b; E-Mail: georg.winterer@uni-koeln.de

dritte Variable („hidden variable“), wie z. B. eine latente depressive Symptomatik, diesen Zusammenhang erklärt.

Nur am Rande sei im Rahmen der aktuellen Übersichtsarbeit erwähnt, dass neben der erhöhten Prävalenz der Nikotin- bzw. Tabakabhängigkeit bei depressiven und schizophrenen Patienten darüber hinaus zahlreiche Studien existieren, die auch bei weiteren psychiatrischen (Achse-I-) Störungen, z. B. Angststörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Störungen, post-traumatischer Belastungsstörung u. a., erhöhte Nikotinabhängigkeitsprävalenzraten nahelegen. Hinlänglich bekannt ist auch, dass Patienten mit anderweitigen Abhängigkeitserkrankungen (z. B. Alkoholabhängigkeit) häufig gleichzeitig Raucher sind [13]. Weniger gut bekannt ist jedoch, dass bestimmte Formen der Persönlichkeitsstörungen bzw. -varianten eine erhöhte Prävalenz der Nikotinabhängigkeit aufweisen. So konnten wir beispielsweise in einer erstmals in dieser Form durchgeführten, bevölkerungsbasierten und deutschlandweiten Studie an 2400 Rauchern und Niemals-Rauchern zeigen, dass ca. $\frac{1}{5}$ aller Raucher (aber nur etwa $\frac{1}{10}$ aller Niemals-Raucher) in der Allgemeinbevölkerung (ohne psychiatrische Achse-I-Störung) einem „Persönlichkeitscluster“ zugeordnet werden können, der durch erhöhte Werte auf mehreren quantitativen Skalen zur Erfassung der Befindlichkeit und Persönlichkeit charakterisiert ist (Depressivität, Ängstlichkeit, Aufmerksamkeitsdefizite, subjektive körperliche Beschwerden und Stressbelastung) [14]. Im Zusammenhang mit theoretischen Modellen zur Abhängigkeitserkrankung häufig diskutierte Persönlichkeitseigenschaften wie erhöhte Risikobereitschaft oder Belohnungsabhängigkeit waren demgegenüber von untergeordneter Relevanz.

■ Folgen des Tabakkonsums bei psychiatrischen Patienten: Sozialmedizinische Relevanz

Die körperlichen Folgeerscheinungen langjährigen Rauchens sind hinlänglich bekannt. Bei psychiatrischen Patienten findet sich jedoch eine Reihe weiterer sozialer und medizinischer Faktoren, die in Verbindung mit chronischem Tabakkonsum als besonders ungünstig zu werten sind: Beispielsweise ist bekannt, dass bei schizophrenen und depressiven Patienten ohnehin eine höhere Mortalitätsrate durch Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sowie des Respirationstrakts besteht und auch die Prävalenz für Karzinomerkrankungen erhöht ist [15, 16]. Hinzu kommen negative Konsequenzen, die sich aus der Verbindung zwischen Tabakkonsum und psychiatrischer Erkrankung ergeben. Hierzu zählen ein insgesamt schlechterer körperlicher Gesundheitszustand [17], eine geringere Behandlungcompliance im Hinblick auf die Medikamenteneinnahme [18], eine schlechtere medizinische Versorgung bei kardiovaskulären Erkrankungen [15] sowie ein insgesamt ungünstigerer (psychiatrischer) Krankheitsverlauf [19]. Letzteres mag zum Teil dadurch erklärbar sein, dass polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe im Tabakrauch zu einer Enzyminduktion (CYP1A2, UGT) führen und damit den Abbau zahlreicher Psychopharmaka, insbesondere Antipsychotika, beschleunigen [20].

Zahlreiche Patienten mit einer ernsthaften psychiatrischen Störung sind außerdem in ihren finanziellen Möglichkeiten

stark eingeschränkt. Die täglichen Aufwendungen für den Tabakkonsum verschlimmern diese Situation noch zusätzlich. Beispielsweise ergab sich aus einer US-amerikanischen Untersuchung von Steinberg et al. [21], dass schizophrene Patienten nahezu 30 % ihres verfügbaren Einkommens für Tabakkonsum aufwenden, wobei der überwiegende Teil dieser Patienten sein geringes Einkommen aus öffentlichen Unterstützungsmaßnahmen (Sozialhilfe o. ä.) bezieht. Zu erwähnen ist auch in diesem Zusammenhang, dass nikotinabhängige psychiatrische Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit einen niedrigeren sozialen Status aufweisen [22] und häufiger illegalen Drogenkonsum betreiben [23]. Vor diesem Hintergrund muss es als besonders problematisch angesehen werden, dass im Hinblick auf die Prävalenzraten des Tabakkonsums die Kluft zwischen psychiatrischen Patienten und der Allgemeinbevölkerung derzeit zunimmt. Mittels erfolgreichen Anti-Rauch-Kampagnen sowie Nikotinentwöhnungsprogrammen ist es mittlerweile gelungen, den Anteil der Raucher in westlichen Industrienationen von 43 % im Jahr 1960 auf 23–30 % im vergangenen Jahrzehnt zu senken, ohne dass gleichzeitig vergleichbare Erfolge bei psychiatrischen Patienten erzielt werden konnten [24–27]. Teilweise ist dies darauf zurückzuführen, dass Nikotinentwöhnungsprogramme gerade schwer erkrankten psychiatrischen Patienten erst seit wenigen Jahren und nur in wenigen Einrichtungen angeboten werden [28, 29] und Rauchen in psychiatrischen Kliniken – anders als in nicht-psychiatrischen Kliniken – häufig eher toleriert oder gar im klinischen Alltag verstärkt wird [30, 31]. Die Beachtung und Behandlung von Tabakkonsum-bezogenen Gesundheitsproblemen bei psychiatrischen Patienten stellt daher eine besondere Verpflichtung für das klinisch tätige Personal dar – und zwar sowohl in der psychiatrischen Versorgung als auch in der somatischen Medizin. Ein besseres Verständnis der Faktoren, die die Nikotinabhängigkeit bei psychiatrischen Patienten verursachen und aufrechterhalten [20, 32, 33], ist hierbei eine wesentliche Voraussetzung zur erfolgreichen Umsetzung entsprechender Bemühungen.

■ Nikotinabhängigkeit bei psychiatrischen Patienten: Neurobiologie

Einige der 4000 im Tabak enthaltenen Substanzen, darunter vor allem das Nikotin, tragen zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Tabakabhängigkeit bei [34]. Nach Inhalation des Tabakrauchs bindet Nikotin innerhalb weniger Sekunden im Gehirn an vorwiegend präsynaptisch lokalisierte Nikotinrezeptoren (nAChR), was zu einer raschen Freisetzung verschiedener Neurotransmitter führt. Insbesondere die Freisetzung von Dopamin durch nikotinische Stimulation im mesolimbischen Belohnungssystem wurde dabei seit Längerem als zentraler Mechanismus bei der Entstehung der Nikotinabhängigkeit – wie auch bei anderen Abhängigkeitserkrankungen – diskutiert [35]. Die dadurch ausgelösten Gefühle der Belohnung und positiven Verstärkung führen zur Aufrechterhaltung des Nikotinkonsums, wobei bei fortgesetztem Konsum Toleranz gegenüber den Nikotineffekten auftritt, was wiederum von einer Hochregulierung nikotinischer Rezeptoren begleitet wird. In den vergangenen Jahren wurden aber auch zunehmend weitere neurobiologische Prozesse mit der Entwicklung der Nikotinabhängigkeit in Verbindung gebracht. Hierzu zählt die aktivierende oder auch

desensitivierende Wirkung des Nikotins an glutamatergen und GABAergen Neuronen [36] sowie die Interaktion des Nikotins mit dem opiodergen System [37].

Die zentralnervösen Effekte von Nikotin werden direkt über nAChRs vermittelt. Dabei handelt es sich um Ionenkanäle mit schneller synaptischer Neurotransmission. Neuronale nAChRs setzen sich homomer oder heteromer zusammen aus α - ($\alpha 2$ – $\alpha 10$ -) und β - ($\beta 2$ – $\beta 4$ -) Untereinheiten. Welche spezifische Rolle einzelne Untereinheiten bei der Entwicklung der Nikotinabhängigkeit spielen, ist bislang weitgehend ungeklärt. Jüngste genomweite Assoziationsuntersuchungen legen nahe, dass $\alpha 3$ -, $\alpha 5$ - und $\beta 4$ -Untereinheiten bedeutsam sein könnten [38]. Allerdings erklären diese Befunde nur einen geringen Anteil der genetischen Varianz (ca. 5 %). Beachtenswert ist daher, dass Untersuchungen in transgenen Mäusen zufolge $\alpha 2$ - und $\alpha 4$ -Untereinheiten ebenfalls die verstärkenden Effekt von Nikotin vermitteln können [39, 40]. Außerdem spricht auch eine Reihe von Studien dafür, dass nahezu alle Untereinheiten, darunter $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\beta 3$ und $\beta 4$, ebenfalls eine mögliche Rolle bei der Nikotinabhängigkeit spielen könnten [41, 42].

Schizophrenie

Mittlerweile existiert eine Reihe von Hinweisen dafür, dass sich die zentralen Nikotineffekte bei psychiatrischen Patienten von den Effekten bei nicht-psychiatrischen Personen unterscheiden. Am besten wurde dies bislang bei schizophrenen Patienten untersucht. Beispielsweise konnten verschiedene Untersuchungen nachweisen, dass bei schizophrenen Patienten stärkere Nikotineffekte als bei Gesunden auf kognitive Leistungsparameter der Aufmerksamkeit und des Arbeitszeitgedächtnis sowie damit verbundenen zentralen Funktionssystemen existieren, was als weiterer Beleg für die Hypothese der Selbstmedikation mit Nikotin zur Verbesserung kognitiver Defizite gewertet wurde [43, 44]. Ungeklärt ist dabei, inwieweit dies mit einer weiteren Auffälligkeit bei schizophrenen Patienten zusammenhängt, d. h. dem mittlerweile mehrfach replizierten Befund, wonach sowohl in *Post-mortem*-Gehirngewebe als auch peripheren Lymphozyten/Lymphoblasten die Zahl der Nikotinrezeptoren bei (rauchenden) schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Rauchern reduziert ist [45–47]. Dies ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass aufgrund von Befunden aus *Post-mortem*-, PET (Positronen-Emissionstomographie-) sowie SPECT- (Single-Photon Emission Computed Tomography-) Untersuchungen bekannt ist, dass bei psychiatrisch gesunden Rauchern die Zahl der Nikotinrezeptoren erhöht ist, mit der Zahl der konsumierten Zigaretten positiv korreliert und sich bei mehrwöchigem Entzug wieder normalisiert [48–50]. Bei schizophrenen Patienten findet sich interessanterweise eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der Nikotinrezeptoren einerseits und Negativsymptomen bzw. globaler klinischer Beeinträchtigung andererseits [51, 52].

Affektive Erkrankungen

Vergleichsweise wenig bekannt ist zum neurobiologischen Zusammenhang von Rauchen bzw. Nikotinkonsum und Depression/Suizidalität. Bislang eher spekulative Überlegungen basierten auf der Vorstellung, dass ein Zusammenhang beste-

hen könnte zwischen einer verminderten Aktivität des dopaminergen Belohnungssystems bei depressiven Affektzuständen, welche kompensatorisch durch Nikotin normalisiert werden könnten [53, 54]. Es gibt allerdings auch umgekehrte Überlegungen: Ausgehend von der cholinerg-adrenergen Hypothese der Depression [55] verbessert eine verminderte cholinerge Neurotransmission, wie sie z. B. aus der langanhaltenden Desensitivierung von nAChRs durch Nikotin resultiert, depressive Stimmungszustände. Mit dieser Überlegung in Einklang stehen jüngere Befunde, wonach der nAChR-Antagonist Mecylamin sowie Partialagonisten die klinischen Effekte von Antidepressiva verstärken können [56–58].

Auch Überlegungen, wonach eine Verbindung zwischen Depressivität und der häufig beeinträchtigten Stressregulation sowie Nikotinkonsum bestehen könnte, müssen als vorläufig betrachtet werden. Aber auch hier existiert eine Reihe von Befunden, die an dieser Stelle erwähnenswert erscheinen: So wurde beispielsweise berichtet, dass psychischer Stress in der Kindheit das Ausmaß der Nikotinabhängigkeit bei späteren Rauchern verstärkt [59]. Bekannt ist auch, dass Personen mit posttraumatischer Belastungsstörung („posttraumatic stress disorder“) häufig stark nikotinabhängig sind [60]. Eigene populationsbasierte Daten weisen wiederum darauf hin, dass bei einem substanziellen Teil aller Raucher das subjektive Stressempfinden gegenüber Nicht-Rauchern erhöht ist [14]. Erste humanexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine vergleichsweise starke (negative) Affektreaktion auf äußere Stressoren Nikotinkonsum im Sinne eines kausalen Zusammenhangs begünstigt [61]. Tierexperimentelle Untersuchungen unterstützen dabei die Vorstellung, dass Nikotin zur Stressregulierung konsumiert wird. So zeigen stressensitive Mäuse eine höhere Rückfallrate der Selbstapplikation von Nikotin als stressinsensitive Mäuse [62]. Von Bedeutung könnte dabei sein, dass die im mesolimbischen System via nAChRs vermittelte Sensitivität gegenüber Nikotin direkt mit der hormonellen (ACTH) Stressreaktion korreliert ist [63]. Von Interesse sind in diesem Zusammenhang auch Befunde, wonach chronischer Nikotinkonsum die Reaktion des Gehirns auf äußere Stressoren verändert und letztlich zu einer beeinträchtigten Stressregulation führt [64]. Auf der Grundlage dieser Daten erscheint die Überlegung durchaus plausibel, dass die durch chronischen Nikotinkonsum resultierende Fehlfunktion im ZNS möglicherweise durch akute Nikotinexposition wiederum kurzfristig normalisiert werden kann und sich ein *Circulus vitiosus* entwickelt: Erhöhte Stresssensitivität (z. B. bei bestehender Prädisposition für depressive Erkrankungen) – Selbstmedikation der gestörten Stressregulation durch (akuten) Nikotinkonsum – zunehmende Beeinträchtigung der Stressregulation durch chronischen Nikotinkonsum und damit Aufrechterhaltung der Nikotinabhängigkeit bzw. erhöhte Rückfallgefahr bei Abstinenz in Gegenwart von äußeren Stressoren.

■ Nikotinabhängigkeit bei psychiatrischen Patienten: Therapie

Entsprechend den Leitlinien des „US Department of Health and Human Services“ aus dem Jahr 2008 sollte die Raucherentwöhnungsbehandlung bei psychiatrischen Patienten grundsätzlich nach demselben Schema erfolgen wie bei Rau-

chern in der Allgemeinbevölkerung, wobei gleichzeitig die behandelnden Kliniker dazu ermutigt werden sollten, ihre psychiatrischen Patienten entsprechend zu behandeln [65].

In den entsprechenden Leitlinien des „US Department of Health and Human Services“ wird eine Reihe von Empfehlungen ausgesprochen, wie die Entwöhnungsbehandlung von Rauchern durchzuführen ist. Im Einzelnen zählen hierzu: Ärztliche Beratung sowie Entwöhnungsbehandlungen im Rahmen einer individuellen oder Gruppentherapie mit dem Ziel der Verhaltensmodifikation. Auch entsprechend adaptierte telefonische Interventionen werden empfohlen. Der Erfolg dieser Behandlungsmaßnahmen steht dabei in einem direkten Verhältnis zur Intensität der Behandlung. Wesentliche Bestandteile der Behandlung sind: praktische Beratung (gemeinsame Entwicklung von Problemlösungsstrategien, „skills training“) sowie bei Notwendigkeit soziale Unterstützung. Auch wenn ein Raucher aktuell keine Entwöhnungsbehandlung wünscht, sollte er wiederholt dazu motiviert werden. In den deutschen „Leitlinien der Tabakentwöhnung“ (www.leitlinien.net) wird demgegenüber der Nutzen der individuellen, wiederholten, ärztlichen und verhaltenstherapeutischen Behandlung hervorgehoben – typischerweise 8 Sitzungen à 15–45 Min. [66, 67].

Idealerweise sollte eine entsprechende Verhaltensmodifikation in Kombination mit einer verhaltenstherapeutischen Intervention erfolgen, da hiermit die Erfolgsaussichten der Behandlung gegenüber einer alleinigen verhaltenstherapeutischen Intervention etwa um 50 % erhöht werden können [65]. Bei der medikamentösen Behandlung sollte entsprechend den Leitlinien des „US Department of Health and Human Services“ die Behandlung je nach klinischer Notwendigkeit sowie unter Berücksichtigung etwaiger Kontraindikationen mit einem Medikament oder im Rahmen einer medikamentösen Kombinationsbehandlung erfolgen. Als Medikament der ersten Wahl bei der Raucherentwöhnung wird gegenwärtig eine Nikotinersatztherapie („nicotine replacement therapy“ [NRT]) vorgeschlagen (vgl. [66]). Hierzu zählen: Nikotinpflaster, Nikotinkaugummi, Nikotin-Nasenspray, Nikotininhalatoren oder Nikotin-Lutschtabletten. Alternativ bzw. in Kombination ist eine auch die seit Längerem eingeführte Behandlung mit dem Medikament Bupropion möglich. Vareniclin stellt eine neue medikamentöse Behandlungsoption dar. Das Ziel der unterschiedlichen NRTs besteht darin, Entzugssymptome und das Verlangen nach Nikotin („craving“) zu mildern. Damit können Abstinenzraten von 50–70 % erreicht werden [67]. Bupropion ist ein Antidepressivum, welches die Wiederaufnahme von Dopamin sowie Noradrenalin hemmt und nAChRs blockiert, wobei allerdings der genaue Wirkmechanismus bei der Raucherentwöhnung unklar ist [65]. Die Erfolgsraten bei der Raucherentwöhnung sind mit denen der NRTs vergleichbar [68]. Vareniclin ist demgegenüber ein Partialagonist am $\alpha 4\beta 2$ -nAChR [69] und führt zu 2–3-fach erhöhten Abstinenzraten [65, 70]. Bei erfolgloser Entwöhnungsbehandlung mittels dieser Medikamente der ersten Wahl besteht auch die Möglichkeit der Behandlung mit Nortriptylin bzw. Clonidin [71, 72].

Der überwiegende Anteil an Forschungsergebnissen zur Entwöhnungsbehandlung, der in den Leitlinien des „US

Department of Health and Human Services“ [65] oder in Cochrane-Übersichtsarbeiten [67, 70, 72] dargestellt und diskutiert wird, basiert jedoch auf Studien in der Allgemeinbevölkerung. Relativ wenig ist demgegenüber bekannt zur Frage der Wirksamkeit entsprechender Behandlungsstrategien bei psychiatrischen Patienten bzw. es existieren kaum direkte Vergleiche von Rauchern mit und ohne psychiatrische Komorbidität. In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von 8 randomisierten kontrollierten Studien konnte jedoch bestätigt werden, dass NRT in Verbindung mit Verhaltensintervention und Bupropion in psychiatrischen Patienten ähnlich wirksam ist wie bei Rauchern aus der Allgemeinbevölkerung. Allerdings handelt es sich hierbei um relativ kleine Studien und die Varianz der Abstinenzraten ist hoch [73]. Ein ähnliches Ergebnis konnte allerdings auch in einer unizentrischen Studien mit Vareniclin erzielt werden, ohne dass sich ein Unterschied zwischen dem Behandlungserfolg bei Rauchern mit und ohne psychiatrische Komorbidität fand [74]. Allerdings könnten spezifische, mit bestimmten psychiatrischen Diagnosen assoziierte Faktoren von Bedeutung sein.

Schizophrenie

Beratung sowie gruppentherapeutische Interventionen bei Raucherentwöhnung in Verbindung mit Medikamenten der ersten Wahl sind grundsätzlich auch bei schizophrenen Patienten einsetzbar. Unklar ist derzeit jedoch, inwieweit Beratung und gruppentherapeutische Interventionen im Rahmen von Raucherentwöhnungsprogrammen eine Anpassung an die spezifischen Gegebenheiten bei schizophrenen Patienten (z. B. verminderte kognitive Leistungsfähigkeit, akute vs. klinisch stabile Erkrankung u. a.) erfordern. Bedenken bestehen vor allem im Hinblick auf eine gemeinsame gruppentherapeutische Intervention von schizophrenen Patienten mit psychiatrisch gesunden Rauchern oder Patienten mit weniger ernsthaften psychiatrischen Störungen. Hierbei kann nicht ausgeschlossen werden, dass in gemischten Patientensettings aufseiten der Patienten, vor allem der schwer gestörten Patienten, Ängste auftreten [75]. Hinzu kommt, dass die Unterschiedlichkeit der Teilnehmer an der Gruppentherapie die Realisierung einheitlicher Therapieziele erheblich erschweren würde. Insgesamt besteht hier noch erheblicher Klärungsbedarf, vor allem auch im Hinblick auf mögliche Kontraindikationen.

In einer kürzlich erschienen Cochrane-Metaanalyse werden die Ergebnisse von 7 Studien zusammengefasst, in denen bei schizophrenen Patienten eine Raucherentwöhnungsbehandlung mit Bupropion im Vergleich zu Placebo durchgeführt wurde. Unter Bupropion war die Abstinenzrate nach 6 Monaten nahezu 3× höher als unter der Placebo (Risk Ratio: 2,78; 95 %-CI: 1,02–7,58). Die psychopathologische Symptomatik einschließlich depressiver Beschwerden blieb dabei beeinflusst [76]. Interessanterweise fanden sich in diesen Studien keine Hinweise für einen Vorteil durch die kombinierte Gabe von NRTs und Bupropion. Nicht abschließend geklärt werden konnte in dieser Metaanalyse außerdem die Frage, inwieweit verhaltenstherapeutische Maßnahmen von Nutzen sind.

Zur Entwöhnungsbehandlung von schizophrenen Patienten mit Vareniclin existieren derzeit kaum Daten aus kontrollier

ten Studien. Stapelton et al. [74] verglichen Vareniclin ($n = 204$) mit NRT ($n = 208$) bei gleichzeitiger gruppentherapeutischer Intervention in einer Raucherentwöhnungsklinik. Für beide Behandlungsgruppen konnten keine Unterschiede in der Wirksamkeit und bezüglich unerwünschter Ereignisse festgestellt werden. Dies galt bei separater Betrachtung sowohl für die nicht-psychiatrisch erkrankten Raucher als auch für Raucher mit psychiatrischer Störung ($n = 111$, davon 31 mit psychotischer Störung). In einer jüngeren Studie mit 6-monatiger Gabe von Vareniclin berichten McClure et al. [77] eine vergleichbare Wirksamkeit und ein ähnliches Profil von unerwünschten Ereignissen bei psychiatrischen Patienten ($n = 271$, davon 15 Patienten mit psychotischer oder bipolarer Störung) wie bei nicht-psychiatrischen Patienten ($n = 271$). Betont sei an dieser Stelle, dass ein ausführlicher Fallbericht, wonach es unter Vareniclin zu einer Exazerbation psychotischer Symptome bei einem schizophrenen Patienten gekommen sei [78], durch mehrere kleinere Studien mit allerdings jeweils begrenzter Fallzahl nicht gestützt wird (vgl. zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse bei Aubin et al. [33]).

Depression

Mehrere Studien berichten übereinstimmend, dass die Entwöhnungsbehandlung von Rauchern mit komorbider Depression ähnlich erfolgreich ist wie bei nicht-psychiatrisch erkrankten Rauchern [33]. Hervorgehoben sei an dieser Stelle eine Metaanalyse des „US Department of Health and Human Services“ aus dem Jahr 2008, welche sich in den dort ausgesprochenen Empfehlungen niederschlug [65]. Verglichen wurden bei Rauchern mit einer bekannten depressiven Störung in der Vergangenheit die 2 antidepressiven Medikamente Bupropion und Nortriptylin mit NRT und Placebo. Beide Antidepressiva erwiesen sich dabei als erfolgreich im Hinblick auf Langzeitabstinenz (OR: 3,42; 95 %-CI: 1,70–7,84) [65]. Ein Spezifikum der Entwöhnungsbehandlung bei depressiven Patienten besteht darin, dass hierbei meist eine intensivere psychosoziale Intervention erfolgt als bei nicht-psychiatrisch erkrankten Rauchern. Dies erscheint schon aufgrund grundsätzlicher Überlegungen sinnvoll zu sein, da beispielsweise eine depressive Stimmungslage Teil der Nikotinentzugssymptomatik darstellen kann [79, 80]. Hinzu kommt, dass Studiendaten diese Strategie der Entwöhnungsbehandlung unterstützen. Haas et al. [80] beschrieben beispielsweise, dass Patienten mit einer depressiven Störung in der Vergangenheit höhere Abstinenzraten aufwiesen, wenn eine kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlung durchgeführt wurde im Vergleich zu edukativen Maßnahmen. Hall et al. [81] berichteten, dass eine kombinierte pharmakologische Behandlung in Verbindung mit verhaltenstherapeutischer Intervention und psychologischer Beratung zu höheren Abstinenzraten führt als wenn keine entsprechenden psychotherapeutischen Interventionen erfolgen. Unklar ist bislang allerdings, welche Entwöhnungsstrategie bei Patienten mit gegenwärtiger depressiver Episode den größten Erfolg verspricht. Ferner gilt es bei der Entwöhnungsbehandlung zu beachten, dass bei Rauchern mit einer depressiven Vorgeschichte unter Umständen depressive Symptome erneut auftreten, die dann gegebenenfalls wiederum einer antidepressiven Behandlung bedürfen [82].

Ähnlich wie im Falle der Schizophrenie ist die Datenlage zu Vareniclin bei der Entwöhnungsbehandlung von Patienten mit depressiver Komorbidität bislang spärlich. Stapelton et al. [74] berichteten in einer kleinen Studie (64 Raucher mit gegenwärtiger depressiver Störung), dass Vareniclin wirksam ist und sich dabei kein Anhalt für ein erhöhtes Risiko unerwünschter Ereignisse im Sinne psychiatrischer Symptome ergab. McClure et al. [77] verglichen wiederum nicht-psychiatrisch erkrankte Raucher mit Rauchern, bei denen eine depressive Vorgeschichte bekannt war ($n = 235$) und fanden keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Vareniclin. Kürzlich wurde vom Hersteller von Vareniclin eine große placebokontrollierte Entwöhnungsstudie mit 500 depressiven Rauchern begonnen (NCT01078298).

■ Pharmakologische Entwöhnungsbehandlung bei psychiatrischen Patienten: Sicherheit

Die Frage der Sicherheit einer psychopharmakologischen Entwöhnungsbehandlung bei Rauchern im Hinblick auf eine unerwünschte psychiatrische Symptomentwicklung (Suizidalität u. a.) wird derzeit intensiv diskutiert. Verschiedene aktuelle Post-Marketing-Berichte beschrieben beispielsweise für Vareniclin ein erhöhtes Risiko für depressive Symptome, Agitiertheit sowie Suizidalität [83–85]. Ähnliche Berichte existieren auch zu verschiedenen Antidepressiva [86–89], was u. a. im Fall von Bupropion und Vareniclin zu Warnhinweisen seitens der US Food and Drug Administration (FDA) führte. Gleichzeitig erkennt die FDA jedoch an, dass es schwierig ist, entsprechende unerwünschte Ereignisse in eine kausale Beziehung zur Medikamenteneinnahme zu stellen, da die Nikotinentwöhnung selbst (unabhängig von der Medikamenteneinnahme) ursächlich infrage kommt [85]. Von Interesse ist daher eine kürzlich von der FDA durchgeführte Analyse von Daten aus randomisierten placebokontrollierten Studien mit dem Antidepressivum Bupropion bei erwachsenen Patienten ($n = 15.473$), wobei unterschiedliche Behandlungsindikationen bestanden. Aus dieser Analyse ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Suizidalitätsrisiko für Bupropion [86]. Dieses günstige Ergebnis für Bupropion entspricht nicht ganz den Erwartungen, da seit Langem bekannt ist, dass besonders in den ersten Wochen einer antidepressiven Behandlung das Suizidalitätsrisiko erhöht ist [87–89]. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für Vareniclin berichtet. Eine kürzlich publizierte Analyse gepoolter Daten von 5000 Rauchern ohne gegenwärtige psychiatrische Diagnose, die mit Vareniclin bzw. Placebo behandelt wurden, ergab keine Hinweise für vermehrt auftretende, unerwünschte psychiatrische Ereignisse mit Ausnahme von Schlafstörungen [90]. Eine retrospektive Analyse von 80.600 Patienten aus der „UK General Research Database“, die mit Vareniclin behandelt wurden, ergab keinen Hinweis darauf, dass das Risiko von Depressivität und Suizidalität gegenüber NRT oder Bupropion erhöht ist [91]. Die aktuelle Studienlage lässt somit kaum die Schlussfolgerung zu, dass die medikamentöse Raucherentwöhnungsbehandlung mit Vareniclin oder Bupropion in einer kausalen Beziehung mit unerwünschten psychiatrischen Ereignissen und hier insbesondere mit der Suizidalität steht.

■ Relevanz für die Praxis

Anamnese, Diagnostik und Therapie des Tabakkonsums bei psychiatrischen Patienten sind aus unterschiedlichen Gründen von großer praktischer Relevanz. Die körperlichen Folgeerscheinungen des langjährigen Rauchens sind dabei von großer Bedeutung – insbesondere im Hinblick auf das bei diesen Patienten ohnehin erhöhte Risiko für kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen. Hinzu kommt, dass Tabakkonsum partiell einen ungünstigen Therapieverlauf bei der Behandlung der psychiatrischen Störung bedingen kann. Umgekehrt gilt, dass sich im Rahmen der Tabakentwöhnung psychiatrische Symptome, wie Depressivität und Suizidalität, manifestieren können, die der Behandlung bedürfen. Aktuell dringend notwendig ist es, Tabakentwöhnungsprogramme einem größeren Kreis von psychiatrischen Patienten zugänglich zu machen. Hierbei gilt es, die für die Allgemeinbevölkerung entwickelten Therapiestrategien an die spezifischen Bedingungen bei psychiatrischen Patienten anzupassen.

■ Quellenangabe und Interessenkonflikte

Bei der vorliegenden Übersichtsarbeit handelt es sich um eine Zusammenfassung aktueller englischsprachiger Übersichtsarbeiten des Autors [20, 32, 33]. Der interessierte Leser sei auf diese Arbeiten verwiesen. Gefördert wurden die entsprechenden Arbeiten durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Nationalen Schwerpunktprogramms SPP1226 „Nikotin: Molekulare und Physiologische Effekte im ZNS“ (Wi1316/6-1, 6-2 Koordinator: G. Winterer) sowie Pfizer Inc.

Der Autor ist bzw. war als Vortragender und Berater inklusive Auftragsforschung im Rahmen der Forschung & Entwicklung (F&E) nikotinischer Substanzen zur Behandlung kognitiver Störungen für Johnson & Johnson/Janssen Pharmaceutica sowie Pfizer Inc. tätig. Für psychopharmakologische Fachvorträge erhielt er außerdem Honorare von Lilly, Pfizer, Janssen-Cilag, Otsuka sowie AstraZeneca.

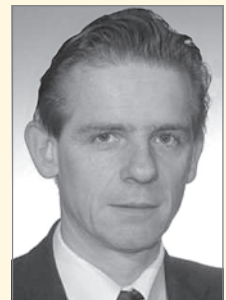
Literatur:

- Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 531–41.
- Heinz A, Batra A. Neurobiologie der Alkohol- und Nicotinabhängigkeit. Kohlhammer, Stuttgart, 2003.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606–10.
- Kalman D, Morissette SB, George TP. Comorbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict* 2005; 14: 106–23.
- Williams JM, Ziedonis D. Addressing tobacco among individuals with a mental illness or an addiction. *Addictive Behav* 2004; 29: 1067–83.
- Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264: 1546–9.
- Breslau N, Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine-dependent smokers. *Am J Public Health* 2000; 90: 1122–7.
- Tsoh JY, Humfleet GL, Muñoz RF, et al. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 368–74.
- Chaiton MO, Cohen JE, O'Loughlin J, et al. A systematic review of longitudinal studies on the association between depression and smoking in adolescents. *BMC Public Health* 2009; 9: 356.
- Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, et al. Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 328–34.
- Bronisch T, Höfler M, Lieb R. Smoking predicts suicidality: findings from a prospective community study. *J Affect Disord* 2008; 108: 135–45.
- Bolton JM, Robinson J. Population-attributable fractions of Axis I and Axis II mental disorders for suicide attempts: findings from a representative sample of the adult, noninstitutionalized US population. *Am J Public Health* 2010; 100: 2473–80.
- Falk DE, Yi HY, Hiller-Sturmhöfel S. An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and tobacco use and disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Res Health* 2006; 29: 162–71.
- Lindenberg A, Brinkmeyer J, Dahmen N, et al. The German multi-centre study on smoking-related behavior-description of a population-based case-control study. *Addict Biol* 2011; 16: 638–53.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150: 1115–21.
- Kisely S, Sadek J, MacKenzie A, et al. Excess cancer mortality in psychiatric patients. *Can J Psychiatry* 2008; 53: 753–61.
- Pack S. Poor physical health and mortality in patients with schizophrenia. *Nurs Stand* 2009; 23: 41–5.
- Marder SR. Overview of partial compliance. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 16): 3–9.
- Dodd S, Brnabic AJ, Berk L, et al. A prospective study of the impact of smoking on outcomes in bipolar and schizoaffective disorder. *Compr Psychiatry* 2010; 51: 504–9.
- Winterer G. Why do patients with schizophrenia smoke? *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23: 112–9.
- Steinberg ML, Williams JM, Ziedonis DM. Financial implications of cigarette smoking among individuals with schizophrenia. *Tob Control* 2004; 13: 206.
- Montoya ID, Herbeck DM, Svikis DS, et al. Identification and treatment of patients with nicotine problems in routine clinical psychiatry practice. *Am J Addict* 2005; 14: 441–54.
- Brown RA, Lewinsohn PM, Seeley JR, et al. Cigarette smoking, major depression, and other psychiatric disorders among adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1602–10.
- de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005; 76: 135–57.
- Adams CE, Stevens KE. Evidence for a role of nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenia. *Front Biosci* 2007; 12: 4755–72.
- Andreas S, Lodenkemper R. [Tobacco prevention]. *Pneumologie* 2007; 61: 588–9.
- Dervaux A, Laqueille X. [Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features]. *Encephale* 2008; 34: 299–305.
- Selby P, Voci SC, Zawertailo LA, et al. Individualized smoking cessation treatment in an outpatient setting: Predictors of outcome in a sample with psychiatric and addictions co-morbidity. *Addictive Behav* 2010; 35: 811–7.
- Williams JM, Foulds J. Successful tobacco dependence treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 222–7.
- Olivier D, Lubman DI, Fraser R. Tobacco smoking within psychiatric inpatient settings: biopsychosocial perspective. *Austral N Z J Psychiatry* 2007; 41: 572–80.
- Schroeder SA, Morris CD. Confronting a neglected epidemic: tobacco cessation for persons with mental illnesses and substance abuse problems. *Ann Rev Public Health* 2010; 31: 297–314.
- Mobascher A, Winterer G. The molecular and cellular neurobiology of nicotine abuse in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41 (Suppl 1): S51–S59.
- Aubin HJ, Rollema H, Svensson TH, et al. Smoking, quitting and psychiatric disease: A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 271–84.
- U. S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of Surgeon General, Rockville, MD, 2010.
- Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 295–314.
- Laviolette SR, van der Kooy D. The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour. *Nature Rev* 2004; 5: 55–65.
- McGehee DS. Nicotinic and opioid receptor interactions in nicotine addiction. *Mol Intervent* 2006; 6: 311–4.
- Winterer G. Risk gene variants for nicotine dependence: a success story in neuropsychiatric genetics with possible applications to drug development. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1353–7.
- Marubio LM, Gardier AM, Durier S, et al. Effects of nicotine in the dopaminergic system of mice lacking the $\alpha 4$ subunit of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1329–37.
- Maskos U, Molles BE, Pons S, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature* 2005; 436: 103–7.
- Exley R, Clements MA, Hartung H, et al. $\alpha 6$ -containing nicotinic acetylcholine receptors dominate the nicotine control of dopamine neurotransmission in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2158–66.
- Hildebrand BE, Nomikos GG, Hertel P, et al. Reduced dopamine output in the nucleus accumbens but not in the medial prefrontal cortex in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. *Brain Res* 1998; 779: 214–25.
- Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, et al. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 480–90.
- Jacobsen LK, D'Souza DC, Mencl WE, et al. Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 850–8.
- Breese CR, Lee MJ, Adams CE, et al. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 351–64.
- Leonard S, Adler LE, Benhammou K, et al. Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70: 561–70.
- Perl O, Ilani T, Strous RD, et al. The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in schizophrenia: decreased mRNA levels in peripheral blood lymphocytes. *FASEB J* 2003; 17: 1948–50.
- Staley JK, Krishnan-Sarin S, Cosgrove KP, et al. Human tobacco smokers in early abstinence have higher levels of $\beta 2^*$ nicotinic acetylcholine receptors than non-smokers. *J Neurosci* 2006; 26: 8707–14.
- Wüllner U, Gündisch D, Herzog H, et al. Smoking upregulates $\alpha 4\beta 2^*$ nicotinic acetylcholine receptors in the human brain. *Neurosci Lett* 2008; 430: 34–7.
- Cosgrove KP, Batis J, Bois F, et al. $\beta 2^*$ nicotinic acetylcholine receptor availability during acute and prolonged abstinence from tobacco smoking. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 666–76.
- Perl O, Strous RD, Dranikov A, et al. Low levels of $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine re-

- ceptor mRNA on peripheral blood lymphocytes in schizophrenia and its association with illness severity. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 88–93.
52. Luckhaus C, Henning U, Ferrea S, et al. A potential molecular biomarker for schizophrenia: [3H]-nicotine binding sites in Blymphoblasts are decreased in schizophrenia and correlated with negative symptoms. Submitted.
53. Cardenas L, Tremblay LK, Naranjo CA, et al. Brain reward system activity in major depression and comorbid nicotine dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1265–71.
54. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Nicotine dependence, midbrain dopamine systems and psychiatric disorders. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 157–62.
55. Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, et al. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972; 2: 632–5.
56. George TP, Sacco KA, Vessicchio JC, et al. Nicotinic antagonist augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor-refractory major depressive disorder: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 340–4.
57. Picciotto MR, Addy NA, Mineur YS, et al. It is not “either/or”: activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Prog Neurobiol* 2008; 84: 329–42.
58. Rollema H, Guanowsky V, Mineur YS, et al. Varenicline has antidepressant-like activity in the forced swim test and augments sertraline's effect. *Eur J Pharmacol* 2009; 605: 114–6.
59. McFarlane A, Clark CR, Bryant RA, et al. The impact of early life stress on psychophysiological, personality and behavioral measures in 740 non-clinical subjects. *J Integr Neurosci* 2005; 4: 27–40.
60. Thorndike FP, Wernicke R, Pearlman MY, et al. Nicotine dependence, PTSD symptoms, and depression proneness among male and female smokers. *Addict Behav* 2006; 31: 223–31.
61. al'Absi M, Carr SB, Bongard S. Anger and psychobiological changes during smoking abstinence and in response to acute stress: prediction of smoking relapse. *Int J Psychophysiol* 2007; 66: 109–15.
62. Bilkei-Gorzo A, Rácz I, Michel K, et al. A common genetic predisposition to stress sensitivity and stress-induced nicotine craving. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 164–71.
63. Fagen ZM, Mitchum R, Vezina P, et al. Enhanced nicotinic receptor function and drug abuse vulnerability. *J Neurosci* 2007; 27: 8771–8.
64. Lovallo WR. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in addiction. *Int J Psychophysiol* 2006; 59: 193–4.
65. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical Practice Guideline. Executive Summary. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Rockville, MD, 2008.
66. Batra A, Buchkremer G. Tabakentwöhnung. Ein Leitfaden für Therapeuten. Kohlhammer, Stuttgart, 2004.
67. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochr Datab System Rev* 2008; (1): CD000146.
68. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 315–27.
69. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, et al. Pharmacological profile of the $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007; 52: 985–94.
70. Cahill K, Stead L, Lancaster T. A preliminary benefit-risk assessment of varenicline in smoking cessation. *Drug Saf* 2009; 32: 119–35.
71. Frishman WH. Smoking cessation pharmacotherapy. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3: 287–308.
72. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res* 2005; 7: 491–9.
73. Banham L, Gilbody S. Smoking cessation in severe mental illness: what works? *Addiction* 2010; 105: 1176–89.
74. Stapleton JA, Watson L, Spiraling LI, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction* 2008; 103: 146–54.
75. Beebe AR. Psychotherapy with schizophrenics in team groups: a systems model. *Am J Psychother* 1991; 45: 78–86.
76. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochr Datab System Rev* 2010; (6): CD007253.
77. McClure JB, Swan GE, Catz SL, et al. Smoking outcome by psychiatric history after behavioral and varenicline treatment. *J Subst Abuse Treat* 2010; 38: 394–402.
78. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1269.
79. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: etiology, animal models, epidemiology, and significance: a subjective review. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 329–39.
80. Haas AL, Muñoz RF, Humfleet GL, et al. Influences of mood, depression history, and treatment modality on outcomes in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72: 563–70.
81. Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ, et al. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial. *Am J Public Health* 2006; 96: 1808–14.
82. Wilhelm K, Wedgwood L, Niven H, et al. Smoking cessation and depression: current knowledge and future directions. *Drug Alcohol Rev* 2006; 25: 97–107.
83. U.S. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review: varenicline (marketed as Chantix). U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 2007.
84. U.S. Food and Drug Administration. Public health advisory: important information on Chantix (varenicline). U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 2008.
85. U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: varenicline (marketed as Chantix) and bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics). U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD 2009.
86. Wightman DS, Foster VJ, Krishen A, et al. Meta-analysis of suicidality in placebo-controlled clinical trials of adults taking bupropion. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12: pii.
87. Damluji NF, Ferguson JM. Paradoxical worsening of depressive symptomatology caused by antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 347–9.
88. Hammad TA, Laughren T, Racoonin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 332–9.
89. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 207–10.
90. Tonstad S, Davies S, Flammer M, et al. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010; 33: 289–301.
91. Gunnell D, Irvine D, Wise L, et al. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009; 339: b3805.

Dr. med. habil. Georg Winterer

Geboren 1961. Studium der Humanmedizin und Promotion an der Freien Universität Berlin. Facharztausbildung (Psychiatrie/Psychotherapie) am Bezirksklinikum Brandenburg sowie Benjamin-Franklin-Universitätsklinikum Berlin. 1997–2003 Clinical Fellow am National Institute of Mental Health (Bethesda, USA). 2001 Habilitation an der Freien Universität Berlin. 2003–2005 Oberarzt an der Psychiatrischen Klinik der Universität Mainz. 2006–2009 Leitender Oberarzt und Universitätsprofessor an der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf. Seit 2009 Leiter der Forschungsgruppe Transnationale Neurogenetik am Cologne Center for Genomics der Universität Köln sowie seit 2007 Assoziierter Wissenschaftler am Institut für Neurowissenschaften und Medizin des Helmholtz-Forschungszentrums Jülich. Seit 2007 Koordinator des DFG-Schwerpunktprogramms: Nikotin-Molekulare und Physiologische Effekte im ZNS.



Die leichte Depression und ihre Behandlungsmöglichkeiten

M. E. Friedrich, S. Kasper

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

■ Einleitung

Laut einer Untersuchung des deutschen Kompetenznetzwerkes „Depression“ wurde gezeigt, dass oftmals nur 60–70 % behandlungsbedürftiger Depressionen in hausärztlicher Behandlung waren und von diesen etwa nur 30–35 % als solche diagnostiziert wurden [1]. Nur ca. 1/3 der in Behandlung Stehenden wurde den heutigen Standards entsprechend ausreichend therapiert. Rezente epidemiologische Daten zeigen, dass bei der leichten Depression von hohen Prävalenzzahlen auszugehen ist, zum Beispiel bis zu 28,5 % im allgemeinmedizinischen Setting [2]. Aber auch in anderen Bereichen rückt die affektive Erkrankung in den Mittelpunkt. So publizierte die OECD (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) rezent einen Bericht über psychische Gesundheit und Arbeitsmarkt [3]. Die Autoren halten in diesem Bericht fest, dass psychische Gesundheit in Zukunft ein Kernthema am Arbeitsmarkt sein wird, wobei die Autoren explizit darauf hinweisen, dass für diesen Bereich neben den schweren psychiatrischen Erkrankungen vor allem die milderen Verlaufsformen (Common Mental Disorders [CMD]), und hier auch explizit der Bereich affektive Störungen, ein Kernthema werden würden. Die Autoren führen an, dass unter Patienten mit CMD bis zu 80 % keine Behandlung erfahren. Mit ein Grund könnte laut den Autoren sein, dass das Gesundheitssystem vor allem auf schwer Kranke fokussiert und die spezifischen Bedürfnisse für Menschen mit CMD nicht ausreichend gedeckt werden können [3].

Aufgrund der hohen Prävalenz und der gesundheitspolitischen Folgen basierend auf den aktuellen Behandlungsempfehlungen stellt die Therapie der leichtgradigen Depression ein brisantes Thema dar und es besteht demnach dringender Handlungsbedarf, die Diagnostik und Therapie dieser Patientengruppe zu optimieren.

■ Definition der leichten Depression

Erste Schwierigkeiten beim Vergleich von Studienergebnissen treten bereits bei der genauen Definition einer leichtgradigen Depression auf [4]. Einerseits klassifiziert das ICD-10 (Tab. 1) wie auch das amerikanische Pendant DSM-5 die leichtgradige Depression in der Form, dass weniger Symptome als bei der mittelgradigen oder schweren Depression auftreten. Eine weitere Möglichkeit für die Definition der leichtgradigen Depression bieten validierte Rating-Skalen, wie die Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) oder validierte Erhebungsinstrumente. Die Cut-off-Werte, ab denen von einer leichtgradigen Depression gesprochen wird, variieren jedoch. Zum Beispiel empfehlen die NICE- (National Institute for Health and Clinical Excellence-) Guidelines [6] einen

Tabelle 1a: Definition der Depression nach ICD-10 (F32.0). Mod. nach [5].

Hauptsymptome	Zusatzsymptome
Gedrückte Grundstimmung Interessenverlust (Anhedonie) Verminderung des Antriebs/ Energielosigkeit	Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit Mangelndes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit Negative und pessimistische Zukunftsperspektive Suizidgedanken oder -handlungen Schlafstörungen Verminderter Appetit

Tabelle 1b: Symptome ≥ 2 Wochen

2 Hauptsymptome + 2 Zusatzsymptome ↓ Leichte depressive Episode	2 Hauptsymptome + 3–4 Zusatzsymptome ↓ Mittelgradige depressive Episode	3 Hauptsymptome + ≥ 4 Zusatzsymptome ↓ Schwere depressive Episode
--	--	---

Score von 8–18 für die „grenzwertige bzw. milde“ Depression, während die American Psychiatric Association (APA) für die „milde“ Depression einen Score von 8–13 vorgibt, sowie einen Score von 14–18 Punkten für die so genannte „moderate“ Depression (HAM-D). Letzteres führt unweigerlich zu der Problematik, dass Studien oftmals schwer miteinander zu vergleichen sind bzw. Metaanalysen aufgrund des uneinheitlichen Studiendesigns beziehungsweise der abweichenden Methodik nur erschwert oder erst gar nicht erstellt werden können.

Auch sollte in Erinnerung bleiben, dass der Terminus „leichtgradige“ oder „leichte Depression“ keineswegs eine milde Erkrankung beschreibt, da zum Beispiel erhebliche Einbußen im Bereich Lebensqualität [7], ein erhöhtes Suizidrisiko [8] und eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Menschen ohne Depressionen [9] gefunden werden können.

■ Pharmakotherapeutische Ansätze

Aufgrund der aktuellen Datenlage herrscht Konsens, dass sowohl die Psychopharmakotherapie sowie die Psychotherapie neben fundierten alternativen Therapieformen (Lichttherapie, Schlafentzug etc.) eine bedeutende Rolle in der effektiven Behandlung der mittelgradigen sowie schweren Depression spielen. Bezüglich der leichten Depression teilen sich jedoch die Meinungen deutlich, vor allem in Bezug auf den Einsatz von Antidepressiva. In den vergangenen Jahren wird aufgrund einiger Studien vermehrt postuliert, dass die Gabe von Psychopharmaka bei der milden Depression im Vergleich zu Placebo keine signifikante Besserung bringen würde. Ein Bei-

spiel stellt die 2010 publizierte Metaanalyse von Fournier [10] dar. Interessanterweise findet ein Teil der in dieser Metaanalyse beschriebenen Antidepressiva (z. B. Imipramin) in der Praxis keine Verwendung mehr. Dem von Zeitmangel geplagten Kliniker mag die Tatsache entgehen, dass aus einer Fülle von > 2000 Studien zu diesem Thema nur 6 in die Datenauswertung eingingen, wovon in 3 Studien noch trizyklische Antidepressiva mit ihren bekannten Nebenwirkungen eingesetzt wurden. Inwieweit die Studieneinschlusskriterien hier optimal definiert wurden, sodass nur diese wenigen Arbeiten mit kaum mehr eingesetzten Psychopharmaka Einschluss fanden, ist diskussionswürdig. Metaanalysen stellen zwar ohne Frage ein potenziell effektives Mittel zur Erhebung und Zusammenfassung evidenzbasierter Medizin dar, aber auch diese bleiben nicht von unterschiedlichsten Mängeln im Studiendesign sowie manchmal nur schwer nachvollziehbaren Resümees von Autoren verschont. Basierend auf diesen Forschungsergebnissen empfehlen nun nationale sowie internationale Leitlinien wie die NICE-Guidelines aus England bzw. die deutschen S3-Richtlinien (von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde [DGPPN]) [11], Psychopharmaka bei einer milden Depression nicht als Therapeutikum der Wahl einzusetzen beziehungsweise routinemäßig zu verabreichen, da das Risiko-Nutzen-Verhältnis kein ausbalanciertes wäre [6]. Antidepressiva wären nur dann auch vorrangig indiziert, wenn Patienten mit einer leichten Depression anamnestisch Episoden von schweren Verlaufsformen einer Depression aufzeigen [12] oder niederschwellige Angebote keine klinische Besserung erzielt haben. Im Gegensatz dazu empfehlen die Richtlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) bei speziellen Konstellationen auch bei leichten Depressionen von Beginn an eine Psychopharmakotherapie [13].

Bei der Beurteilung der Effektivität einer antidepressiven Pharmakotherapie spielt neben der statistischen Signifikanz auch die klinische Signifikanz gerade bei der leichten Depression eine wesentliche Rolle [4]. So präsentieren Kirsch et al. [14] in ihrer Studie Daten, die unterstreichen, dass die Vorteile einer antidepressiven Therapie im Vergleich zu Placebo mit der Intensität der depressiven Symptomatik einhergehen würden. Eine Re-Evaluierung dieser Daten durch u. a. Fountoulakis et al. [15] widerlegt jedoch diesen Ansatz und zeigt, dass die Wirksamkeit der Antidepressiva immer vorhanden ist. Die Arbeit von Huf et al. [16] weist darüber hinaus auf methodische Probleme der Metaanalyse von Kirsch et al. [14] hin.

Auch die Methodik randomisierter kontrollierter Studien spielt bei leichtgradigen Depressionen eine wesentliche Rolle. Die Praxis zeigt, dass ein hoher Prozentsatz an Studienpatienten bereits eine Vorbehandlung erfahren hat. In der Folge könnten Non-Responder in diesen Samples überproportioniert vertreten sein. Demyttenaere et al. [17] berichten in ihrer Studie von einer höheren Responderate auf selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bei Patienten mit erstmaliger depressiver Episode im Vergleich zu Patienten mit rezidivierenden Formen und bereits durchgeführten Behandlungen mit Antidepressiva. Hegerl et al. [18] berichten von einem weniger stark ausgeprägten Unterschied zwischen Placebo und Sertralin-Therapie bei Patienten mit Vorbehandlung durch Antidepressiva als bei jenen, die noch keine solche Vor-

behandlung hatten. Es könnte also der Vorteil unterschätzt werden, den Patienten bei einer erstmaligen antidepressiven Pharmakotherapie erfahren, wenn Metaanalysen auf Daten von „klassisch“ randomisiert-kontrollierten Studien zurückgreifen.

Weiters spielen die bei Wirksamkeitsstudien typischerweise angewendeten Methoden wie „last observation carried forward“ (LOCF) und „Intention-to-treat“- (ITT-) Analysen eine Rolle im Bezug auf die Einschätzung der klinischen Signifikanz. Letztere werden angewendet, um ein falsch-positives Ergebnis zu vermeiden. Die mögliche Wirksamkeit eines Antidepressivums wird jedoch unterschätzt, wenn auch Patienten in die Auswertung aufgenommen werden, welche die Einnahme vorzeitig beendet haben und weiters in keine adäquate andere Therapieform eingebunden werden konnten. Auch spielt es eine Rolle, dass diese Studien oft in Ländern durchgeführt werden, in welchen viele Patienten über keine Krankenversicherung verfügen beziehungsweise hohe Kosten für Arztbesuche und Verschreibungen auf sich nehmen müssen. Da die Teilnahme an wissenschaftlichen Studien mit Vorteilen wie kostenfreier Begutachtung und Therapie einhergeht, wäre es nicht verwunderlich, wenn depressive Symptome aggraviert dargestellt werden und dieser Selektionsbias zu einer späteren Nivellierung der Verum-Placebo-Differenz führt [19].

Weiters haben Antidepressiva Vorteile für Patienten in Bezug auf die Rückfallwahrscheinlichkeit. Studien belegen mehrfach [20, 21], dass Antidepressiva einen ausgeprägten Effekt in Bezug auf Prävention von Rückfällen aufweisen, je nach Studie fast bis zu 70 % im Vergleich zu einem medikamentösen Therapieabbruch. Das Fokussieren auf die akute Wirkung von Antidepressiva ist daher nicht immer ausreichend.

■ Psychotherapie der leichtgradigen Depression

Interessanterweise wird in manchen aktuellen Leitlinien die Psychotherapie zur Behandlung einer leichten Depression gegenüber dem medikamentösen Ansatz bevorzugt, da angenommen wird, dass Antidepressiva nicht zu helfen scheinen (z. B. NICE 2009) [6]. Als einer der Gründe für diese Empfehlung werden die Nebenwirkungen von Antidepressiva angeführt. Nebenwirkungen von Antidepressiva werden in der Tat einerseits im Zulassungsprozess selbst und in der Folge auch mehrfach in Studien mit großen Patientensamples untersucht, analysiert und publiziert. Über die Nebenwirkungen einer Psychotherapie bei depressiven Erkrankungen sind jedoch kaum relevante vergleichbare Daten verfügbar. Zum Beispiel ist der Einfluss der Psychotherapie auf das Suizidrisiko im Rahmen der Depressionsbehandlung nicht systematisch erfasst, obwohl die Annahme naheliegt, dass es zu erheblichen Risiken kommen könnte. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Nebenwirkungen von Psychotherapie beträchtlich sein können, sie sind jedoch bis dato weitgehend nicht untersucht. Auch gibt es vom Gesetzgeber her kein Meldesystem, über das man Nebenwirkungen der Psychotherapie erfassen könnte, wie es z. B. Standard bei der medikamentösen Therapie ist. Daher ist streng genommen ein relativer Vergleich von Nebenwirkungen der Pharmako- und Psychotherapie nicht zulässig.

Der Faktor „Hoffnung“ spielt eine zentrale Rolle bei der Genesung von somatischen wie auch psychischen Erkrankungen [22]. Bei Psychotherapiestudien ist bekanntlich eine Verblindung nicht möglich, daher spielt Hoffnung für Patienten in der Placebogruppe keine unterstützende Rolle. Bei Patienten in Medikamentenstudien mag die Hoffnungsvermittlung dennoch durchaus zum Tragen kommen, sowohl im Verum- als auch im Placeboarm.

Ein weiterer, für Österreich relevanter Punkt sei an dieser Stelle nochmals hervorgehoben: Während es in Deutschland zum Beispiel lediglich 3 anerkannte Psychotherapierichtungen gibt, so sind es in Österreich 25. Eine Umsetzung der in internationalen Leitlinien empfohlenen Psychotherapie für die Behandlung leichter Depressionen bringt die Frage mit sich, ob alle Psychotherapierichtungen als gleichwertig in der Behandlungseffizienz zu betrachten sind oder ob es spezifische therapeutische Ansätze gibt, die bei der Behandlung leichtgradiger affektiver Störungen gegenüber anderen Ansätzen zu bevorzugen sind. Das intendierte Gesetz für klinische Psychologen trägt zur weiteren Verwirrung auf diesem Sachgebiet bei.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Wirkung von Psychotherapie und Psychopharmakologie im Rahmen der Behandlung affektiver Störungen unbestritten ist, wenngleich die vorhandene Evidenz für Psychotherapie aufgrund der dabei bestehenden Problematik signifikant geringer ist. Beide Interventionsmöglichkeiten bilden wichtige Säulen in den Behandlungsschemata depressiver Störungen.

Fokussiert man auf die leichtgradige Depression, wäre es anhand der angeführten Punkte wohl undifferenziert und es wäre davon abzuraten, die leichte Depression ausschließlich mit Psychotherapie sowie die schwere Depression einseitig mit Psychopharmaka zu behandeln. Hier ist kein „Entweder-oder“ sondern ein „Sowohl-als-auch“ gefragt. Vor allem spielt ein phänomenologischer Zugang beziehungsweise auf den einzelnen Patienten abgestimmter, d. h. stratifizierter Therapievorgang eine wesentliche Rolle für den Behandlungserfolg. Nach genauer Erhebung der Anamnese bezüglich der psychiatrischen/somatischen Vorerkrankungen (inklusive vorangegangener Psychopharmakotherapie wie auch schon stattgefundener Psychotherapien) sowie anderer bio-psycho-sozialer Komponenten sollen Arzt und Patient zu einem gemeinsamen adhärenenten Behandlungskonsens finden. Die Gabe von Psychopharmaka sollte dabei auch bei milderer Depressionsformen ebenso in Erwägung gezogen werden wie geeignete Psychotherapieformen.

Relevanz für die Praxis

Die Ermittlung des Depressionsgrades mittels Skalen und die darauffolgende Einteilung in leichte, mittelgradige sowie schwere Depression alleine bzw. die darauf basierende Therapie finden sich zwar in aktuellen Leitlinien (leichte Depression nur mit Psychotherapie/schwere Depression nur mit Psychopharmaka), wird jedoch oftmals dem klinischen Alltag nicht gerecht. Eine umfangreiche Anamneseerhebung ist unumgänglich, eine differenzierte Vorgehensweise vonnöten. Auch leichtere Formen sollten gegebenenfalls mit Antidepressiva bzw. geeigneten Psychotherapieformen behandelt werden, um eine Progredienz der Erkrankung zu verhindern.

Literatur:

- Hegerl U, Mergl R. The clinical significance of antidepressant treatment effects cannot be derived from placebo-verum response differences. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 445–8.
- Vuorilehto M, Melahtin T, Isometsä E. Depressive disorders in primary care: recurrent, chronic, and co-morbid. *Psychol Med* 2005; 35: 673–82.
- OECD. Sick on the job? Myths and realities about mental health and work. *Mental Health and Work*, OECD Publishing, 2012.
- Hegerl U, Schönknecht P, Mergl R. Are antidepressants useful in the treatment of minor depression: a critical update of the current literature. *Curr Opin Psych* 2012; 2: 1–6.
- Härter M, Bermejo I, Niebling W (Hrsg). *Praxismanual Depression. Diagnostik und Therapie erfolgreich umsetzen*. 1. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2007.
- NICE. Depression: the treatment and management of depression in adults (NICE clinical guideline 90). 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG90>
- Nierenberg AA, Rapaport MH, Schettler PJ, et al. Deficits in psychological well-being and quality of life in minor depression: implications for DSM-V. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16: 208–16.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM, et al. Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 66–72.
- Cuijpers P, Smith F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002; 72: 227–36.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 47–53.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, Langfassung, Version 1.1, Dezember 2009. http://www.bptk.de/uploads/media/20091202_depression_lang.pdf [gesehen 09.07.2013].
- Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (Suppl E1): e04.
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al.; on behalf of the Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 334–85.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
- Fountoulakis KN, Möller HJ. Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 405–12.
- Huf W, Kalcher K, Pail G, et al. Meta-analysis: fact or fiction? How to interpret metaanalyses. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 188–200.
- Demyttenaere K, Adelin A, Patrick M, et al. Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 36–42.
- Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R, et al. Effects of psychopharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients choice arm. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 31–44.
- Hegerl U, Allgaier AK, Henkel V, et al. Can effects of antidepressants in patients with mild depression be considered as clinically significant? *J Affect Disord* 2012; 138: 183–91.
- Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653–61.
- Kornstein SG. Maintenance therapy to prevent recurrence of depression: summary and implications of the PREVENT study. *Exp Rev Neurother* 2008; 8: 737–42.
- Schrank B, Stanghellini G, Slade M. Hope in psychiatry: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 421–3.

Korrespondenzadresse:

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

WISSENSCHAFTLICHE SEMINARE

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

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

Thema: ICD-10: F0 (Sucht), F1 (Organische Störungen)

Zeit: Wintersemester 2013, Donnerstag, 14⁰⁰–15³⁰ Uhr

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

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

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

Freier Zugang, eine Anmeldung ist nicht erforderlich!

10. 10. 2013: Aktuelle Forschung

17. 10. 2013: Delir bei Demenz: Behandlung, Behandlungsfehler

Univ.-Prof. Dr. Peter Fischer, Psychiatrische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost, Wien

24. 10. 2013: Liquordiagnostik und neue Behandlungsansätze bei Demenzen und Psychosen

PD Dr. Harald Prüß, Klinik für Neurologie, Charité Berlin, Deutschland

31. 10. 2013: Neue medikamentöse Therapieansätze in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit

Ao. Univ.-Prof. Dr. Henriette Walter, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

07. 11. 2013: Immunologische Behandlungsoptionen bei Alzheimer-Demenz

Dr. Alexandra Kutzelnigg, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

05. 12. 2013: Limbische Enzephalitiden

Dr. Saba Nia, Neurologisches Krankenhaus Rosenhügel, Wien

12. 12. 2013: Pharmakologische Behandlungsoptionen demenzieller Erkrankungen

Ao. Univ.-Prof. Dr. Eberhard Deisenhammer, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck

19. 12. 2013: Retrograde Signalling via Endo-Cannabinoids

Prof. Dr. Tibor Harkany, Department of Molecular Neuroscience, Center for Brain Research, Medizinische Universität Wien

09. 01. 2014: Risiko- und Schutzfaktoren bei Demenzerkrankungen

Dr. Horst Bickel, Fakultät für Medizin, Technische Universität München, Deutschland

16. 01. 2014: Psychotherapeutische Konzepte in der stationären Behandlung von Suchterkrankungen

Prim. Dr. Wolfgang Preinsperger, Anton-Proksch-Institut, Mödling

23. 01. 2014: Organpathologie bei psychotischen Erkrankungen: Die Rolle von NMDA-Rezeptor-Antikörpern

Dr. Johann Steiner, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Deutschland

30. 01. 2014: Die Versorgung demenzkranker Menschen in Pflegeheimen

Prof. Dr. Siegfried Weyerer, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland

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

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Toward the Future of Psychiatric Diagnosis: The Seven Pillars of RDoC

Cuthbert BN, Insel TR. *BMC Med* 2013; 11: 126.

Abstract

Background: Current diagnostic systems for mental disorders rely upon presenting signs and symptoms, with the result that current definitions do not adequately reflect relevant neurobiological and behavioral systems – impeding not only research on etiology and pathophysiology but also the development of new treatments.

Discussion: The National Institute of Mental Health began the Research Domain Criteria (RDoC) project in 2009 to develop a research classification system for mental disorders based upon dimensions of neurobiology and observable behavior. RDoC supports research to explicate fundamental biobehavioral dimensions that cut across current heterogeneous disorder categories. We summarize the rationale, status and long-term goals of RDoC, outline challenges in developing a research classification system (such as construct validity and a suitable process for updating the framework) and discuss seven distinct differences in conception and emphasis from current psychiatric nosologies.

Summary: Future diagnostic systems cannot reflect ongoing advances in genetics, neuroscience and cognitive science until a literature organized around these disciplines is available to inform the revision efforts. The goal of the RDoC project is to provide a framework for research to transform the approach to the nosology of mental disorders.

Aktuelle Diagnosesysteme für psychische Störungen stützen sich auf präsentierte Anzeichen und Symptome, mit dem Ergebnis, dass die aktuellen Definitionen die relevanten neurobiologischen und verhaltenstheoretischen Systeme nicht angemessen widerspiegeln – dies behindert nicht nur die Forschung über die Ätiologie und Pathophysiologie, sondern auch die Entwicklung neuer Therapien.

Das National Institute of Mental Health (NIMH) begann im Jahr 2009 das „Research Domain Criteria“- (RDoC-) Projekt, um ein Forschungsklassifikationssystem für psychische Störungen zu entwickeln, das sich auf Dimensionen der Neurobiologie und beobachtbaren Verhaltens stützt. RDoC unterstützt die Forschung, indem es grundlegende biobehaviorale Dimensionen entwickelt, die über aktuelle heterogene Störungskategorien hinweg einzuteilen vermögen. Die Rationale, der aktuelle Status und die langfristigen Ziele von RDoC, die Herausforderungen bei der Entwicklung eines Forschungsklassifikationssystems (wie Konstruktvalidität und ein geeignetes Verfahren für die Aktualisierung der grundlegenden Struktur) werden umrissen und 7 deutliche Unterschiede in der Konzeption und der Schwerpunktsetzung im Vergleich zu aktuellen psychiatrischen Nosologien werden diskutiert.

Zukünftige Diagnosesysteme können die laufenden Fortschritte in der Genetik, den Neuro- und Kognitionswissenschaften nicht reflektieren, wenn nicht eine Literatur rund um diese Disziplinen organisiert ist, die in die Revisionsbemühungen einfließen kann. Ziel des RDoC-Projekts ist es, einen Rahmen für die Forschung bereitzustellen, um die Betrachtungsweise der Nosologie von psychischen Störungen zu verwandeln.

Relevanz für die Praxis

Im Mai 2013 ist die 5. Edition des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-5) der American Psychiatric Association (APA) herausgekommen, ein in der Öffentlichkeit viel diskutiertes Diagnosesystem. Die Kritik über die Zunahme der Diagnosen und die Hereinnahme „leichterer“ psychiatrischer Diagnosen wurde besonders in den Medien heiß diskutiert, vor allem das Argument der Stigmatisierung durch psychische Störungen, das „Quasi-Krankmachen“ durch neue Diagnosen. Dieses Argument beruht auf der Unterstellung, dass „Diagnosen“ *per se* die Aufgabe haben „krank zu machen“ und zu „stigmatisieren“. Das Gegenteil ist aber der Fall: Diagnosen haben die Aufgabe, Bewältigung von Störungen und entsprechende Therapien zu ermöglichen. Gerade die Hereinnahme von Begriffen, die schwere Störungen von leichteren Störungen unterscheiden, ermöglicht auch eine differenzierte Herangehensweise. Wird bei leichten Störungen unter Umständen eine „Aufklärung“ reichen, so brauchen schwerere Störungen oft ein Bündel von therapeutischen Interventionen.

In der Fachwelt wurde auch die symptomorientierte Herangehensweise der psychiatrischen Klassifikation kritisiert, wie sie im DSM und auch im ICD vorgenommen wird. Hier besteht vor allem die Sorge, dass die Fülle an neuem Wissen, das durch Neuro- und Kognitionswissenschaften entsteht, nicht in ausreichendem Ausmaß in die Klassifikationssysteme psychischer Störungen einfließen kann. Der ursprüngliche Plan, im DSM-5 so genannte „Biomarker“ für die Störungsdefinition hereinzunehmen, ist nicht aufgegangen. Nicht zuletzt aus diesem Grund hat das NIMH schon 2009 ein Projekt gestartet, das sich das Ziel gesteckt hat, ein Klassifikationssystem aufgrund von Forschungskriterien zu entwickeln („Research Domain Criteria“ [RDoC]). Cuberth und Insel nennen 4 zentrale Ziele: (1) Einleitung eines Prozesses für die Zusammenführung von Fachkräften in der klinischen Forschung und Grundlagenforschung, (2) die gesamte Variationsbreite, von „normal“ bis „abnormal“ zu erfassen, (3) zuverlässige Messvariablen für Grundlagenforschung und auch klinische Forschung zu entwickeln und (4) die Integration von grundlegenden, genetischen, neurobiologischen, Verhaltens-, Umwelt- und experimentellen Komponenten, die die psychischen Störungen beinhalten. Fünf „research domain criteria“ werden benannt: (1) negative Valenz-Domäne

(akute Bedrohung, Furcht, potenzielle Bedrohung, Angst, anhaltende Bedrohung, Verlust; frustrane fehlende Belohnung), (2) positive Valenz-Domäne (Annäherungsmotivation, initiale und anhaltende Reaktion auf Belohnung, Belohnungslernen, Gewöhnung), (3) kognitive Systeme (Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Arbeitsgedächtnis, deklaratives Gedächtnis, Sprachverhalten, kognitive Kontrolle), (4) Systeme für soziale Prozesse (Bindung, soziale Kommunikation, Wahrnehmen und Verstehen des Selbst, Wahrnehmen und Verstehen der anderen) und (5) Arousal/modulierende Systeme (Arousal, biologische und Schlaf-Wach-Rhythmen). Die RDoC stützen sich auf 7 Prinzipien, die es zunächst von DSM und ICD unterscheiden: (1) starke translationale Forschungsperspektive, (2) expliziter dimensionaler Ansatz in der Psychopathologie, (3) daraus abgeleitet die Entwicklung von Messinstrumenten, die die Dimensionen von der transienten/milden Psychopathologie bis zum Störungsbereich abbilden, (4) Studiendesigns, die auch die „subklinischen“ Fälle berücksichtigen, (5) gleiches Gewicht auf Verhaltensfunktionen und auf neuronale Schaltkreise und ihre Bestandteile zu legen, (6) Konzentration auf Konstrukte, für die es genug Evidenz gibt, um als Plattform für die laufende Forschung zu dienen, und (7) sich nicht an feste Definitionen von Störungen im DSM und ICD zu binden.

Dabei ist die RDoC-Klassifikation nicht als Alternative zum DSM bzw. ICD zu sehen, sondern als eine Ergänzung, die es ermöglicht, moderne Forschungsergebnisse besser in die aktuellen Diagnosesysteme zu integrieren. Die Integration von „subklinischen“ Diagnosekategorien kann also gemäß den RDoC-Prinzipien dem besseren Verständnis von psychischen Phänomenen dienen und damit gerade einer Stigmatisierung entgegenreten. Die Kliniker brauchen Termini, die auch den transienten und milden Bereich der psychischen Phänomene abbilden, um die klinisch relevanten Störungen abgrenzen zu können.

Weiterführende Literatur:

American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx> [gesehen 23.06.2013].

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



Venlafab®
VENLAFAXIN

Ab sofort mehr Farbe ins Leben!

Laktosefreie Tabletten

Geprüfte, innovative Retardgalenik

Venlafab® – Ihr VENLAFAXIN für Depressionen
verschiedenen Schweregrades, Episoden der Major
Depression, Altersdepression, soziale Angststörung
und für die Rückfallsprophylaxe¹

Fachkurzinformation siehe Seite 139

GEROT LANNACH
Ihr österreichischer Partner
in der Psychiatrie und Neurologie

News-Screen Neurologie

J. Ferrari

■ Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage

Anderson CS, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355–65.

Abstract

Background: Whether rapid lowering of elevated blood pressure would improve the outcome in patients with intracerebral hemorrhage is not known.

Methods: We randomly assigned 2839 patients who had had a spontaneous intracerebral hemorrhage within the previous 6 hours and who had elevated systolic blood pressure to receive intensive treatment to lower their blood pressure (with a target systolic level of < 140 mmHg within 1 hour) or guideline-recommended treatment (with a target systolic level of < 180 mmHg) with the use of agents of the physician's choosing. The primary outcome was death or major disability, which was defined as a score of 3–6 on the modified Rankin scale (in which a score of 0 indicates no symptoms, a score of 5 indicates severe disability, and a score of 6 indicates death) at 90 days. A prespecified ordinal analysis of the modified Rankin score was also performed. The rate of serious adverse events was compared between the two groups.

Results: Among the 2794 participants for whom the primary outcome could be determined, 719 of 1382 participants (52.0 %) receiving intensive treatment, as compared with 785 of 1412 (55.6 %) receiving guideline-recommended treatment, had a primary outcome event (odds ratio with intensive treatment, 0.87; 95-% confidence interval [CI], 0.75–1.01; $P = 0.06$). The ordinal analysis showed significantly lower modified Rankin scores with intensive treatment (odds ratio for greater disability, 0.87; 95-% CI, 0.77–1.00; $P = 0.04$). Mortality was 11.9 % in the group receiving intensive treatment and 12.0 % in the group receiving guideline-recommended treatment. Non-fatal serious adverse events occurred in 23.3 % and 23.6 % of the patients in the two groups, respectively.

Conclusions: In patients with intracerebral hemorrhage, intensive lowering of blood pressure did not result in a significant reduction in the rate of the primary outcome of death or severe disability. An ordinal analysis of modified Rankin scores indicated improved functional outcomes with intensive lowering of blood pressure.

Eine der Hauptursachen für intrazerebrale Blutungen ist die nicht behandelte oder nicht ausreichend behandelte arterielle Hypertonie. Unklar ist, ob eine rasche intensive Senkung des Blutdrucks bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen zu einem verbesserten funktionellen Outcome führt.

Die hier vorliegende Studie INTERACT2 ist eine randomisierte Studie, in die 2839 Patienten mit akuten intrazerebralen Blutungen (nicht älter als 6 Stunden) vor allem im Stamm-

ganglienbereich eingeschlossen und entweder zu einer raschen Blutdrucksenkung (< 140 mmHg systolisch innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn) oder zu einer Senkung < 180 mmHg randomisiert wurden. Welche blutdrucksenkenden Medikamente eingesetzt wurden, wurde den jeweiligen behandelnden Ärzten überlassen. Primärer Endpunkt war eine modified Rankin Scale von 3–6 nach 3 Monaten. Insgesamt konnten 2794 Patienten analysiert werden. Es handelte sich hauptsächlich um eher schwerere hämorrhagische Schlaganfälle (NIHSS im Mittel 10). Männer überwogen mit einem Anteil von fast 65 % am Patientengut. Ein Großteil der Patienten, bei denen eine intensive Senkung durchgeführt wurde, wurde intravenös behandelt (Alphablocker oder Kalziumantagonisten). 52 % der Patienten in der intensiv behandelten Gruppe und 55,6 % der Patienten in der anderen Gruppe erreichten den primären Endpunkt. Dieser Unterschied war knapp nicht signifikant. Zusätzlich wurde eine ordinale Analyse der modified Rankin Scale nach 3 Monaten durchgeführt. Diese zeigte geringere Rankin-Werte in der Gruppe mit der rascheren Blutdrucksenkung ($p = 0,04$). Die Nebenwirkungsrate war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Autoren schließen, dass es bei den Patienten mit einer rascheren intensiven Blutdrucksenkung zwar nicht zu einer signifikanten Reduktion einer schweren Behinderung bzw. Tod nach 90 Tagen kam, in der ordinalen Analyse jedoch konnte ein verbessertes funktionelles Outcome nach 90 Tagen gezeigt werden.

Relevanz für die Praxis

Patienten mit intrazerebralen Blutungen, bei denen der Blutdruck rasch und intensiv gesenkt wird, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit eines verbesserten funktionellen Outcome nach 3 Monaten, obwohl dies im primären Endpunkt knapp die statistische Signifikanz verfehlte. Interessant ist, dass ein Großteil der Patienten aus China stammt, sodass sich hier die Frage stellt, ob das Ergebnis einfach auf die kaukasische Bevölkerung übertragen werden kann.



■ Lower Serum Vitamin D Levels Are Associated with a Higher Relapse Risk in Multiple Sclerosis

Runia TF, et al. *Neurology* 2012; 79: 261–6.

Abstract

Objective: There is increasing evidence that vitamin D can be protective against the development of multiple sclerosis (MS), but it may also be beneficial for the clinical course of the disease. Our objective was to prospectively investigate if 25-hydroxy-vitamin D (25-OH-D) levels are associated with exacerbation risk in MS in a study with frequent serum measurements.

Methods: This was a prospective longitudinal study in 73 patients with relapsing-remitting MS. Blood samples for 25-OH-D measurements were taken every 8 weeks. Associations between 25-OH-D levels and exacerbation rates were assessed using Poisson regression (generalized estimating equations) with the individual serum levels as time-dependent variable.

Results: During follow-up (mean 1.7 years), 58 patients experienced a total of 139 exacerbations. Monthly moving averages of 25-OH-D levels were categorized into low (< 50 nmol/l), medium (50–100 nmol/l), and high (> 100 nmol/l) levels. Exacerbation risk decreased significantly with higher serum vitamin D levels: respective relative exacerbation rates for the medium and high-level category as compared to the low-level category were 0.7 and 0.5 (*p* value for trend: *p* = 0.007). The association between 25-OH-D concentrations and exacerbation rate was log linear without a threshold. With each doubling of the serum 25-OH-D concentration the exacerbation rate decreased by 27 % (95-% confidence interval 8–42 %; *p* = 0.008).

Conclusions: Our finding that higher vitamin D levels are associated with decreased exacerbation risk in relapsing-remitting MS suggests a beneficial effect of vitamin D on disease course in MS. However, the possibility of reverse causality cannot be ruled out completely. Randomized intervention studies are therefore needed to investigate the effect of vitamin D supplementation in MS.

Der Vitamin-D-Spiegel wurde in 3 Gruppen eingeteilt: niedrig (< 50 nmol/l), mittel (50–100 nmol/l) und hoch (> 100 nmol/l). Die Patienten wurden im Schnitt > 1,5 Jahre nachverfolgt. In dieser Zeit kam es bei 58 Patienten zu insgesamt 139 Schüben. Die Gruppe mit den höchsten Vitamin-D-Werten hatte die niedrigste Schubrate (*p* = 0,007).

Die Autoren schlussfolgerten, dass es einen klaren Zusammenhang zwischen der Schubrate bei schubförmiger MS und dem Vitamin-D-Spiegel gibt. Erhöhte Vitamin-D-Spiegel sind eindeutig mit einer niedrigeren Schubrate assoziiert.

Relevanz für die Praxis

Ausreichend hohe Vitamin-D-Spiegel sind eindeutig mit einer reduzierten Schubrate bei Patienten mit schubförmiger MS assoziiert. Allerdings ist auch dies keine sehr große Studie, sodass derzeit noch keine allgemeinen Empfehlungen zur Einnahme von Vitamin D bei diesen Patienten gegeben werden können. Hierzu müssten große randomisierte Studien durchgeführt werden. Interessant ist auch der Aspekt, dass in dieser Studie der Metabolit 25-Hydroxy-Vitamin D und nicht wie in anderen Studien der aktive Metabolit (1,25-Hydroxy-Vitamin D) untersucht wurde, welcher eventuell den Vitamin-D-Status des Patienten besser darstellt.

Es gibt Hinweise, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Erkrankungsaktivität bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose gibt. Es wurden bisher aber nur kleine Studien und Fallberichte veröffentlicht. In der hier vorliegenden prospektiven Studie wurden 73 Patienten mit schubförmiger MS hinsichtlich ihrer Vitamin-D-Spiegel (gemessen wurde der Blutspiegel des 25-Hydroxy-Vitamin D alle 2 Monate) analysiert.

Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Ferrari
Abteilung für Neurologie
KH der Barmherzigen Brüder
A-1020 Wien
Johannes von Gott Platz 1
E-Mail: julia.ferrari@bbwien.at



Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation e. V.

12.–14. Dezember 2013 • Berlin

Tagungspräsident

Prof. Dr. med. Stefan Hesse, Medical Park Berlin Humboldtmühle

Campus Neurorehabilitation

www.dgnr-tagung.de



© Staatliche Museen zu Berlin, Ethnologisches Museum, © Erik Hosmerg

Buchbesprechung

■ Demenzen

C.-W. Wallesch, H. Förstl. Thieme, Heidelberg, 2012, 2. Auflage, gebunden, 416 S., ISBN 978-3-13-136912-3, EUR [A] 92,60

Sieben Jahre nach Publikation des Sachbuches *Demenzen*, herausgegeben von Claus-Werner Wallesch, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, und Hans Förstl, Technische Universität München, wurde nun die zweite Auflage in der Referenz-Reihe Neurologie des Thieme-Verlags veröffentlicht. Die bedeutenden wissenschaftlichen Fortschritte der vergangenen Jahre in der Erforschung molekulargenetischer und neurobiologischer Faktoren, die der Entstehung neurodegenerativer Prozesse potenziell zugrunde liegen, spiegeln sich im deutlich größeren Umfang der Neuauflage im Vergleich zur Vorversion von 2005 wider.

Inhaltlich unterteilt sich das Werk in 5 große Kapitel, beginnend mit der Epidemiologie und Ätiologie einschließlich der neurobiologischen und -pathologischen Befunde der verschiedenen Demenzformen über die klinische Diagnostik und Klassifizierung der Demenzen bis hin zu den verschiedenen psychopharmakologischen Optionen und Zielsetzungen in der Betreuung demenzkranker Personen. Weiters werden die einzelnen Demenzformen und Erkrankungen, die mit einer Demenz einhergehen können, detailliert in eigenen Unterkapiteln beschrieben. Von großer Relevanz insbesondere für den Kliniker sind Unterkapitel wie beispielsweise „Differentialdiagnose: Abgrenzung zu Alzheimer- und Parkinson-Krankheit“, da eine genaue Trennung der verschiedenen Krankheitsbilder in der Praxis oft schwierig ist. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch das im Buch beschriebene neue Konzept weg von der Syndromdiagnostik hin zur ätiologisch-spezifischen Diagnostik. Hier wären auch einzelne Fallbeispiele von großem Interesse, diese sind jedoch in dieser Auflage nicht beschrieben. Auch ein Ausblick auf die unmittelbar bevorstehende Umstellung von DSM-IV auf DSM-V beziehungsweise ICD-10 auf ICD-11 hinsichtlich demenzieller Erkrankungen bleibt unerwähnt. Es finden sich hingegen sehr anschauliche Tabellen und radiologische Befunde, die deutlich zum Verständnis des Lesers beitragen und Klarheit schaffen in der Komplexität der einzelnen Syndrome. Kli-

nisch besonders relevante Informationen werden spezifisch in kleinen Abschnitten angeführt und mit „Merke“ betitelt. Sehr klar beschrieben sind auch die verschiedenen psychologischen Testinstrumente, die bei Diagnostik und Verlaufskontrolle zum Einsatz kommen, sowie deren Auswertung und Interpretation.

Das Spektrum der demenziellen Erkrankungen betrifft nicht nur die Fächer Psychiatrie und Neurologie, sondern selbstverständlich auch die Allgemeinmedizin und, im Falle einer symptomatischen Demenz beispielsweise im Rahmen einer metabolisch-endokrinen Störung, auch die Innere Medizin und bietet somit ein fachübergreifendes und komplexes Thema. Aufgrund des steigenden Alters der Bevölkerung und somit der Prävalenz neurodegenerativer und vaskulärer Störungen und der damit verbundenen ökonomischen Belastung hat die Grundlagen- und klinische Forschung in den vergangenen Jahren den Demenzerkrankungen große Beachtung geschenkt. In diesem Zusammenhang werden in diesem Buch besonders die Fortschritte in der strukturellen und funktionellen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie und der Positronen-Emissionstomographie, der Liquordiagnostik und molekulargenetischen Untersuchungen hervorgehoben, die unter anderem dazu beigetragen haben, dass heute die pathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Erkrankung tatsächlich in vivo nachweisbar und diagnostizierbar sind. Ein weiterer Schwerpunkt des Buches bezieht sich auf etablierte pharmakologische Therapien, jedoch auch auf aktuell noch in klinischer Prüfung befindliche Behandlungsstrategien, wie beispielsweise hormonelle oder antiinflammatorische Präparate sowie nichtmedikamentöse, kognitiv stimulierende Verfahren.

Das Werk bietet ein umfassendes Bild der verschiedenen Aspekte der Demenzformen und vereint sowohl wesentliche klinische Informationen als auch rezente, fundierte wissenschaftliche Erkenntnisse von internationalen Experten aus den Bereichen Psychiatrie und Neurologie.

Dr. Pia Baldinger und
Assoc.-Prof. PD Dr. Dietmar Winkler,
Wien

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 freisetzende Form des Wirkstoffs 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)* 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 Tag [1].

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



Therapieadhärenz bei, die bei psychiatrischen Patienten generell ein Problem darstellen kann [5].

Quetialan® XR zeichnet sich durch die Möglichkeit der raschen Aufdosierung, der guten Verträglichkeit und einer vergleichbaren Wirksamkeit zur nicht retardierten 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 Packung [6].

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.

Quellen:

1. Schizophrenie einschließlich Rückfallprävention; bipolare Erkrankung (mittelgradige bis schwere manische Episoden) – Fachinformation Quetialan® XR (Stand: Juni 2012).
2. Peuskens J. The management of schizophrenia: focus on extended-release quetiapine fumarate. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 549–64.
3. Cristancho MA, Thase ME. The role of quetiapine extended release in the treatment of bipolar depression. *Adv Ther* 2010; 27: 774–84.
4. 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.
5. 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.
6. Preisvergleich Quetialan® XR 400 mg 60 Stk. vs. Seroquel XR® 400 mg 60 Stk. KP, WVZ 08/2013.

Fachkurzinformation siehe Seite 139.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G. L. Pharma GmbH

Mag. Thomas Tommasi

A-1160 Wien, Arnethgasse 3

E-Mail:

thomas.tommasi@gl-pharma.at

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

Das Original-Generikum Donepezil Pfizer ist jetzt als 3-Monats-Packung in der No-Box verfügbar

Nach Patentablauf von Aricept® (Donepezil) im Februar 2012 hat Pfizer das erste Donepezil-Generikum in Österreich auf den Markt gebracht. Donepezil Pfizer Filmtabletten kommen aus derselben Produktionsstätte wie die Originalfilmtabletten (Aricept®), besitzen daher genau dieselben Inhaltsstoffe wie das Original und sind überdies in Farbe und Größe ident. Donepezil Pfizer Filmtabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ.

Donepezil Pfizer Filmtabletten sind in den Wirkstärken 5 mg/14 und 28 Stück und 10 mg/28 Stück in der Gelben Box verfügbar. Seit April 2013 ist das Original-Generikum von Aricept®, Donepezil Pfizer, in den Wirkstärken 5 und 10 mg



auch in der 3-Monats-Packung (98 Filmtabletten) in der No-Box gelistet. Eine chef- und kontrollärztliche Bewilligung kann für die 3-Monats-Packung angefordert werden.

Patientensicherheit und Produktqualität haben bei Pfizer oberste Priorität. Neben innovativen Pfizer-Originalen besteht für den Arzt dadurch die Möglichkeit, bewährte Substanzen in der gewohnten Originalqualität zum Generikapreis zu verschreiben.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:
Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1

DON-002-13/1/07.05.2013

Fachkurzinformation

DONEPEZIL PFIZER 5 mg/10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 5 mg/10 mg Donepezil Hydrochlorid entsprechend 4,56 mg/9,12 mg Donepezil als freie Base. 1 Filmtablette enthält 87,17 mg/174,33 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** 5 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Macrogol, Hypromellose, Titandioxid (E171). 10 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Macrogol, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Donepezil Pfizer Filmtabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ. **Gegenanzeigen:** Donepezil Pfizer ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Donepezil Hydrochlorid, Piperidinderivate oder einen der anderen Inhaltsstoffe der Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidementiva; Cholinesterase-Hemmer; ATC-Code: N06DA02. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** 01/2013. **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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

RELPAK® 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: N02C 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.**

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 kli-

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

Literatur:

1. Fachinformation Azilect® (Stand: April 2012)
2. Erstattungskodex (Stand: August 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.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

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

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 102

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 Fachinformation Abschnitt 6.1). Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern (einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel z.B. Johanniskraut) oder Pethidin (siehe Fachinformation 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.**

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 Faidrucker Ges.m.b.H. A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf, P.b.b. 02Z03117M

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden.

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

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

4. Einsendung von Manuskripten

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

5. Korrekturfahren

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

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage:
www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

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.**

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

Venlafab 50 mg-Tabletten; Venlafab 75 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 50/75 mg Venlafaxin. **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Eisenoxid (E 172), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression; zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren 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 Monoaminoxidase-Inhibitor nicht eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitor beendet werden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva; ATC-Code: N06AX16. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 30 und 60 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** update: 10/2011

Venlafab 37,5/75/150 mg-Retardkapseln. Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 42,43/84,85/169,7 mg Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 37,5/75/150 mg Venlafaxin als freie Base. **Sonstige Bestandteile:** **Kapsel:** Zuckerkügelchen (enthalten Saccharose), Ethylcellulose (E 462), Hydroxypropyl-cellulose, Hypromellose (E 464), Talkum (E 553 b), Sebacinsäuredibutylester, Ölsäure, hochdisperses Siliciumdioxid. **Kapselhülle:** Gelatine, Natriumdodecylsulfat; Pigmente 37,5 mg: Cochenille-rot A (E 124), Chinolingelb (E 104), Titandioxid (E 171); Pigmente 75 mg: Gelborange S (E 110), Chinolingelb (E 104), Titandioxid (E 171); Pigmente 150 mg: Gelborange S (E 110), Chinolingelb (E 104), Patentblau V (E 131), Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression; zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe); Behandlung der sozialen Angststörung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren 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 Monoaminoxidase-Inhibitor nicht eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitor beendet werden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva; ATC-Code: N06AX16. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 20 und 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** update: 09/2012

Migräne?

Zerbrich Dir nicht den Kopf!

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

