

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie

S. Kasper

NEUROLOGIE

Sekundäre Parkinson-Syndrome

S. Klebe

Update – Behandlung der Multiplen Sklerose: Orale Therapien und neue Biologika

T. Seifert-Held

NEUROCHIRURGIE

Die rheumatische Wirbelsäule

M. Winking

PSYCHIATRIE

Praktische Bedeutung der Genetik bei Angst- störungen

K. Domschke

RUBRIKEN

Steckbrief seltener Krankheitsbilder

Auf einen Blick

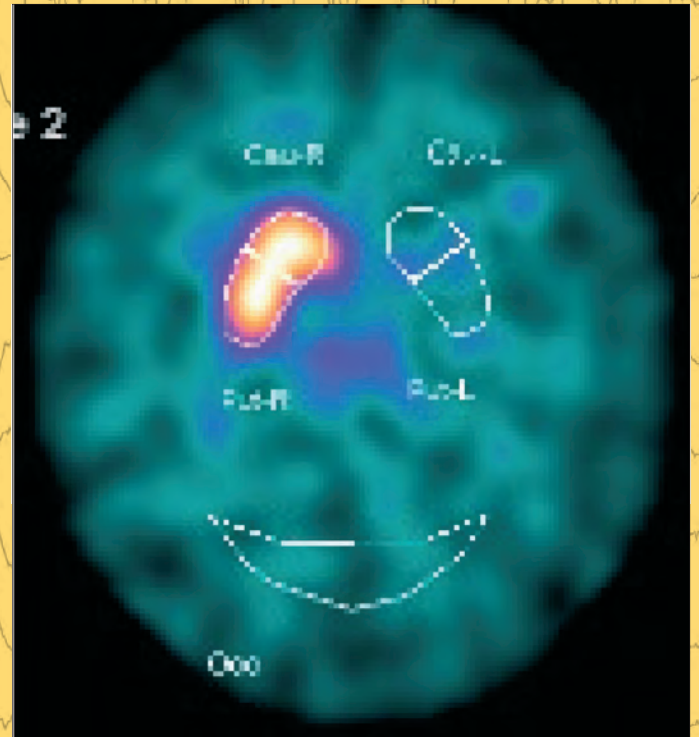
News-Screen Psychiatrie

News-Screen Neurologie

Für Sie gelesen

Aktuelles

Pharma-News



Bestellen Sie Ihr Gratis-e-Abo

www.kup.at/gratis-abo

www.kup.at/JNeuroINeurochirPsychiatr

Member of the



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

Inhalt

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie

Depression: Neurobiologie als Grundlage für das Verständnis und weitere Forschungsperspektiven	66
---	-----------

S. Kasper

NEUROLOGIE

Sekundäre Parkinson-Syndrome	69
-------------------------------------	-----------

S. Klebe

Update – Behandlung der Multiplen Sklerose: Orale Therapien und neue Biologika	76
---	-----------

T. Seifert-Held

NEUROCHIRURGIE

Die rheumatische Wirbelsäule	82
-------------------------------------	-----------

M. Winking

PSYCHIATRIE

Praktische Bedeutung der Genetik bei Angststörungen	90
--	-----------

K. Domschke

RUBRIKEN

Steckbrief seltener Krankheitsbilder	96
---	-----------

Auf einen Blick	100
------------------------	------------

News-Screen Psychiatrie	105
--------------------------------	------------

News-Screen Neurologie	108
-------------------------------	------------

Für Sie gelesen	110
------------------------	------------

Aktuelles	112
------------------	------------

Pharma-News	114
--------------------	------------

Impressum	113
------------------	------------

Hinweise für Autoren	121
-----------------------------	------------

Titelbild: cMRT und Dopamintransporter-SPECT mit einer „Punch-out“-Läsion im Bereich des Nucleus ruber und der Substantia nigra links mit rechtsseitiger Bradykinese, Ruhe- und Aktionstremor und distaler Dystonie der oberen Extremität. Mit freundlicher Genehmigung von Professor Gianni Pezzoli, Parkinson-Institute, I.C.P., Mailand, und Professor Ioannis U. Isaias, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Würzburg. Aus: Klebe S., S. 70, Abb. 1.

Hintergrundbild: Generalisierte Spike-Wave-Muster bei einem Patienten mit genetisch generalisierter Epilepsie. Zur Verfügung gestellt von Ao. Univ.-Prof. Dr. Fritz Zimprich.

Editor Neurologie:
Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:
K. Ungersböck, St. Pölten

Editor Psychiatrie:
S. Kasper, Wien

Editorial Board:

M. Aigner, Tulln
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

Depression: Neurobiologie als Grundlage für das Verständnis und weitere Forschungsperspektiven



O. Ullrich, Prof. Dr. h.c. mult. Dr. Siegfried Kasper
© MedUni Wien – Matern

Epidemiologische Untersuchungen, die u. a. von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [1] durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die Disability Adjusted Life Years (DALY), d. h. ein Maß für die aus einer Erkrankung resultierenden Behinderungen, im Jahr

2020 durch Depressionen und kardiovaskuläre Erkrankungen geprägt sein werden. Das Gesundheitswesen ist daher aufgerufen, der aus diesen Erkrankungen resultierenden Behinderung durch entsprechende Maßnahmen zu begegnen. Zum Verständnis der Erkrankung ist von Bedeutung, dass der Terminus „situativ“ versus „endogen“ heute von der Fachwelt als hin-fällig angesehen wird und stattdessen ein individuell unterschiedlich gewichtetes Wechselspiel zwischen biologischen und Umweltfaktoren als von Bedeutung angesehen wird (Tab. 1). Während man früher dachte, dass die Depression leicht zu behandeln sei, weisen neuere Forschungsergebnisse darauf hin, dass es sich um eine zur Chronifizierung neigende Erkrankung handelt [2], vergleichbar mit Hypertonie, Diabetes mellitus bzw. Asthma bronchiale. Verschiedene Behandlungsrichtlinien haben früher, aber auch teilweise noch heute darauf hingewiesen, dass man auch zuwar-ten kann, bis eine Verschlechterung der Depression auftritt, bevor man therapeutische Maßnahmen setzt (ein so genannter „Wait-and-see“-Ansatz). Dies wird jedoch unter modernen Gesichtspunkten als kontrain-diziert angesehen und eine rasche antidepressive Be-handlung mit den bestmöglichen Behandlungsmodali-täten favorisiert.

Nordamerikanische und europäische Studien haben darauf hingewiesen, dass Depressionen auf der ei-nen Seite gut zu behandeln sind, jedoch auf der ande-

ren Seite eine hohe Tendenz des Wiederauftretens zei-gen [2, 3]. Daraus abgeleitet weisen sowohl nationale als auch internationale Behandlungsrichtlinien darauf hin, dass bei drei oder mehr Krankheitsepisoden eine „lebensbegleitende Therapie“ empfehlenswert ist und ebenso bei zwei depressiven Episoden, wenn eine der Episoden hinsichtlich Ausprägungsgrad bzw. daraus resultierender Behinderung schwergradig war.

Der Zusammenhang zwischen Lebensereignissen und Auftreten einer Depression wird häufig ohne Rück-sichtnahme auf den Verlauf diskutiert. Die Untersu-chungen von Kendler et al. [4] haben jedoch aufge-zeigt, dass im Verlauf der Erkrankung mit zunehmen-der Episodendauer das Vorhandensein von *life events* für das Auftreten einer depressiven Episode an Be-deutung verliert und diese Erkrankung auch im Zu-sammenhang mit zum Teil minimalen psychosozialen Einflüssen auftritt. Dieses Phänomen ist aus der Epi-leptologie und der neurobiologischen Forschung un-ter dem Begriff des Kindling-Phänomens bekannt. Er-fahrene Kliniker beobachten diesen reziproken Ein-fluss von Lebensereignissen im Krankheitsverlauf der Depression auch bei ihren Patienten insofern, als dass am Anfang der Erkrankung Lebensereignisse eine ver-gleichsweise größere Rolle spielen, diese jedoch im weiteren Krankheitsverlauf abnehmen. Deutschspra-chige Psychopathologen haben dieses Phänomen un-abhängig von der Kenntnis der Biologie, jedoch auf-grund der genauen Kenntnis des Verlaufs bei mehrma-ligem Auftreten der Depression sinngemäß als den an-tizipatorischen, dem Ereignis vorauslaufenden Affekt beschrieben.

Während früher der Zugang zu den neurobiologischen Veränderungen im Gehirn hauptsächlich über neuro-endokrinologische Forschungsmethoden erfolgte, ste-hen heute durch die bildgebenden Verfahren differen-ziertere Möglichkeiten zur Verfügung [5]. Von diesen

Tabelle 1: Ansichten über Depressionen früher und heute

Früher	Heute
Situativ versus „endogen“	Biologie-Umwelt-Interaktion
Progrediente Erkrankung mit potenziell ungünstigem Verlauf	Bedeutung der Outcome-Kriterien: „ <i>beyond remission</i> “; z. B. Kognition, komorbide körperliche Erkrankungen
Monoamin-Hypothese Chronobiologische Hypothese	Depression als eine multiätiologische zentrale Stoffwechsel-erkrankung Zellpathologie im Fokus
Vielzahl antidepressiv wirksamer Substanzen „ <i>Watchful waiting</i> “ „ <i>Habit-based</i> “ und „ <i>prescribing-based medicine</i> “	Therapie-Algorithmen Stratifizierte Behandlung Stellenwert der medizinischen Psychotherapie

Untersuchungen sind jene zu Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHNA) nach wie vor von hoher Bedeutung, die in sorgfältig durchgeführten zirkadianen Verlaufsuntersuchungen jeweils höhere zirkadiane Tagesprofile des Stresshormons Kortisol bei akut depressiv Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zur Darstellung brachten. Bei remittierten depressiven Patienten war dagegen kein Unterschied mehr im Tagesverlauf zu erkennen. Die erhöhten Kortisolspiegel bei akuten Depressionen können heute im Zusammenhang mit dem für diese Gruppe beschriebenen reduzierten Hippokampusvolumen gesehen werden.

Während strukturelle bildgebende Verfahren bei Depressionen durchwegs eine diagnoseunspezifische Reduzierung der Volumenmaße z. B. im Hippokampus bzw. im präfrontalen Kortex aufweisen, können funktionelle MRT-Ergebnisse zusätzlich zu einer reduzierten Aktivität auch eine Hyperfunktion, z. B. in der Amygdala, im orbitofrontalen Kortex und im Nukleus accumbens, bei therapieresistenten Patienten zur Darstellung bringen, was im Sinne einer Balancestörung verschiedener Hirnregionen, die mit der Verarbeitung von Emotionen befasst sind, diskutiert wird. Diese dargestellten biologischen Veränderungen werden sowohl als Grundlage für eine medikamentös-psychopharmakologische Behandlung als auch für den Verlauf der Erkrankung angesehen.

In den vergangenen 20 Jahren hat die Psychopharmakotherapie der depressiven Erkrankungen den größten Fortschritt innerhalb der psychiatrischen Erkrankungen erreicht und auch die Forschung entsprechend stimuliert. Durch die Wirksamkeit z. B. der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wurde die dieser Medikation zugrunde liegende Neurobiologie genauer untersucht. Es zeigte sich zum Beispiel, dass eine verminderte Ausprägung der Aktivität des Serotonintransporters im Zusammenhang mit einem Ansprechen auf die antidepressiv-serotonerge Medikation steht [6]. Die Veränderung des Serotonin-2A-Rezeptors (5-HT_{2A}) konnte im Zusammenhang mit der Wirksamkeit der atypischen Antipsychotika beschrieben werden, die nun bei depressiven Patienten eine breite Anwendung findet, wenn ein ungenügendes Ansprechen auf eine alleinige antidepressive Medikation gegeben ist [7]. Dies sind nur zwei Beispiele, die das Wechselspiel zwischen der Behandlung mit Antidepressiva einerseits und der zugrunde liegenden Neurobiologie andererseits zum Ausdruck bringen.

Nachdem Antidepressiva eine sehr gute Wirkung bei einem Großteil der depressiv erkrankten Patienten aufweisen, wird sich die Zukunft der psychopharmakologischen Forschung mehr auf Subgruppen richten, die auf diese Medikamente weniger gut ansprechen und eventuell von Nebenwirkungen betroffen sind. Dabei werden sowohl genetische als auch bildgebende Verfahren als mögliche Prädiktoren mit einbezogen, um frühzeitig festzulegen, welche Patientencharakteristika (so genannte Signatures) am besten auf die Behandlung ansprechen, um dadurch einem stratifizierten Behandlungskonzept gerecht zu werden.

Nahezu periodisch findet sich in den verschiedenen Medien der Hinweis, dass Antidepressiva nicht helfen würden und dass angeblich manche Patienten sogar großen Schaden nehmen würden. Dieser unfundierten Aussage steht die große Anzahl von Patienten gegenüber, die erfolgreich über mehrere Jahre, vergleichbar mit Antihypertensiva bzw. antidiabetischer Medikation, auf Antidepressiva eingestellt sind. Unter einem neurobiologischen Gesichtspunkt wäre es wünschenswert, diese Gruppe der erfolgreich behandelten Patienten genetisch und biologisch, auch unter Berücksichtigung der psychosozialen Variablen im Sinne der Biologie-Umwelt-Interaktion, genauer zu definieren, um dadurch eine Stratifizierung zu erarbeiten, die für zukünftige Behandlungsempfehlungen richtungweisend sein kann.

Literatur:

1. World Health Organisation. The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding. New Hope. WHO, Geneva, 2001. http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf?ua=1 [gesehen 23.04.2014].
2. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1000–6.
3. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1093–9.
4. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the “kindling” hypothesis. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1243–51.
5. Kasper S, Schosser S, Lanzenberger R. Trends und Perspektiven in der Psychiatrie: Bildgebung und Genetik in der Psychiatrie – quo vadis? *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2012; 13: 168–9.
6. Lanzenberger R, Kranz G, Häusler D, et al. Prediction of SSRI treatment response in major depression based on serotonin transporter interplay between median raphe nucleus and projection areas. *NeuroImage* 2012; 63: 874–81.
7. Kasper S, Bach M, Hausmann A, et al. Therapieresistente Depression. Klinik und Behandlungsoptionen. Konsensus-Statement – State of the art 2011. *CliniCum neuropsychiatrie Sonderausgabe* November 2011.

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

Sekundäre Parkinson-Syndrome

S. Klebe

Kurzfassung: Sekundäre Parkinson-Syndrome (sPD) sind in die Differenzialdiagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms (iPD) mit einzu-beziehen. Unterscheidungsmerkmale zwischen sPD und iPD können sein: (1) ein akutes Auftreten von extrapyramidal-motorischen Symptomen, (2) die Bilateralität der Symptome, (3) das fehlende oder mangelnde Ansprechen auf L-Dopa, (4) das Fehlen nichtmotorischer Symptome, (5) das Vor-kommen von Symptomen, die über die klassische Parkinson-Trias hinausgehen, und (6) ein normales Dopamintransporter-SPECT. Die häufigsten sPD stellen vaskuläre (vPS), medikamentöse (mPS) und toxische Parkinson-Syndrome (tPS) dar, wenn-gleich auch gute epidemiologische Daten fehlen. Bei den vPS werden langsam beginnende, mit unspezifischen Marklagerläsionen vor allem in Grenzzonengebieten, der weißen Substanz und/oder den Basalganglien von akut beginnenden vPS mit strategischen lakunären oder territorialen Infarkten in den Basalganglien unterschieden. Bei den mPS spielt weiterhin die vorherige Einnahme von Neuroleptika eine entscheidende Rolle. Dabei ist das Nebenwirkungsspektrum von vie-len atypischen Neuroleptika im Hinblick auf das Vorkommen eines sPD nicht zu unterschätzen. Bei den tPS sind neben Kohlenmonoxidvergiftungen in den vergangenen Jahren vor allem Schwermetallvergiftungen mit Mangan, u. a. während eines Drogenabusus mit Ephedron, beschrieben wor-den. Die Verwendung eines Dopamintransporter-

SPECT zur Darstellung des präsynaptischen Do-pamintransporterstatus kann bei unklaren Fällen helfen, die Ätiologie des sPD zu klären. Dadurch kam es zur Beschreibung der „scans without evi-dence of dopaminergic deficit“ (SWEDD), hinter denen sich oftmals nichtneurodegenerative Er-krankungen wie L-Dopa-responsive Dystonien, dystone Tremorformen, Depressionen, ein vPS oder ein essenzieller Tremor verbergen. Aber auch andere Ätiologien wie Infektionen, ein Normal-druckhydrozephalus, rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen oder seltene genetische Erkrankungen können zu einem sPD führen.

Schlüsselwörter: Sekundäre Parkinson-Syndro-me, vaskuläre Parkinson-Syndrome, medikamen-töse Parkinson-Syndrome, toxische Parkinson-Syndrome, SWEDD

Abstract: Secondary Parkinsonism. Second-ary Parkinsonism (sPD) is an important differ-ential diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. Clinical differences between sPD and iPD may comprise (1) a sudden onset of extrapyramidal symptoms, (2) the body symmetry of symptoms, (3) low or no clinical response to dopaminergic drugs, (4) the absence of non-motor PD sym-ptoms, (5) the presence of associated symptoms other than the characteristic key features, and (6) a normal SPECT of the dopamine transporter. Vascular Parkinsonism (vPD), drug-induced Par-

kinsonism (dPD), and toxic Parkinsonism (tPS) may be the most frequent etiologies but good epidemiologic data is lacking. In vPD, lesions in the watershed areas and the white matter often lead to progressive symptoms whereas strategic lesions in the basal ganglia may cause a more rapid onset. Drugs with the risk to induce Parkin-sonian side effects (dPD) include antidopaminer-gic antipsychotics but even atypical antipsychot-ics are of substantial risk. Toxic Parkinsonism may be caused by carbon monoxide and heavy met-al intoxication like the exposure to Manganese, eg as a by-product of the designer drug, ephed-rone. Another very heterogeneous group of sPD is described by means of the term “scans with-out evidence of dopaminergic deficit” (SWEDD) with a normal SPECT of the dopamine transporter. SWEDDs often consist of non-neurodegenerative diseases such as dopamine-responsive dysto-nia, dystonic tremor, depression, vPD, or essen-tial tremor. Therefore, SPECT of the dopamine transporter may sometimes help in the differ-ential diagnosis of sPD. Other etiologies of sPD are inflammation, normal-pressure hydrocephalus, (recurrent) traumatic brain injury, or rare genetic disorders. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (2): 69–75.**

Key words: Secondary Parkinsonism, vascular Parkinsonism, drug-induced Parkinsonism, toxic Parkinsonism, SWEDD

■ Einleitung

Die Ätiologie von sekundären oder Pseudo-Parkinson-Syn-dromen (sPD) ist vielfältig. Insbesondere zu Beginn der Er-krankung kann die differenzialdiagnostische Einordnung zwis-chen einer idiopathischen Parkinson-Erkrankung (iPD) und einem sPD erschwert sein. Dies trifft vor allem auf ältere mul-timorbide Patienten zu. Der Pathologie der sPD liegen Störun-gen der nigro-striatalen dopaminergen Transmission oder/und der striato-pallido-thalamo-kortikalen Regelkreise zugrunde. Epidemiologische Daten für die meisten der hier vorgestellten sPD sind nur spärlich vorhanden, wodurch sich die Häufig-keit der sPD leider nur ungenau beziffern lässt. Allenfalls für die vaskulären Parkinson-Syndrome (vPS) konnte man durch Studien in großen Schlaganfallregistern genauere Zahlen ge-nerieren.

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die sPD und eine klinische Entscheidungshilfe bei der Diagnose eines sPD geben. Dabei wird das Hauptaugenmerk auf die häufigsten sPD gelegt, aber auch seltenere sPD-Formen werden bespro-

chen. Eine Übersicht der sPD gibt die Tabelle 1, wobei auf-grund der Komplexität im Text nicht ausführlich auf metabo-lische Ursachen von extrapyramidal-motorischen Ursachen eingegangen wird.

■ Vaskuläres Parkinson-Syndrom (vPS)

Der Zusammenhang von zerebralen vaskulären Läsionen und Parkinson-Syndromen (vPS) wurde erstmals 1929 beschrieben [1]. Es wurde versucht, die Häufigkeit eines vPS durch Unter-suchungen in großen Schlaganfallregistern zu ermitteln. Die Rate an EPS nach Schlaganfällen, unabhängig von der Lokali-

Tabelle 1: Ursachen von sekundären Parkinson-Syndromen

- Vaskuläres Parkinson-Syndrom
- Medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom
- Toxisches Parkinson-Syndrom
- Infektiöse/postinfektiöse Parkinson-Syndrome
- Schädel-Hirn-Trauma
- Normaldruckhydrozephalus
- „Scans without evidence of dopaminergic deficit“ (SWEDD)
- Seltene genetische Erkrankungen (Chorea Huntington – West-phal-Variante, spinocerebelläre Ataxien, fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom)
- Metabolische Erkrankungen, die mit extrapyramidal motori-schen Symptomen assoziiert sein können (z. B. M. Wilson, M. Gaucher)

Eingelangt am 31. Mai 2013; angenommen nach Revision am 2. Oktober 2013; Pre-publishing Online am 11. November 2013

Aus der Neurologischen Klinik, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Stephan Klebe, Neurologische Klinik, Uni-versitätsklinikum Würzburg, D-97080 Würzburg, Josef-Schneider-Straße 11; E-Mail: Klebe_S@klinik.uni-wuerzburg.de

Tabelle 2: Diagnosekriterien eines vPS. Mod. nach [4].

- A Bradykinese und mindestens ein weiteres Symptom (Ruhetremor, Rigor oder posturale Instabilität), die nicht durch primäre visuelle, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktionen verursacht wird
- B Zerebrovaskuläre Erkrankung (verifiziert durch CT/cMRT oder fokal-neurologische Symptome)
- C Eine Beziehung zwischen A und B:
1. Akutes oder subakutes Auftreten nach Infarkten in den Basalganglien und/oder Thalamus oder Arealen, die den thalamo-kortikalen „Drive“ beeinflussen (z. B. ausgedehnte Frontalhirndefekte)
- oder
2. schleichender Beginn bei subkortikaler Mikroangiopathie mit bilateraler Symptomatik und frühem Auftreten einer Gangstörung oder früher kognitiver Störung

Ausschlusskriterien: rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen, Enzephalitis, neuroleptische Behandlung bei Symptombeginn, Hirntumoren oder kommunizierender Hydrozephalus

sation, schwankt dabei je nach Literatur zwischen 1 % [2] und 3,7 % [3]. Dabei ist das Auftreten von hyperkinetischen Bewegungsstörungen häufiger als ein vPS. Es werden langsam beginnende vPS mit diffusen unspezifischen Marklagerläsionen vor allem in Grenzzonengebieten, der weißen Substanz und/oder Basalganglien den akut beginnenden vPS mit strategischen lakunären oder territorialen Infarkten in den Basalganglien (Putamen und/oder Pallidum; seltener in der Substantia nigra) bzw. Thalamus gegenübergestellt [4]. Pathophysiologisch geht man davon aus, dass mikroangiopathische Marklagerläsionen zu einer Schädigung der thalamo-kortikalen motorischen Verbindungen zum supplementär motorischen Areal mit konsekutiven EPS führen [5]. Bei den lakunären bzw. territorialen Basalganglieninfarkten werden motorische striato-pallido-thalamische Projektionen unterbrochen. Allerdings entwickelt nur eine sehr geringe Zahl von Patienten mit Basalganglieninfarkten tatsächlich ein vPS [6] teils mit einer Latenz von mehreren Monaten.

Die unterschiedlichen Ätiologien (mikrovaskuläre Läsionen versus strategische Basalganglieninfarkte) unterscheiden sich auch im klinischen Erscheinungsbild, der Diagnostik und dem Therapieansprechen. Bei den mikrovaskulären vPS kommt es häufig zu meist bilateralen hypokinetisch-rigiden Symptomen mit einer im Vordergrund stehenden kleinschrittigen, aber eher breitbasigen Gangstörung. Dabei ist die Gangstörung anders als bei den iPD nicht selten bereits zu Beginn der Erkrankung vorhanden. Dies führte auch zu dem als Synonym für das vPS eingesetzten Begriff des „Lower-Body Parkinsonism“. Dieser Begriff diente allerdings ursprünglich zur Beschreibung der Gangstörung im Rahmen einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) [5, 7]. Unilaterale Verläufe eines vPS, welche klinisch eher einem klassischen iPD ähneln, sind kontralateral zu Basalganglieninfarkten beschrieben [4]. Einen Hinweis auf ein vPS durch einen Basalganglieninfarkt kann – neben dem akuten oder subakuten Beginn – auch eine eventuelle Remission oder Teilremission geben.

Zur differenzialdiagnostischen Abklärung sollte gemäß den vorgeschlagenen vPS-Diagnosekriterien von Zijlmans et al. [4] (Tab. 2) eine kraniale Bildgebung (vorzugsweise eine kraniale Kernspintomographie [cMRT]) mit dem Nachweis ei-

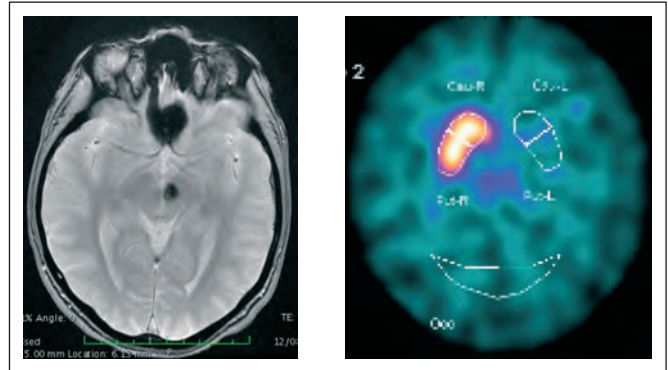


Abbildung 1: cMRT und Dopamintransporter-SPECT mit einer „Punch-out“-Läsion im Bereich des Nucleus ruber und der Substantia nigra links mit rechtsseitiger Bradykinese, Ruhe- und Aktionstremor und distaler Dystonie der oberen Extremität. Mit freundlicher Genehmigung von Professor Gianni Pezzoli, Parkinson-Institute, I.C.P., Mailand, und Professor Ioannis U. Isaías, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Würzburg.

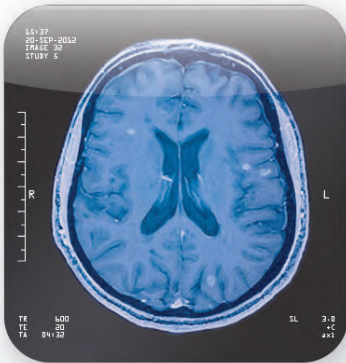
ner vaskulären Schädigung durchgeführt werden. Das Ansprechen auf eine L-Dopa-Therapie als Differenzialdiagnosekriterium ist nicht immer sicher verwertbar. Allgemein lässt sich feststellen, dass die vPS weniger L-Dopa-responsiv sind als iPD. Allerdings ist ein zumindest transientes oder auch gutes Ansprechen gerade bei den Basalganglieninfarkten beschrieben [4, 8].

Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit stellt die Darstellung der präsynaptischen Dopamintransporterdichte mittels Dopamintransporter-SPECT dar. Dabei konnte aber in einer rezenten Studie gezeigt werden, dass sowohl bei Patienten mit mikrovaskulären Läsionen als auch mit strategischen Basalganglieninfarkten pathologische Befunde erhoben werden können. Diese sind oft von einer iPD nicht zu unterscheiden, wenngleich die Veränderungen beim vPS im Allgemeinen eine geringer ausgeprägte Asymmetrie zeigen [9]. Eine Korrelation mit dem Ansprechen auf eine L-Dopa-Therapie oder mit der Krankheitsdauer ergab sich nicht [9]. Ein Status lacunaris der Basalganglien ist durch eine diffuse Reduktion der Dopamintransporter gekennzeichnet, dessen Ausmaß mit der Schwere der EPS korreliert [9]. Bei einigen Patienten mit einem fokalen Infarkt in Putamen, Globus pallidus oder der Substantia nigra zeigt sich nuklearmedizinisch eine komplette Auslöschung („punch out“) des Dopamintransporterbesatzes als Korrelat der Läsion [9, 10] (Abb. 1).

Einen klinischen Baustein, um das vPS vom iPD abzugrenzen, kann auch ein standardisierter Riechtest liefern, der bei den vPS im Regelfall keine pathologischen Befunde zeigt [11]. Einen zusammenfassenden Überblick über die differenzialdiagnostischen Aspekte zwischen vPS und iPD gibt Tabelle 3.

Bei Verdacht auf ein vPS ist daher ein Therapieversuch mit L-Dopa gerechtfertigt [8]. Dopaminagonisten bieten hier keinen Vorteil und sind aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums bei älteren Patienten mit Vorsicht einzusetzen. Viele Patienten zeigen ein zumindest zeitweises Ansprechen der Bradykinese auf eine dopaminerge Therapie, wobei Ausmaß und Dauer individuell sehr unterschiedlich und nicht vorherzusagen sind. Aufgrund der hohen Prävalenz des iPD im höheren Lebensalter kommen nicht selten auch Komorbiditäten zwischen vPS und

DIE MS IM BLICK. DER MENSCH IM FOKUS.



NEU



Die einmal tägliche, orale MS-Basistherapie.¹
Damit das alltägliche Leben wieder in den
Mittelpunkt rücken kann.

- Wirksame Reduktion von Schubrate und Behinderungsprogression¹⁻³
- Einfache Tabletteneinnahme 1 x täglich¹
- Überzeugendes Sicherheitsprofil²⁻⁴

NEU

1 x täglich

AUBAGIO®
teriflunomid 14mg Tabletten

1 Fachinformation AUBAGIO®, Stand November 2013. 2 O'Connor P et al. N Engl J Med 2011;365(14):1293-1303. 3 Kappos L et al. Mult Scler 2012;18(suppl4),50. Unter: <http://www.posters2view.com/ectrims2012/view.php?nu=88> (eingesehen im Juli 2013). 4 Confavreux C et al. Mult Scler 2012;18(9):1278-1289.

AUBAGIO 14 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 14 mg Teriflunomid. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 72 mg Lactose (als Monohydrat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin, Aluminiumsulfat (E132). • **Anwendungsgebiete:** AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C). Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Teriflunomid und so lange, wie die Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegen, keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden. Stillende Frauen. Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus, z. B. Aids. Patienten mit signifikant beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder signifikanter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie. Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat. Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die sich Dialysen unterziehen, da die klinische Erfahrung bei dieser Patientengruppe unzureichend ist. Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom. • **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. • **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA31. • **Stand der Information:** November 2013.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Tabelle 3: Differenzialdiagnose vPS vs. iPD. Mod. nach [12].

	vPS	iPD
Klinik		
Beginn	Akut oder schleichend	Schleichend
Lateralität	Kontralateral zu vaskulären Stammganglienläsionen oder symmetrisch	Asymmetrisch
Gangstörung/Freezing	Häufig schon zu Beginn	Meist erst im Verlauf
Ansprechen auf L-Dopa	Variabel	Obligat
Verlauf		
	Progredient oder stationär	Progredient
Diagnostik		
CCT/cMRT	Strategische (lakunäre) Infarkte in den BG/Thalamus	Altersentsprechender Normalbefund
Präsynaptischer Dopamintransporterstatus	Variabel, aber häufig pathologische Befunde	Obligat pathologisch
Riechtest	Unauffällig	Pathologisch

vPS: vaskuläres Parkinson-Syndrom; iPD: idiopathisches Parkinson-Syndrom; BG: Basalganglien

iPD vor. Die typischen, langsam progredienten breitbasigen Gangstörungen und die Haltungsstabilität (posturale Reflexe) bei bilateralen Ischämien sprechen in der Regel nicht auf die dopaminerge Therapie an. Das Dyskinesierisiko ist auch bei höher dosierter L-Dopa-Therapie als gering einzuschätzen [8]. Aufgrund der zusätzlich oft vorhandenen kognitiven Defizite sollten Anticholinergika nicht und Amantadin nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

■ Medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom (mPS)

Ähnlich wie für die vPS ist die genaue Prävalenz der mPS, zu meist aufgrund einer antidopaminergen Wirkung, unbekannt. Die populationsbasierte „Bruneck-Studie“ in einer Population > 50 Jahre berichtet über eine Prävalenz der mPS von 1,7 %. Dies entsprach in etwa 1/3 der in dieser Gruppe diagnostizierten Parkinson-Syndrome [13]. Damit waren in dieser Studie mPS häufiger anzutreffen als vPS. Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines mPS ist vor allem das Alter zu nennen, da es hier durch physiologische Zelldegeneration zu einer Abnahme der Dopaminkonzentration in der Substantia nigra kommt [14, 15]. Zusätzlich scheinen Frauen ein erhöhtes Risiko zu tragen, was mit der Suppression der Dopaminrezeptoren durch Östrogen erklärt werden könnte [16–18]. Interessanterweise scheint die Dauer einer Neuroleptikaeinnahme für das Risiko des Auftretens und die Schwere des mPS keine Rolle zu spielen [19]. Für die am häufigsten ein mPS auslösenden Medikamente ist ihre antagonistische Eigenschaft an striatalen Dopamin-D2-Rezeptoren ursächlich. Dies gilt nicht nur für die klassischen Neuroleptika, sondern auch für modernere Vertreter der so genannten atypischen Neuroleptika, dopaminantagonistische Antiemetika und Kalziumantagonisten. Etwa 60 % der Patienten mit einer chronischen Schizophrenie, die ein typisches Neuroleptikum einnehmen, entwickeln zumindest eine der bekannten EPS [20], worunter etwa 20 % ein mPS zeigen. Bei den atypischen Neuroleptika wurde lange Zeit angenommen, dass das unterschiedliche Wirkungsprofil mit einer stärkeren antagonistischen Wirkung am Serotonin-2A-Rezeptor das günstigere Nebenwirkungsspektrum erklärt. In der jüngeren Vergangenheit kam zusätzlich die so genannte „Fast-off“-Theorie auf, die als Hypothese die nach

Bindung auch wieder schnelle Dissoziation des atypischen Neuroleptikums von den D2-Rezeptoren als Erklärungsmodell für die niedrigere Rate an EPS annimmt [17].

Bei den Antiepileptika ist vor allem die Valproinsäure erwähnenswert, die bei langer Anwendung in bis zu 5 % der Patienten ein mPS auslösen kann [21, 22]. Auch wenn der zugrunde liegende Pathomechanismus nicht bekannt ist, wird eine mitochondriale Dysfunktion vermutet [22]. Weitere, häufig mit einem mPS assoziierte Medikamente sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Die klinischen Diagnosekriterien für ein mPS sind: (1) EPS, (2) keine anamnestisch beschriebenen EPS vor Beginn des verdächtigen Medikamentes und (3) ein Beginn der EPS während der Einnahme des verdächtigen Medikamentes.

Klinisch zeigt sich bei den mPS öfter als bei den iPD ein bilateraler Beginn mit im Vordergrund stehender allgemeiner Bradykinese und Rigor. Die posturale Stabilität ist häufig erhalten und man findet bei den meisten Patienten nur eine leichte oder gar keine Gangstörung [19]. Ein klassischer Ruhetremor kann vorkommen, persistiert dann aber auch häufig als Aktions-tremor. Zusätzlich ist ein im buco-orofazialen Bereich auftretender höherfrequenter Tremor („Rabbit-Syndrom“) charakteristisch für ein mPS [23]. Viele Patienten mit mPS haben weitere assoziierte Bewegungsstörungen wie eine Akathisie oder tardive Dyskinesien. Allerdings grenzt die klinische Präsentation alleine ein mPS nicht hinreichend von einem iPD ab. Bei diagnostischer Unsicherheit sollte ein Dopamintransporter-SPECT durchgeführt werden. Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen vPS ist die Dopamintransporter-SPECT bei mPS normal. Eine Ausnahme hiervon stellt natürlich eine eventuelle Komorbidität mit einem iPD gerade bei älteren Patienten dar.

Ein mPS ist nach Absetzen des verursachenden Agens grundsätzlich reversibel, was allerdings unter Umständen Wochen bis Monate dauern kann. Das Absetzen stellt auch die wichtigste therapeutische Maßnahme dar. Falls dies aufgrund einer psychiatrischen Grunderkrankung nicht möglich ist, sollte zumindest ein Wechsel der Präparate erwogen werden. Al-

Tabelle 4: Medikamente und Wirkstoffgruppen, die mit einem mPS assoziiert sind.

Häufige Auslöser	Seltene Auslöser	Sehr seltene Auslöser
Typische Neuroleptika Phenothiazine ¹ , Butyrophenone ² , Diphenylbutylpiperidine ³ , Benzamide ⁴	Atypische Neuroleptika Clozapin, Quetiapin	Immunsuppressiva Cyclosporin, Tacrolimus
Atypische Neuroleptika Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol	Stimmungsstabilisierer Lithium	Antiarrhythmika Amiodaron
Dopamin-Entsepiherer Reserpin, Tetrabenazin	Antidepressiva Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Antiepileptika Carbamazepin, Lamotrigin
Antiemetika Metoclopramid	Antiepileptika Valproinsäure, Phenytoin	
Kalziumantagonisten Verapamil, Flunarizin		

¹ z. B. Chlorpromazin; ² z. B. Haloperidol; ³ z. B. Pimozid; ⁴ z. B. Sulpirid

lerdings sind die ursprünglichen Erwartungen, dass die atypischen Neuroleptika die Rate an EPS, inklusive des mPS, substanziell verbessern, nicht für alle atypischen Neuroleptika haltbar. So erscheinen z. B. unter Olanzapin und Aripiprazol in höheren Dosen EPS recht häufig. Bei Risperidon ist ein EPS sogar ähnlich häufig wie bei den klassischen Neuroleptika [17, 24–27]. Das sicherste Profil hinsichtlich EPS, insbesondere bei älteren Patienten, scheinen Clozapin und Quetiapin zu zeigen [17]. Der Einsatz von Dopaminergika bei Patienten mit mPS ist oftmals bereits durch die Grunderkrankung nur eingeschränkt möglich oder kontraindiziert. Es sollte allerdings erwähnt werden, dass trotz der häufigen Problematik eines mPS kontrollierte randomisierte Studien zum Einsatz dopaminergischer Substanzen bei dieser Patientengruppe nicht publiziert sind. Bei mPS bleiben daher Amantadin (200–400 mg/Tag) oder Anticholinergika (Cave: kognitive Defizite) als therapeutische Option, wobei die wissenschaftliche Evidenz für Amantadin ebenfalls limitiert ist.

■ Toxische Parkinson-Syndrome (tPS)

Die Rolle von Umweltfaktoren und insbesondere von Pestiziden als Risikofaktoren eines iPD ist hinreichend belegt [28, 29]. Das wohl bekannteste Neurotoxin, das die Parkinson-Erkrankung auslösen kann, ist aufgrund der Buchbeschreibung [30] und der heutigen Nutzung im Tiermodell 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP). Eine Reihe weiterer Toxine kann isoliert oder in Kombination v. a. mit einer Dystonie zu einem Parkinson-Syndrom führen. Dazu gehören neben Kohlenmonoxid Schwermetalle, Zyanid und Methanol.

Bei den Schwermetallen sind in den vergangenen Jahren insbesondere Mangan und Blei [31] als mögliche Auslöser eines tPS durch Umwelt- und/oder Arbeitsexposition in den Fokus gerückt. Bei der häufigsten Schwermetallintoxikation (Mangan) erfolgt die Aufnahme in der Regel peroral und/oder durch Inhalation. Intoxikationen wurden früher gehäuft bei Arbeitern in der metallverarbeitenden Industrie, Schweißen und Manganminen, aber auch bei kompletter parenteraler Ernährung und chronischen Lebererkrankungen beobachtet. Als eine Manganintoxikation kann auch die durch einen Drogenabus (Szenenamen „Catt“ oder „Jeff“) hervorgerufene Ephedron-Enzephalopathie gesehen werden [32].

Unabhängig von der Ursache der Manganexposition führt Mangan bevorzugt zu einer Schädigung des Globus pallidus, weniger der Substantia nigra und des Striatum. Diese Veränderungen sind auch im T1-gewichteten Bild der cMRT nachweisbar. Nach Beendigung der Manganexposition können diese Veränderungen teilweise reversibel sein, auch wenn die neurologischen Symptome bestehen bleiben [33]. Klinisch kommt es nach zunächst unspezifischen Symptomen (Kopfschmerzen, Muskelkrämpfen) oft zu Verhaltensauffälligkeiten, Halluzinationen und kognitiven Störungen, gefolgt von symmetrischen Parkinson-Symptomen, einer Dystonie und eventuell Myoklonien. Recht charakteristisch ist der so genannte „cock gait“ als Ausdruck einer distalen Dystonie der unteren Extremitäten [34]. Therapeutisch können (neben der Beendigung der Exposition) Therapieversuche mit Chelatbildnern (Vitamin C, Ethylen-diamintetraacetat [EDTA]) oder L-Dopa versucht werden [35], wobei nur teilweise eine Besserung erzielt werden kann.

■ Infektiöse und postinfektiöse Parkinson-Syndrome

Das Erkennen von SPD durch eine akute Infektion oder postinfektiös ist wichtig, da diese teilweise durch eine adäquate Behandlung reversibel sind. Direkt erregerebedingt oder autoimmun vermittelt wird hier eine Störung basalganglionärer Regelkreise hervorgerufen. Das bekannteste postinfektiöse Parkinson-Syndrom ist die „Encephalitis lethargica“, bei der die Betroffenen Anfang des 20. Jahrhunderts ein zumeist schweres bradykinetisch-rigides Syndrom entwickelten. Ein lange vermuteter direkter Zusammenhang mit einer Typ-A-Influenzainfektion konnte nie sicher nachgewiesen werden [36]. Die EPS zeigten keine wesentliche Progredienz, aber es traten Phasen der so genannten „Kinesia paradoxa“ auf, in denen die Patienten plötzlich die Unterbeweglichkeit überwinden konnten. Die EPS der „Encephalitis lethargica“ waren häufig assoziiert mit einer Somnolenz, Halluzinationen und einer Katonie. Die Symptome waren nach Einführung durch L-Dopa gut zu lindern, jedoch traten rasch motorische Komplikationen wie Dyskinesien auf.

Infektionen, die mit einem akuten Auftreten eines EPS einhergehen und bei denen die Basalganglien strukturell verändert sind, können am ehesten eine Klinik verursachen, die ei-

nem iPD ähnelt. Beispiele hierfür sind Infektionen mit Tuberkelbakterien (Tuberkulome), Toxoplasmen oder Kryptokokken. Allerdings wird die Klinik selten durch isolierte EPS bestimmt, vielmehr finden sich parallel weitere Symptome wie epileptische Anfälle, Paresen oder Hirndruckzeichen. Diagnostisch entscheidend ist der Läsionsnachweis in der cMRT sowie u. U. die Erregerisolierung.

Das Mitaufreten von EPS im Rahmen von viralen Enzephalopathien (Epstein-Barr-Virus, japanische Enzephalitis, Herpes simplex-Virus, HIV), einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (JC-Virus), von Mykoplasmeninfektionen und der Whipple-Erkrankung ist beschrieben [37, 38].

■ Schädel-Hirn-Trauma

Systematische Untersuchungen über das Auftreten und das Risiko eines Parkinson-Syndroms nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) und die eventuelle Kausalität existieren nicht. Allerdings scheinen Sportarten mit rezidivierenden SHT besonders risikoreich („chronic traumatic encephalopathy“ [CTE], historisch als „Dementia pugilistica“ bezeichnet) [39, 40]. Klinisch findet man bei der CTE häufig neben den EPS auch eine demenzielle Entwicklung und Änderungen der Persönlichkeit mit Apathie, Depression und Suizidalität.

■ Idiopathischer Normaldruckhydrozephalus

Beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (iNPH) kommt es zur klassischen Trias aus Gangstörung, kognitiven Defiziten und Harninkontinenz. Bei der sekundären Form des NPH liegt meist eine Subarachnoidalblutung (23 %), eine Meningitis (4,5 %) oder ein Schädel-Hirn-Trauma (12,5 %) zugrunde [41]. Die genaue Pathophysiologie ist weiter unklar. Relevant für das Auftreten der Symptome scheint aber ein erhöhter Abflusswiderstand des Liquors zu sein [42, 43]. In der kraniellen Bildgebung finden sich typischerweise eine Vergrößerung der Seitenventrikel bei fehlender kortikaler Atrophie und das Vorkommen von periventrikulären Dichteminderungen. Klinisch kann besonders die Gangstörung zur Verwechslung mit einem iPD führen, da diese durch ein verlangsamtes kleinschrittiges Gangbild mit Starthemmung und Gangblockaden gekennzeichnet ist. Im Gegensatz zum iPD ist beim NPH allerdings das Gangbild breitbasig, der Armschwung beim Gehen nicht reduziert und es findet sich auch keine Bradykinese oder ein Tremor der oberen Extremitäten.

Aus diagnostischen und auch therapeutischen Gründen wird ein lumbaler Liquorablassversuch durchgeführt, bei dem es etwa 24 Stunden nach Entnahme von 30–50 ml Liquor zu einer klinischen Besserung der Gangstörung kommen sollte. Alternativ kann auch eine Lumbaldrainage mit einer Dauerableitung über 3 Tage gelegt werden (Entlastung 150–200 ml Liquor). Eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit sowie eine Abnahme der Schrittzahl über 10 Meter um 20 % kann als klinisch signifikant gewertet werden [41].

Therapeutisch kann eine ventilsteuerte Shuntversorgung (v. a. ventrikuloperitoneal) Abhilfe schaffen. Die OP-Indikation ist insbesondere abhängig von den Komorbiditäten

des Patienten. Bei multimorbiden Patienten sind auch wiederholt durchgeführte Ablassversuche gerechtfertigt. Die Erfolgsquote bei guter Indikationsstellung (Vorherrschen der Gangstörung, wenig kognitive Defizite, gutes Ansprechen im Liquorablassversuch, junge Patienten) liegt bei > 70 % [44, 45].

■ „Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit“ (SWEDD)

In Abhängigkeit von den durchgeführten Studien zeigen 4–14,7 % der klinisch als iPD diagnostizierten Patienten einen zu Beginn ihrer Erkrankung unauffälligen Dopamintransporter-SPECT [46]. Die Gründe hierfür wurden u. a. in einer möglichen falsch-positiven Diagnose eines iPD gesucht. Diskutiert wird, ob sich hinter den SWEDDs eine heterogene Gruppe von insbesondere nichtneurodegenerativen Erkrankungen wie L-Dopa-responsiven Dystonien, dystonen Tremorformen, Depressionen, einem vPS oder einem essenziellen Tremor verbirgt [46, 47]. Die korrekte Diagnosestellung hat nicht unerheblichen Einfluss auf Therapie und Prognose. Patienten mit einem SWEDD zeigen im Allgemeinen keine Progredienz ihrer Erkrankung und keine motorischen Komplikationen, wie sie bei iPD-Patienten gesehen werden. Eine korrekte Diagnosestellung hilft weiterhin, eine nichtwirksame dopaminerge Therapie zu verhindern. Klinische „red flags“ für das Vorliegen eines SWEDD sind: (1) die Charakteristik und Lokalisation des Tremors (häufiger dystoner Tremor und/oder Kopftremor, Aktionstremor), (2) das Fehlen einer Bradykinese, (3) das fehlende Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie und (4) weniger nichtmotorische Symptome als beim iPD. Bei den nichtmotorischen PD-Symptomen ist ein einfach durchzuführender Riechtest (z. B. UPSIT, Sniffin Sticks) ein guter Baustein zur Differenzialdiagnose [48]. Allerdings muss einschränkend betont werden, dass dystone Symptome und/oder ein dystoner Tremor gerade beim iPD mit jungem Erkrankungsbeginn und genetischen PD-Formen häufig angetroffen werden [49].

■ Seltene genetische Erkrankungen

EPS-Symptome können mit einer Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen mit genetischem Hintergrund assoziiert sein. Dabei können Parkinson-Symptome im Vordergrund stehen oder nur subtil bei der klinischen Untersuchung auffallen. Bei den seltenen genetischen Erkrankungen sind vor allem solche mit therapeutischer Konsequenz von besonderer Wichtigkeit. Hierzu zählen der M. Wilson (Diagnostik mittels Bestimmung von freiem Kupfer im Serum, Kupferausscheidung im 24-h-Sammelurin, Coeruloplasmin) und die Dopa-responsive Dystonie (DYT5; Diagnostik und Behandlung mittels L-Dopa und molekulargenetischer Analyse der Gene GCH1 [dominante Form] oder TH [rezessive Form]).

Bei der Westphal-Variante des M. Huntington handelt es sich um meist sehr junge Patienten mit paternaler Vererbung der Chorea Huntington (häufig > 60 CAG-Repeats), einer im Vordergrund stehenden EPS-Symptomatik (häufig Dystonie) und einer früh im Krankheitsverlauf beginnenden kognitiven Einschränkung. Daneben sind aber auch Fälle eines asymmetrischen Parkinson-Syndroms beschrieben [50]. Bei der Abgren-

zung ist hier die Familienanamnese eines M. Huntington entscheidend.

In Untersuchungen von familiären und sporadischen PD-Fällen konnten in wenigen Fällen die autosomal dominant vererbten Formen der spinocerebellären Ataxien, vor allem SCA2 und SCA3, als ursächlich gefunden werden. Dabei schwanken die Angaben von bis zu 2 % in europäischen Kohorten [51] und bis zu 10 % in Asien [52, 53]. In SCA2-Familien, die als autosomal dominante Parkinson-Fälle klassifiziert wurden, sind keine zerebellären Symptome beschrieben [51–54]. Klinisch scheinen die SCA-Patienten mit einem PD-Phänotyp eine symmetrischere Verlaufsform, ein gutes Ansprechen auf L-Dopa und weniger motorische Fluktuationen zu haben. Die nuklearmedizinischen Untersuchungen können ähnlich wie bei iPD-Patienten präsynaptische Veränderungen zeigen [53, 54].

Das fragile X-assoziierte Tremor/Ataxie-Syndrom (FXTAS) ist charakterisiert durch einen späten Erkrankungsbeginn, Aktionstremor, Ataxie, EPS, eine autonome Dysfunktion, eine meist sensorisch axonale Polyneuropathie und eine kognitive Beeinträchtigung [55]. Es handelt sich um eine X-chromosomal vererbte Erkrankung, wodurch überwiegend Männer betroffen sind. Allerdings sind auch phänotypisch auffällige Frauen in der Literatur zu finden [55, 56]. Es handelt sich bei dem FXTAS um eine CGG-Repeat-Verlängerung zwischen 55 und 200 im FMR1-Gen. Bei einer großen Anzahl von FXTAS-Patienten kann keine positive Familienanamnese, insbesondere nicht für Demenzen erhoben werden [55]. Die Prävalenz der genetischen Veränderung wird mit 1/259 bei Frauen und 1/813 bei Männern angegeben [57].

Die EPS ähneln dabei einem iPD (inklusive Ruhetremor), wobei die Diagnosekriterien des FXTAS das Vorkommen eines Intentionstremors und einer Gangataxie fordern [57]. Zielführend bei der Diagnose kann auch das cMRT sein, das symmetrische Hyperintensitäten in den mittleren Kleinhirnstielen („middle cerebellar peduncle“- [MCP-] Zeichen) und der angrenzenden weißen Substanz des Kleinhirns und Hyperintensitäten im Splenium des Corpus callosum zeigt [55, 57]. Das Dopamintransporter-SPECT ist bei Patienten mit einem diagnostiziertem leichten bis moderaten PD und gutem Ansprechen auf die dopaminerge Therapie normal. Diese Patienten könnten somit ebenfalls in die bereits aufgeführte SWEDD-Gruppe passen [58].

■ Interessenkonflikt

Der Autor ist im Advisory Board von UCB und hat als Autor eine Zuwendung vom Thieme-Verlag erhalten.

Literatur:

- Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929; 52: 23–83.
- Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, et al. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci* 1997; 146: 109–16.
- Alarcon F, Zijlmans JC, Duenas G, et al. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1568–74.

- Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004; 19: 630–40.
- Thompson PD, Marsden CD. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Mov Disord* 1987; 2: 1–8.
- Peralta C, Werner P, Holl B, et al. Parkinsonism following striatal infarcts: incidence in a prospective stroke unit cohort. *J Neural Transm* 2004; 111: 1473–83.

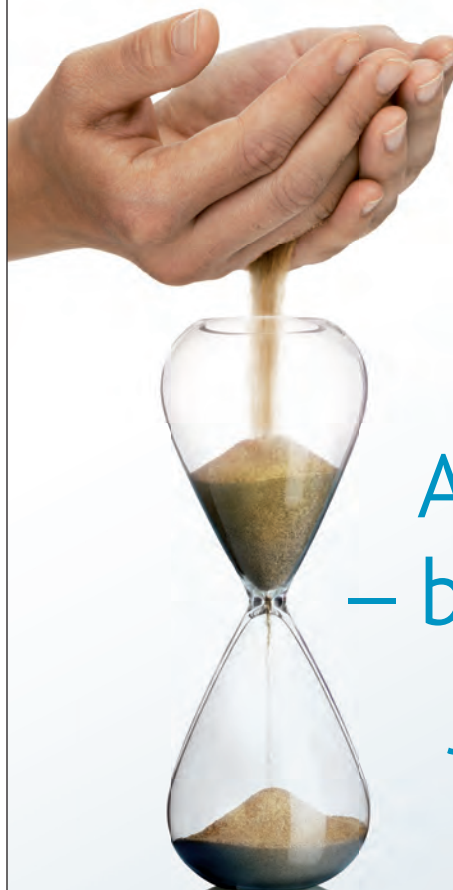
■ Relevanz für die Praxis

Die sekundären und Pseudoparkinson-Syndrome (sPD) sind in ihrer Ätiologie sehr heterogen. Sichere Daten zur Prävalenz liegen nicht vor. Am häufigsten scheinen medikamentöse und vaskuläre Parkinson-Syndrome zu sein. Die Differenzialdiagnose zum idiopathischen Parkinson-Syndrom ist wichtig, da sich die Therapie, der Verlauf und die Prognose häufig unterscheiden. Klinische Unterschiede bei vielen sPD sind das bilaterale Vorkommen der Parkinson-Syndrome, andere assoziierte extrapyramidal-motorische Symptome, das Fehlen von nichtmotorischen Symptomen und das zumeist schlechte Ansprechen auf L-Dopa. Auch die nuklearmedizinische Untersuchung mittels eines Dopamintransporter-SPECT kann in manchen Fällen, wie z. B. den medikamentös induzierten Parkinson-Syndromen oder den „scans without evidence of dopaminergic deficit“ (SWEDD), zur richtigen Diagnosestellung beitragen.

- FitzGerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 1989; 4: 249–60.
- Zijlmans JC, Katzenschlager R, Daniel SE, et al. The L-dopa response in vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 545–7.
- Zijlmans J, Evans A, Fontes F, et al. [123I] FP-CIT spect study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1278–85.
- Plotkin M, Amthauer H, Quill S, et al. Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in vascular parkinsonism: a report of four cases. *J Neural Transm* 2005; 112: 1355–61.
- Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, et al. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1749–52.
- Oertel D, Poewe W (Hrsg). *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Thieme, Stuttgart, 2011.
- Wenning GK, Kiehl S, Seppi K, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 815–20.
- Susatia F, Fernandez HH. Drug-induced parkinsonism. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11: 162–9.
- Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J* 2009; 85: 322–6.
- Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2486–92.
- Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012; 8: 15–21.
- Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984; 2: 1082–3.
- Hassan-Baer S, Sirota P, Korczyn AD, et al. Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism. *J Neural Transm* 2001; 108: 1299–308.
- Janno S, Holi M, Tuisku K, et al. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 160–3.
- Onofrij M, Thomas A, Paci C. Reversible parkinsonism induced by prolonged treatment with valproate. *J Neurol* 1998; 245: 794–6.
- Jamora D, Lim SH, Pan A, et al. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord* 2007; 22: 130–3.
- Villeneuve A. The rabbit syndrome. A peculiar extrapyramidal reaction. *Can Psychiatr Assoc J* 1972; 17 (Suppl 2): S569.
- Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 57–73.
- Gomez JC, Sacristan JA, Hernandez J, et al. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study). *Pharmacoeconomic Study of Olanzapine in Schizophrenia*. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 335–43.
- Lopez-Torres E, Salomon J, Vicario F, et al. Aripiprazole-induced parkinsonism and its association with dopamine and serotonin receptor polymorphisms. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 352–3.
- Sharma A, Sorrell JH. Aripiprazole-induced parkinsonism. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 127–9.
- Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72: 893–901.
- Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology* 2012; 33: 947–71.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, et al. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979–80.
- Caudle WM, Guillot TS, Lazo CR, et al. Industrial toxicants and Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2012; 33: 178–88.
- Sanotsky Y, Lesyk R, Fedoryshyn L, et al. Manganic encephalopathy due to "ephedrone" abuse. *Mov Disord* 2007; 22: 1337–43.
- Fitsanakis VA, Zhang N, Avison MJ, et al. The use of magnetic resonance imaging (MRI) in the study of manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2006; 27: 798–806.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS, et al. Cock gait in manganese intoxication. *Mov Disord* 1997; 12: 807–8.
- Cersosimo MG, Koller WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology* 2006; 27: 340–6.

36. Hack N, Jicha GA, Abell A, et al. Substantia nigra depigmentation and exposure to encephalitis lethargica. *Ann Neurol* 2012; 72: 912–7.
37. Jang H, Boltz DA, Webster RG, et al. Viral parkinsonism. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 714–21.
38. Dimova PS, Bojinova V, Georgiev D, et al. Acute reversible parkinsonism in Epstein-Barr virus-related encephalitis lethargica-like illness. *Mov Disord* 2006; 21: 564–6.
39. Omalu B, Bailes J, Hamilton RL, et al. Emerging histomorphologic phenotypes of chronic traumatic encephalopathy in American athletes. *Neurosurgery* 2011; 69: 173–83.
40. Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic traumatic encephalopathy: a potential late effect of sport-related concussive and subconcussive head trauma. *Clin Sports Med* 2011; 30: 179–88, xi.
41. Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 15–25.
42. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 1997; 87: 687–93.
43. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg* 1999; 90: 221–6.
44. Zernack G, Romner B. Adjustable valves in normal-pressure hydrocephalus: a retrospective study of 218 patients. *Neurosurgery* 2002; 51: 1392–400.
45. Lemcke J, Meier U. Improved outcome in shunted iNPH with a combination of a Codman Hakim programmable valve and an Aesculap-Miethke ShuntAssistant. *Cent Eur Neurosurg* 2010; 71: 113–6.
46. Schwingenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2010; 25: 560–9.
47. Bain PG. Dystonic tremor presenting as parkinsonism: long-term follow-up of SWEDDs. *Neurology* 2009; 72: 1443–5.
48. Silveira-Moriyama L, Schwingenschuh P, O'Donnell A, et al. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 744–8.
49. Wickremaratne MM, Knipe MD, Sastry BS, et al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Mov Disord* 2011; 26: 457–63.
50. Wang SC, Lee-Chen GJ, Wang CK, et al. Markedly asymmetrical parkinsonism as a leading feature of adult-onset Huntington's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 854–6.
51. Charles P, Camuzat A, Benammar N, et al. Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism? *Neurology* 2007; 69: 1970–5.
52. Lu CS, Chang HC, Kuo PC, et al. The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 3 in a Taiwanese family. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 369–73.
53. Wang JL, Xiao B, Cui XX, et al. Analysis of SCA2 and SCA3/MJD repeats in Parkinson's disease in mainland China: genetic, clinical, and positron emission tomography findings. *Mov Disord* 2009; 24: 2007–11.
54. Furtado S, Farrer M, Tsuboi Y, et al. SCA-2 presenting as parkinsonism in an Alberta family: clinical, genetic, and PET findings. *Neurology* 2002; 59: 1625–7.
55. Apartis E, Blancher A, Meissner WG, et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology* 2012; 79: 1898–907.
56. Coffey SM, Cook K, Tartaglia N, et al. Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1009–16.
57. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, et al. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004; 291: 460–9.
58. Hall DA, Jennings D, Seibyl J, et al. FMR1 gene expansion and scans without evidence of dopaminergic deficits in parkinsonism patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 608–11.

Für Ihre Parkinson-Patienten ist die Zeit entscheidend.



Azilect®
– bewusst
jetzt!

PD Dr. med. Stephan Klebe

Geboren 1971. 1993–2000 Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen und der Christian-Albrechts-Universität Kiel, 2001 Approbation. 2007 EEG-Zertifikat, 2008 EMG-Zertifikat und EP-Zertifikat der DGKN, 2009 Facharzt für Neurologie und Venia legendi und Lehrbefähigung der Christian-Albrechts-Universität Kiel für das Fach „Molekulare Neurologie“ durch die Habilitationsschrift „Chromosomale Kopplungsanalyse, Kandidatengenanalyse und direkte Sequenzierung bei hereditärer spastischer Spinalparalyse und spinocerebellärer Ataxie 14“. 2011 Oberarzt, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg.



Fachkurzinformation siehe Seite 118

Update – Behandlung der Multiplen Sklerose: Orale Therapien und neue Biologika

T. Seifert-Held

Kurzfassung: In der Schubprophylaxe der Multiplen Sklerose werden künftig mehrere, oral einzunehmende Substanzen zur Verfügung stehen, die in dieser Übersichtsarbeit in ihrer aus klinischen Phase-III-Studien bekannten Wirkung und dem Nebenwirkungsprofil dargestellt werden. Mit Fingolimod findet sich darunter die in der Medizin neue Substanzklasse der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren. Andere Präparate (Teriflunomid, Dimethylfumarat) sind bereits aus Anwendungen in der Rheumatologie und Dermatologie bekannt. In der Hämatologie verwendete Lymphozyten-depletierende monoklonale Antikörper (Alemtuzumab, Anti-CD20-Anti-

körper) können künftig möglicherweise auch als Optionen zur Therapieeskalation zur Verfügung stehen.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, orale Therapien, monoklonale Antikörper

Abstract: Update: Treatment of Multiple Sclerosis – Oral Therapies and New Biologicals. Several oral treatments to prevent relapses in multiple sclerosis will be available in the near future. This review provides data about their efficacy and side effects as derived from clinical phase-III studies. Among these oral

therapies, fingolimod is the first in the new class of sphingosine-1-phosphate receptor-modulating agents. Other new drugs (teriflunomide, dimethyl fumarate) have been derived from previous applications in rheumatology and dermatology. Monoclonal antibodies which deplete lymphocytes as used in hematological malignancies (alemtuzumab, anti-CD20 antibodies) may arise as an opportunity for escalation therapy in the future. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (2): 76–80.**

Key words: multiple sclerosis, oral therapies, monoclonal antibodies

■ Einleitung

Für die etablierten Basistherapeutika der Multiplen Sklerose (MS), Beta-Interferone und Glatirameracetat, sind Wirkung und Nebenwirkungsprofil gut bekannt. In den vergangenen Jahren wurde der Applikationsmodus dieser Substanzen durch die Einführung technischer Hilfen vereinfacht. Gegenwärtige Bemühungen zielen darauf, die Häufigkeit der Applikation zu reduzieren. Oral einzunehmende Medikamente stellen einen weiteren Schritt zur einfacheren Anwendung und verbesserten Compliance dar und finden nun Eingang in die Routinebehandlung. In der Therapieeskalation bewährt ist Natalizumab, der bisher einzige zugelassene monoklonale Antikörper in der Therapie der MS. Im Folgenden sollen die oralen Medikamente als auch neue Biologika dargestellt werden, die das therapeutische Spektrum in der MS künftig deutlich erweitern werden.

■ Fingolimod (FTY720)

Das erste, in randomisierten Studien geprüfte und bereits zugelassene orale Medikament zur Schubprophylaxe der Multiplen Sklerose, Fingolimod, stellt ein gänzlich neues, bisher noch in keinem anderen Bereich der westlichen Medizin angewendetes Therapieprinzip dar: die Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-) Rezeptor-Modulation. S1P-Rezeptoren sind auf einer Reihe von Zelltypen lokalisiert und spielen eine Rolle in Proliferation, Differenzierung und Migration. Das Lysosphingolipid S1P, der endogene Ligand, findet sich sowohl in der peripheren Zirkulation als auch im zentralen Nervensystem. Die Ursprungssubstanz exogen applizierbarer S1P-Rezeptor-Liganden ist das Myriocin aus dem Pilz *Isaria sinclairii*, der in

der traditionellen chinesischen Medizin verwendet wird. Eine Reihe synthetischer S1P-Rezeptor-Liganden wurden entwickelt, die sich in ihrer Affinität zu den Subtypen des S1P-Rezeptors unterscheiden. Die Bindung der Liganden an S1P-Rezeptoren auf der Oberfläche von Lymphozyten bewirkt eine Rezeptor-Downregulation. Damit wird die Rezirkulation der Lymphozyten aus den sekundären lymphatischen Organen (Lymphknoten, Peyersche Plaques, Lymphfollikel u. a.) zurück in die Blutbahn verhindert. Die Lymphozyten werden sozusagen in den sekundären lymphatischen Organen „festgehalten“. Ein zusätzlicher therapeutischer Effekt dieser Substanzklasse ist durch die Beeinflussung der endothelialen Schrankenfunktion möglich. Die Adhärenz der Endothelzellen der Hirnkapillaren untereinander wird verstärkt, was die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke verringert [1].

Fingolimod wirkt in seiner phosphorylierten Form als Ligand und Modulator am S1P-Rezeptor der Lymphozyten [2]. Eine placebokontrollierte Studie (FREEDOMS) ergab eine Reduktion der Schubrate um 55 % bzw. 60 % für 2 verschiedene Dosierungen von Fingolimod [3]. Diese Studie zeigte auch einen statistisch signifikanten positiven Effekt auf die Verhinderung einer bleibenden Behinderung im Untersuchungszeitraum im Vergleich zu Placebo. Fingolimod wurde in einer weiteren Phase-III-Studie über ein Jahr im Vergleich zu einer etablierten Therapie zur Schubprophylaxe der MS mit Interferon- β -1a untersucht (TRANSFORMS) [4]. Dabei ergab sich eine Reduktion der Schubrate um 52 % bzw. 39 % für die 2 untersuchten Dosierungen von Fingolimod (0,5 oder 1,25 mg). Subgruppenanalysen in FREEDOMS und auch die TRANSFORMS-Extensionsstudie zeigten eine Reduktion der Schubrate nach einem Therapiewechsel auf Fingolimod bei vorheriger Therapie mit Interferon- β -1a [5, 6]. Entsprechend seiner Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil wird Fingolimod in der Therapieeskalation nach Versagen der Basistherapien angewendet [7].

Die Nebenwirkungen von Fingolimod resultieren einerseits aus der Immunsuppression und andererseits aus der Wirkung

Eingelangt am 20. April 2013; angenommen am 4. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Thomas Seifert-Held, MBA, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 22; E-Mail: thomas.seifert@medunigraz.at

der Substanz auf S1P-Rezeptoren in den verschiedenen Organen. Die Gesamtzahl von Infektionserkrankungen war in den beiden Zulassungsstudien für die mit Fingolimod behandelten Patienten und die jeweiligen Vergleichsgruppen gleich. In der FREEDOMS-Studie traten häufiger Infektionserkrankungen des unteren Respirationstrakts auf. In der TRANSFORMS-Studie hingegen traten in der mit der höheren Dosis Fingolimod behandelten Gruppe mehr Herpes-Virus-Infektionen auf. Zwei Patienten verstarben, ein Patient an einer Herpes-Enzephalitis und ein anderer an einer disseminierten Varizella-Zoster-Infektion. Für die klinische Routine ist es daher erforderlich, den Antikörperstatus gegen Varizella-Zoster-Virus zu bestimmen und bei fehlender Immunität die Patienten vor Einleitung einer Therapie zu impfen.

Die Wirkung der Substanz auf das Reizleitungssystem des Herzens kann Bradykardien und AV-Blockierungen zur Folge haben. Daher ist eine kontinuierliche EKG-Überwachung der Patienten über 6 Stunden bei erstmaliger Einnahme des Medikaments und auch nach einer Unterbrechung der Einnahme für ≥ 2 Wochen bei bereits länger bestehender Therapie erforderlich. Die gleichzeitige Einnahme von Antiarrhythmika wie auch Betablockern und Kalziumantagonisten soll nicht erfolgen. Eine weitere Nebenwirkung kann ein Makulaödem sein.

In-vitro-Untersuchungen und Tiermodelle der MS zeigten differenzierte Wirkungen von Fingolimod auf Neurone und Gliazellen [2]. Ob daraus auch eine klinische Besserung in progredienten Phasen der MS erwächst, ist Gegenstand laufender klinischer Studien. In INFORMS wird der Einfluss von Fingolimod auf die Behinderungsprogression in der primär progredienten MS untersucht. Nachfolgesubstanzen mit veränderter Affinität für die einzelnen S1P-Rezeptor-Subtypen wie Siponimod (BAF312) oder ONO-4641 werden gegenwärtig im Hinblick auf ein verbessertes Nebenwirkungsprofil bei Anwendung in der Schubreduktion getestet. Siponimod wird auch in seiner Wirksamkeit auf die Behinderungsprogression bei sekundär chronisch-progredienter MS untersucht (EXPAND-Studie).

■ Teriflunomid

Diese Substanz ist der aktive Metabolit des in der Rheumatologie verwendeten Leflunomid und ein Inhibitor der Dihydroorotat-Dehydrogenase, einem Enzym zur *De-novo*-Synthese von Pyrimidin-Nukleotiden. Der antiproliferative und funktionshemmende Effekt auf T- und B-Lymphozyten wird ergänzt durch eine Immunmodulation in Richtung antiinflammatorischer Mechanismen (Th1/Th2-Shift). In klinischen Phase-III-Studien reduzierte Teriflunomid in einer Dosis von 14 mg/d p.o. die jährliche Schubrate um 31 % (TEMPO) bzw. 36 % (TOWER) im Vergleich zu Placebo [8, 9]. In beiden Studien fand sich auch eine Reduktion der Behinderungsprogression um ca. 30 % für diese Dosis. Die in diesen Studien ebenfalls untersuchte Dosis von 7 mg/d zeigte für diese klinischen Parameter einen geringeren Effekt. In der TENERE-Studie fand sich für Teriflunomid 14 mg im Vergleich zu Interferon- β -1a 44 μ g kein Unterschied in der jährlichen Schubrate [10]. Nebenwirkungen des Medikaments sind Leukopenie, Leberschädigungen, opportunistische Infektionen, Reaktivierung einer Tuberkulose, Niereninsuffi-

zienz, Hyperkaliämie, arterielle Hypertonie sowie Mono- und Polyneuropathien. Panzytopenien sind mit Leflunomid, dem Prodrug von Teriflunomid, in der klinischen Anwendung in der Rheumatologie beobachtet worden. Das Besondere an Teriflunomid ist, dass geringe Plasmakonzentrationen noch bis zu 8 Monate nach Ende der Einnahme, in Einzelfällen auch bis zu 2 Jahre, nachweisbar sein können. Aufgrund seiner Teratogenität kann eine schnelle Elimination von Teriflunomid nach Therapieende vor einer geplanten Schwangerschaft erforderlich sein und mit der Einnahme von Cholestyramin oder Aktivkohle über einen Zeitraum von 11 Tagen auch erreicht werden.

■ Dimethylfumarat (BG-12)

Bereits seit 2 Jahrzehnten werden Fumarsäureester in der Behandlung der Psoriasis verwendet. Nach initialen Einzelfallberichten über eine Schubratenreduktion bei Multipler Sklerose wurde Fumarsäuredimethylester (Dimethylfumarat) in einem klinischen Entwicklungsprogramm untersucht. In einer Dosierung von $2 \times$ bzw. 3×240 mg/d p.o. ergaben Phase-III-Studien eine jährliche Schubratenreduktion von 53 % bzw. 48 % (DEFINE) und 44 % bzw. 51 % (CONFIRM) im Vergleich zu Placebo [11, 12]. In DEFINE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt auf die Verhinderung einer bleibenden Behinderung für beide Dosierungen im Vergleich zu Placebo [11]. Für die $3 \times$ tägliche Gabe fand sich in CONFIRM in einer *Post-hoc*-Analyse eine signifikant niedrigere Schubrate im Vergleich zu Glatirameracetat, wobei das statistische Design dieser Studie keine tatsächliche Aussage über eine Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit von Dimethylfumarat erlaubt [12]. Nebenwirkungen der Substanz umfassen eine Flush-Symptomatik, Durchfall, Übelkeit und abdominale Schmerzen. Die Zahl der peripheren Lymphozyten nimmt um bis zu 30 % ab. Eine Lymphopenie $< 0,5 \times 10^9/l$ fand sich in klinischen Studien bei 6 % der MS-Patienten. In der Anwendung oraler Präparate bei Psoriasis, die auch Dimethylfumarat enthielten, wurde kürzlich über das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei 2 Patienten berichtet, für die über Jahre unter Therapie eine Lymphopenie $< 0,5 \times 10^9/l$ bestand [13–15]. Dimethylfumarat wird durch ubiquitär vorhandene Esterasen zum aktiven Metaboliten Monomethylfumarat (MMF) umgewandelt. Der Wirkmechanismus der Substanz umfasst antioxidative Effekte durch Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nrf2 sowie antiinflammatorische Mechanismen [16–18]. MMF wird über den Citratzyklus letztendlich zu Kohlendioxid abgebaut, d. h. es gibt keine Interaktionen mit Medikamenten, die durch das Cytochromsystem metabolisiert werden. Der Therapiebeginn erfolgt mit 2×120 mg/d p.o., nach einer Woche wird auf die Erhaltungsdosis von 2×240 mg/d gesteigert.

■ Laquinimod

Laquinimod, ein Quinolin-3-Carboxamid, wurde aus der Substanz Roquinimex entwickelt, die aufgrund kardiopulmonaler Toxizität nicht zur klinischen Routineanwendung in der Therapie der MS kam [19]. In placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien zeigte sich eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 23 % in ALLEGRO [20], während in der BRAVO-Studie die Reduktion der Schubrate als primäres

Tabelle 1: Übersicht abgeschlossener Phase-III-Studien über orale Substanzen und den monoklonalen Antikörper Alemtuzumab in der Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose.

	Studie	Vergleichssubstanz	Reduktion Schubrate (%)	Reduktion Behinderungsprogression (%)
Fingolimod 0,5 mg p.o.	FREEDOMS [3]	Placebo	55	30
	TRANSFORMS [4]	Avonex®	52	n. s.
Teriflunomid 14 mg p.o.	TEMPO [8]	Placebo	31	30
	TOWER [9]	Placebo	36	31
	TENERE [10]	Rebif® 44 µg	n. s.	–
Dimethylfumarat 2× 240 mg p.o.	DEFINE [11]	Placebo	53	38
	CONFIRM [12]	Placebo	44	n. s.
Laquinimod 0,6 mg p.o.	ALLEGRO [20]	Placebo	23	36
	BRAVO [21]	Placebo	n. s. (21 %)*	34
Alemtuzumab	CARE-MS1 [31]	Rebif® 44 µg	55	n. s.
	CARE-MS2 [32]	Rebif® 44 µg	49	42

n. s.: nicht signifikant; * nach statistischer Korrektur von Imbalancen in MR-Parametern bei Studieneinschluss. Ein direkter Wirksamkeitsvergleich der Substanzen untereinander ist nur aus Ergebnissen speziell dafür konzipierter Studien möglich, die gegenwärtig nicht vorliegen.

Studienziel verfehlt wurde. Nach statistischer Korrektur von Imbalancen in MR-Parametern bei Studieneinschluss ergab sich in BRAVO eine Schubratenreduktion um 21 % [21]. Die Verringerung der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt fiel in beiden Studien deutlicher aus: 36 % in ALLEGRO und 34 % in BRAVO [20, 21]. Daher wurde eine dritte Phase-III-Studie (CONCERTO) begonnen, in der die Behinderungsprogression der primäre Endpunkt ist. Dabei werden 2 Dosierungen (0,6 bzw. 1,2 mg 1×/d p.o.) im Vergleich zu Placebo untersucht [22].

Laquinimod zeigt in Tiermodellen und *in vitro* immunmodulierende und neuroprotektive Eigenschaften [23]. In peripheren mononukleären Zellen von MS-Patienten unterdrückt die Substanz die Expression von Genen für Antigenpräsentation und proinflammatorische Mechanismen und bewirkt einen Th1/Th2-Shift der Immunreaktion [24]. Deutlich ist eine inhibitorische Wirkung auf dendritische Zellen, was eine verminderte Aktivierung von T-Zellen zur Folge hat [25]. Tiermodelle haben gezeigt, dass Laquinimod sowohl die intakte als auch die gestörte Blut-Hirn-Schranke überwindet und im Gehirn proinflammatorische Mechanismen auch in den Astrozyten unterdrückt [23, 26].

■ Alemtuzumab

Dieser humanisierte monoklonale Antikörper ist gegen das Oberflächenantigen CD52 gerichtet und führt durch Zytolyse zu langdauernder B- und T-Zell-Depletion [27]. Ursprünglich zugelassen zur Therapie der chronisch-lymphatischen Leukämie (B-CLL) wurde die Substanz auch für seltene autoimmunologische Erkrankungen angewendet. Nach einer Reihe von Fallserien zeigte eine klinische Phase-II-Studie (CAMMS223) den Nutzen von Alemtuzumab bei früher und hochaktiver schubförmiger MS im Vergleich zu Interferon-β-1a 44 µg [28]. Die jährliche Schubrate fand sich für Alemtuzumab um 74 % und die Progression einer Behinderung um 71 % niedriger. Der Antikörper wird intravenös in jährlichen Abständen an 5 oder 3 aufeinanderfolgenden Tagen appli-

ziert. Dem deutlichen therapeutischen Effekt steht eine Reihe zum Teil schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber. Nachdem bei 3 von 334 Patienten in CAMMS223 eine Immunthrombozytopenie (idiopathische thrombozytopenische Purpura [ITP]) auftrat und einer dieser Patienten an einer Hirnblutung verstarb, wurde die Studie abgebrochen. Nach Studienende trat bei weiteren 3 Patienten eine ITP auf. Bei einer Patientin in CAMMS223 und 2 weiteren Patienten in früheren Studien entwickelte sich ein Goodpasture-Syndrom [29, 30]. Zwei Phase-III-Studien wurden durchgeführt, ebenfalls mit Interferon-β-1a 44 µg als Vergleichssubstanz. In CARE-MS1 wurden bisher unbehandelte Patienten eingeschlossen, während CARE-MS2 Patienten mit einem Schub unter einer Vortherapie mit Interferon-β oder Glatirameracetat aufnahm [31, 32]. In beiden Studien wurde eine Reduktion der jährlichen Schubrate um etwa 50 % im Vergleich zu Interferon-β-1a 44 µg erreicht. In CARE-MS2, nicht jedoch in CARE-MS1, fand sich zusätzlich eine Reduktion der Behinderungsprogression um 41 %. Eine ITP trat in beiden Studien bei 1 % der Behandelten auf. Infusionsreaktionen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem und Fieber betreffen fast alle Patienten und erfordern eine entsprechende Begleitmedikation. Infektionen treten gehäuft im ersten Monat nach Applikation auf [29].

Ein besonderes Merkmal von Alemtuzumab ist das in der Anwendung bei MS sehr häufige Auftreten von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (Hypo- und Hyperthyreose, Thyroiditis, M. Basedow): im 5-Jahres-Follow-up der CAMMS223-Studie bei 30 % und in CARE-MS1/2 über 2 Jahre bei 17 % bzw. 18 % der Patienten [29, 31, 32]. Autoimmunologische Nebenwirkungen unter Therapie mit Alemtuzumab finden sich vermehrt bei Patienten mit vorbestehend erhöhtem zirkulierendem IL-21 [33]. Ob dieser serologische Parameter auch prädiktiv in der klinischen Routine verwendet werden kann, wird gegenwärtig untersucht. Ein Biomarker für einen bevorstehenden MS-Schub unter Therapie mit Alemtuzumab kann eine frühe Rekonstitution der Zahl peripherer CD4⁺-Zellen sein [27].

■ B-Zell-gerichtete Therapien

Die Rolle der B-Zellen in der Pathogenese der MS ist etabliert [34]. Alle bekannten MS-Therapeutika wirken auch auf B-Zell-vermittelte Mechanismen. Eine spezifische Beeinflussung ist durch Substanzen möglich, die aus der klinischen Anwendung in der Hämatologie und Rheumatologie kommen. Das rekombinante Fusionsprotein Atacicept neutralisiert die B-Zell-stimulierenden Zytokine BAFF und APRIL. Eine klinische Phase-II-Studie (ATAMS) ergab jedoch eine erhöhte Krankheitsaktivität der schubförmigen MS unter Therapie mit Atacicept und wurde abgebrochen [35]. Eine Depletion von B-Zellen durch Zytolyse ist mit gegen das Oberflächenmolekül CD20 gerichteten Substanzen möglich. Folge der B-Zell-Depletion sind einerseits der Wegfall der Antigenpräsentation durch diese als auch eine Zunahme zirkulierender regulatorischer T-Zellen sowie verminderte proinflammatorische Th1- und Th17-Antworten.

Der chimäre monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab zeigte in einer Phase-II-Studie (HERMES) eine Verringerung der Zahl Gadolinium-aufnehmender Läsionen in der MRT beginnend 4 Wochen nach Applikation [36]. Rituximab als Zusatztherapie zu Interferon- β oder Glatirameracetat bei schubförmiger MS ergab in einer anderen Phase-II-Studie ebenfalls eine Reduktion Gadolinium-aufnehmender Läsionen [37]. Die Anwendung bei Patienten mit primär progredienter MS zeigte keine signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression im Vergleich zu Placebo (OLYMPUS) [38]. Eine Subgruppenanalyse weist aber auf einen therapeutischen Effekt bei Patienten < 51 Jahren und auch bei Patienten mit Gadolinium-aufnehmenden Läsionen hin [38]. Nebenwirkungen der Rituximab-Therapie sind Infusionsreaktionen, die mit entsprechender Begleitmedikation gelindert werden können, sowie Infektionen. Eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) trat in der Therapie der rheumatoiden Arthritis bei 4 von 129.000 Patienten (0,003 %) auf [39]. In Einzelfällen wurden eine Serumkrankheit, toxische epidermale Nekrolyse und ein Stevens-Johnson-Syndrom im Zusammenhang mit der Applikation von Rituximab beschrieben.

Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der in einer Phase-II-Studie die Zahl Gadolinium-aufnehmender Läsionen in der MRT um 90 % und die jährliche Schubrate um 70–80 % im Vergleich zu Placebo reduzierte [40]. Eine Patientin in dieser Studie verstarb an einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), wobei eine Beziehung zur Prüfsubstanz unklar ist [40]. Opportunistische Infektionen traten in dieser Studie nicht auf. In klinischen Studien zur Therapie der rheumatoiden Arthritis fanden sich jedoch für Ocrelizumab als Zusatztherapie zu bereits bestehenden und weiter applizierten anderen Immunsuppressiva hohe Raten von u. a. auch opportunistischen Infektionen, sodass die Substanz in dieser Anwendung nicht weiterentwickelt wird [41]. Für die Therapie der MS werden gegenwärtig Phase-III-Studien durchgeführt.

■ Zusammenfassung

Mehrere oral einzunehmende Therapien zur Schubprophylaxe in der MS stehen künftig zur Verfügung (Tab. 1). Dabei

handelt es sich teilweise um Präparate, die aus anderen Anwendungen in der Medizin bekannt sind. Mit Fingolimod findet sich aber auch ein Vertreter einer in der Medizin neuen Wirkstoffklasse. Die Substanzen erweitern die therapeutischen Möglichkeiten und können zu einer besseren Compliance der Patienten beitragen. Neue monoklonale Antikörper können auch für die Eskalationstherapie die Optionen erweitern. Ein direkter Wirksamkeitsvergleich der neuen Substanzen untereinander ist nur aus Ergebnissen speziell dafür konzipierter Studien möglich, die gegenwärtig nicht vorliegen. Die Routineanwendung der verschiedenen Präparate wird neben den in dieser Arbeit genannten Wirksamkeits- und Sicherheitskriterien auch durch zulassungsrechtliche und wirtschaftliche Erfordernisse bestimmt werden. Zukünftig ist auch eine Kombination der hier beschriebenen Präparate mit remyelinisierenden Substanzen vorstellbar, die derzeit jedoch noch in frühen Stadien der klinischen Entwicklung sind.

■ Interessenkonflikt

Dieser Beitrag wurde unabhängig und ohne Unterstützung durch Dritte erstellt. Der Autor erhielt in den vergangenen Jahren Kongresskostenunterstützung sowie Vortragshonorare von Merck Serono, Bayer Schering, Novartis, Sanofi-Aventis, Biogen Idec und Eisai und war Mitglied in Advisory Boards für Bayer Schering und Takeda.

■ Relevanz für die Praxis

Oral einzunehmende Medikamente sowie neue Biologika erweitern die Möglichkeiten der Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose:

- Fingolimod 0,5 mg 1×/d p.o. wird zur Therapieeskalation nach Versagen von Basistherapien angewendet. Zur Therapieeinleitung ist ein kontinuierliches EKG-Monitoring über 6 Stunden erforderlich. Eine Immunität gegenüber Varizella-Zoster-Virus muss vor Therapiebeginn vorhanden sein.
- Teriflunomid 14 mg 1×/d p.o. zeigt eine Schubratenreduktion vergleichbar mit Interferon- β -1a 44 μ g. Die lange Verweildauer im Organismus nach Therapieende kann mit Cholestyramin oder Aktivkohle deutlich verkürzt werden.
- Dimethylfumarat 240 mg 2×/d p.o. zeigt eine Schubratenreduktion um etwa 50 % im Vergleich zu Placebo.
- Laquinimod 0,6 bzw. 1,2 mg 1×/d p.o. wird derzeit in einer klinischen Phase-III-Studie mit der Verringerung der Behinderungsprogression als primärem Studienziel untersucht.
- Alemtuzumab als B- und T-Zell-depletierender monoklonaler Antikörper zeigt eine überlegene Wirkung in der Schubreduktion im Vergleich zu Interferon- β -1a 44 μ g. Die Anwendung dieser Substanz ist jedoch mit einer hohen Rate autoimmunologischer Nebenwirkungen verbunden.
- Eine spezifisch B-Zell-depletierende Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Ocrelizumab wird gegenwärtig in klinischen Phase-III-Studien untersucht.

Literatur:

- Mehling M, Johnson TA, Antel J, et al. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 3): S20–S27.
- Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, et al. Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. *Clin Immunol* 2012; 142: 15–24.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.
- Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 420–8.
- Khatibi B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 520–9.
- Fazekas F. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 354–66.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–303.
- Genzyme reports positive top-line results of TOWER, a pivotal phase III trial for AUBAGIOTM* (teriflunomide) in relapsing multiple sclerosis. Paris, June 1, 2012. http://en.sanofi.com/Images/30463_20120601_AUBAGIO_TOWER_en.pdf [gesehen 05.07.2013].
- Genzyme reports top-line results for TENERE study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. Paris, December 20, 2011. http://en.sanofi.com/Images/29301_20111220_TENERE_en.pdf [gesehen 05.07.2013].
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
- Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013; 368: 1657–8.
- van Osten BW, Killestein J, Barkhof F, et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013; 368: 1658–9.
- Sweetser MT, Dawson KT, Bozic C. Manufacturer's response to case reports of PML. *N Engl J Med* 2013; 368: 1659–60.
- Ghoreschi K, Bruck J, Kellerer C, et al. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *J Exp Med* 2011; 208: 2291–303.
- Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011; 134: 678–92.
- Wilms H, Sievers J, Rickert U, et al. Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 30.
- Noseworthy JH, Wolinsky JS, Lublin FD, et al. Linomide in relapsing and secondary progressive MS: part I: trial design and clinical results. *North American Linomide Investigators. Neurology* 2000; 54: 1726–33.
- Comi G, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1000–9.
- Results of phase III BRAVO trial reinforce unique profile of laquinimod for multiple sclerosis treatment. Jerusalem-Lund, August 1, 2011. www.tevapharm.com/Media/News/Pages/2011/1591070.aspx [gesehen 05.07.2013].
- Teva to initiate third phase III trial of oral laquinimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Jerusalem-Lund, August 8, 2012. www.tevapharm.com/media/news/pages/2012/1723700.aspx [gesehen 05.07.2013].
- Bruck W, Wegner C. Insight into the mechanism of laquinimod action. *J Neurol Sci* 2011; 306: 173–9.
- Gurevich M, Gritzman T, Orbach R, et al. Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: in-vitro high-throughput gene expression study. *J Neuroimmunol* 2010; 221: 87–94.
- Jolivel V, Luessi F, Masri J, et al. Modulation of dendritic cell properties by laquinimod as a mechanism for modulating multiple sclerosis. *Brain* 2013; 136: 1048–66.
- Bruck W, Pfortner R, Pham T, et al. Reduced astrocytic NF-kappaB activation by laquinimod protects from cuprizone-induced demyelination. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 411–24.
- Cosburn MD, Harding K, Ingram G, et al. Clinical relevance of differential lymphocyte recovery after alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 80: 55–61.
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–801.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 1069–78.
- Clatworthy MR, Wallin EF, Jayne DR. Anti-glomerular basement membrane disease after alemtuzumab. *N Engl J Med* 2008; 359: 768–9.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–28.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–39.
- Jones JL, Phuah CL, Cox AL, et al. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest* 2009; 119: 2052–61.
- Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, et al. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 613–23.
- Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al. ATAMS: a randomized trial of the B-cell-targeting agent atacicept in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J* 2011; 17 (Suppl 10): S40.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676–88.
- Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology* 2010; 74: 1860–7.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460–71.
- Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 2011; 68: 1156–64.
- Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779–87.
- Emer P, Rigby W, Tak PP, et al. Serious infections with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: Pooled results from double-blind periods of the ocrelizumab phase III RA program. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (Suppl 10): 414.

PD Dr. Thomas Seifert-Held, MBA

Medizinstudium und Dissertation an der Universität Leipzig, Facharztausbildung und Habilitation an der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz, Master of Business Administration der Open University, Milton Keynes, Großbritannien.

Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: Multiple Sklerose und andere neuroimmunologische Erkrankungen, ischämischer Schlaganfall, Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur.





**PERSPEKTIVE
INKLUSIVE!**

**AN GUTEN WIE AN
SCHLECHTEN TAGEN**

**„ON THE BASIS OF HIGH QUALITY EVIDENCE, NATALIZUMAB AND
IFN β -1A (REBIF®) ARE SUPERIOR TO ALL OTHER TREATMENTS
FOR PREVENTING CLINICAL RELAPSES AND DISABILITY PROGRESSION
IN THE SHORT-TERM (24 MONTHS) IN PATIENTS WITH RRMS.“¹**

¹ Filippini G., et al: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review) Summary: Reprinted from The Cochrane Library: Issue 6, June 2013 DOI: 10. 1002/14651858.CD008933.pub2; WILEY InterScience

Rebif®
(interferon beta-1a)
sc injection

Merck Serono

MERCK

Die rheumatische Wirbelsäule

M. Winking

Kurzfassung: Rheumatische Erkrankungen sind meist chronisch verlaufende Störungen des Immunsystems, die mit Entzündungen unterschiedlicher Körpergewebe einhergehen. Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland ist ziemlich konstant und liegt zwischen 0,5 und 0,8 %. Sie manifestiert sich bevorzugt am Bewegungsapparat. Auch innere Organe wie Herz und Nieren können bei einer rheumatischen Erkrankung befallen sein. Nach den metatarsophalangealen Gelenken und den metacarpophalangealen Gelenken stellt die Halswirbelsäule (HWS) die dritthäufigste Lokalisation der rheumatoiden Arthritis dar. An der Wirbelsäule manifestiert sich die Erkrankung fast ausschließlich an der HWS.

Als vorwiegendes Symptom findet man den Nackenschmerz. Ursache hierfür ist neben entzündlichen Gelenkveränderungen eine begleitende Instabilität. Erkrankungsfolgen an den Extremitäten erschweren die neurologische Unter-

suchung der Patienten. Auch begrenzen begleitende Polyneuropathien eine neurophysiologische Bewertung. An der Wirbelsäule ist die Therapie der Wahl die Stabilisierung betroffener Segmente, um durch Ruhigstellung Schmerzen zu reduzieren und instabilitätsbedingte Risiken für Querschnittslähmungen zu vermeiden.

Schlüsselwörter: Rheumatoide Arthritis, Wirbelsäule, Halswirbelsäule, operative Behandlung

Abstract: The Rheumatic Spine. Rheumatic diseases are chronically progressive dysfunctions of the immune system, followed by inflammation of different organs of the human body. The prevalence of rheumatoid arthritis in Germany comes constantly to 0.5–0.8 %. A preferred manifestation is the musculoskeletal system. Even internal organs such as the heart or

kidneys can be affected by this disease. The metatarsophalangeal and metacarpophalangeal joints are followed by the cervical spine as a preferred manifestation of this disease. Of the whole spine the cervical spine is predominantly affected.

Neck pain is the main symptom, which is caused by the inflammatory destruction of the joints or an accompanying instability. Accompanying joint diseases of the extremities complicate neurological examination. Additional polyneuropathies handicap neurophysiological monitoring. Stabilization surgery of the affected segments is the treatment of choice at the cervical spine. By means of surgical immobilization pain will be reduced and the risk for paraplegia due to instability can be avoided. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (2): 82–8.**

Key words: rheumatoid arthritis, spine, cervical spine, surgical treatment

■ Epidemiologie

Der Begriff der rheumatischen Wirbelsäule umfasst eine Vielzahl von auslösenden Krankheitsbildern, die meist als Allgemeinerkrankungen multiple Körperbereiche befallen können. Sie betreffen bevorzugt die Bewegungsorgane und führen zu einem progredienten Funktionsverlust.

Man kann die rheumatischen Erkrankungen der Bewegungsorgane in 2 große Gruppen unterteilen:

1. Entzündliche Gelenkerkrankungen – chronische Polyarthritiden
2. Entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule – Spondylarthritiden

Die ganz überwiegende Zahl der Wirbelsäulenbeteiligungen findet man bei der rheumatoiden Arthritis. Diese hat in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland eine Häufigkeit von 0,5–0,8 % [1]. Mit Ausnahme weniger Regionen gibt es weltweit nur kleine Unterschiede in der Krankheitshäufung. Das mittlere Alter der Erkrankung liegt um das 60. Lebensjahr. Männer (20–30 Neuerkrankungen/Jahr) erkranken später und seltener als Frauen (40–60 Neuerkrankungen/Jahr) [2, 3]. Viele Daten unterstützen eine genetische Ursache für das Erkrankungsrisiko. Das hauptsächliche Risiko der rheumatoiden Arthritis wird in Verbindung mit dem Vorliegen des HLA-DRB-1-Allels gesehen. Untersuchungen an monozygoten Zwillingen zeigen, dass sie ein 4-fach höheres Risiko für die Erkrankung haben als dizygoten Zwillinge [4]. Hieraus wird

geschlussfolgert, dass 50–60 % des Auftretens der Erkrankung eine genetische Ursache haben. Andere Ursachen sollen hormonelle Einflüsse sein: So haben Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, ein vermindertes Risiko für die Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis bzw. einen späteren Ausbruch der Erkrankung [5]. In verschiedenen Studien wird auf das deutlich erhöhte Erkrankungsrisiko durch Zigarettenkonsum hingewiesen. Ein Tabakkonsum über 20 Jahre von 1 Packung/Tag erhöht die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung um das 3-Fache [6].

Die Zahl der schweren rheumatischen Veränderungen scheint in den vergangenen Jahren abzunehmen. Wahrscheinlich ist dies auf die intensive und insbesondere frühe Therapie der Erkrankung zurückzuführen. So werden die ersten 3–6 Monate der Erkrankung als wichtiges therapeutisches Fenster gesehen, innerhalb dessen der immunologische Prozess gestoppt oder positiv beeinflusst werden kann [7]. Eine frühe Diagnose und Therapiebeginn sind eklatant wichtig für den Verlauf. Somit bestehen Forderungen, dass eine Person eine rheumatologische Diagnostik erhalten sollte, wenn sie > 6 Wochen Schwellungen in > 2 Gelenken zeigt und eine traumatische Ursache ausgeschlossen ist [8].

■ Pathophysiologie

Die Synovialzellen der Patienten exprimieren ein Antigen, welches zur Ausschüttung eines Immunglobulins führt, das gegen autologe Immunglobuline gerichtet ist. Dieses führt zu einer komplexen Immunantwort mit Aktivierung der Komplementkaskade und Infiltration polymorphkerniger Leukozyten. Proliferierende Fibroblasten und Entzündungszellen bilden ein Granulationsgewebe (Pannus) in der Synovia. Der Pannus bildet proteolytische Enzyme, die das benachbarte Knorpelgewebe, Bänder, Sehnen und Knochen zerstören. Deren Folge sind Instabilität und Fehlstellungen an der Wirbel-

Eingelangt am 7. August 2013; angenommen am 30. August 2013; Pre-Publishing Online am 10. Oktober 2013

Aus dem Zentrum für Wirbelsäulenchirurgie am Klinikum Osnabrück, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Michael Winking, Zentrum für Wirbelsäulenchirurgie am Klinikum Osnabrück, D-49076 Osnabrück, Am Finkenhügel 3; E-Mail: info@zw-o.de



Abbildung 1: Sagittales Computertomogramm mit Darstellung einer atlanto-axialen Instabilität und signifikanter Einengung des Zervikalkanals in Höhe von HWK 1/2.

säule [9]. Nur etwa 1 % der Erkrankten zeigt eine Wirbelsäulenbeteiligung unterhalb der Halswirbelsäule. Abhängig von der Erkrankungsdauer können Veränderungen an der Halswirbelsäule bei bis zu 80 % der Rheumapatienten beobachtet werden. Diese finden sich bei ca. 70 % in den oberen Abschnitten der HWS [10].

An der HWS unterscheidet man 3 Pathologien:

- Atlanto-axiale Subluxation
- Vertikale Subluxation
- Subaxiale Subluxation

Atlanto-axiale Subluxation

Die atlanto-axiale Subluxation als häufigste klinische Manifestation der rheumatoiden Arthritis ist Folge einer erosiven Synovitis in den atlanto-axialen, atlanto-odontoidalen Gelenken und der Bursa zwischen Dens und Ligamentum transversum.

Da die Mobilität im atlanto-axialen Segment primär durch die Gelenkkapseln und Bänder kontrolliert wird (Ausnahme: Extension), bewirkt in diesem hochmobilen Bereich der Halswirbelsäule die Zerstörung der zugurtenden Strukturen eine Instabilität. Diese nimmt schrittweise zu und kann im Verlauf zu einer Kompression der kaudalen Anteile der Medulla oblongata im oberen Zervikalkanal führen (Abb. 1). Die zusätzliche Pannusbildung am Dens führt zu einer weiteren bewegungsunabhängigen Kompression des Halsmarks. Im Besonderen sind Patienten bei der Flexion der Halswirbelsäule gefährdet, da als Folge einer Zerstörung des Ligamentum transversum die dorsale Bewegungssperre für den Dens fehlt (Abb. 1). Patienten mit einer subaxialen Subluxation haben hierdurch eine 8-fach höhere Mortalität [11].

Vertikale Subluxation

Die vertikale Subluxation entsteht durch das Aufwärtsdrängen des Dens und ist Folge einer Erosion und Zerstörung der atlanto-okzipitalen und atlanto-axialen Gelenke. Der Kollaps der atlanto-okzipitalen Gelenke führt zu einer Vertikalverlagerung des Dens, der durch das Foramen magnum bis an die

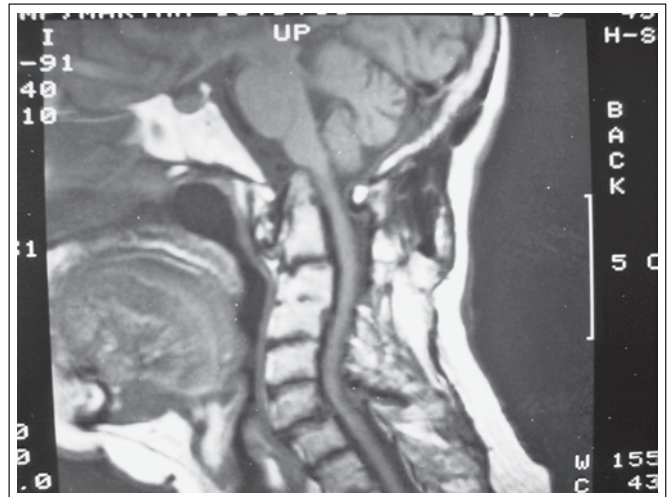


Abbildung 2: Sagittales T2-MRT mit Vertikalluxation des Dens. Sagittales T1-MRT mit Vertikalluxation des Dens.

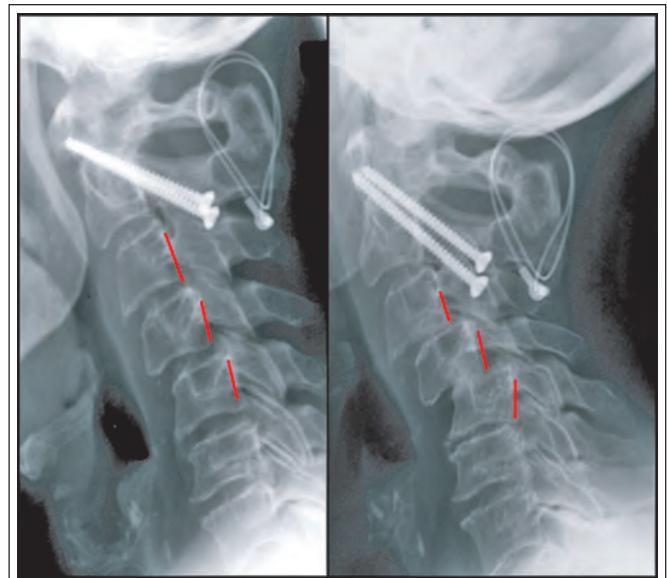


Abbildung 3: Seitliche Röntgenverlaufskontrolle einer subaxialen Subluxation nach 2-jährigem Verlauf. Zunehmendes Treppenstufenphänomen der Segmente HW 3/4 und 4/5. Zustand nach transartikulärer Verschraubung von HWK 1/2 4 Jahre zuvor.

Pons heranreichen kann. Gleichzeitig folgt eine Ventralverlagerung des dorsalen Atlasbogens zum Foramen magnum hin. Diese kranio-zervikale Stenose mit Kompression der kaudalen Medulla ist häufig vergesellschaftet mit neurologischen Störungen [12] (Abb. 2).

Subaxiale Subluxation

Die subaxiale Subluxation betrifft meistens die Segmente HW 2/3 und HW 3/4 und findet sich bei bis zu 30 % der Patienten. Ursache für diese Veränderungen ist die Destruktion der Wirbelgelenke, Bandscheiben und interspinösen Bänder. Osteophyten werden im Gegensatz zur degenerativen Veränderung kaum beobachtet [13]. Fortschreitende Gewebeerstörung führt zu Luxationen, die im Verlauf charakteristische treppenstufenartige Versätze der Wirbelkörper zeigen (Abb. 3). Das Vollbild kann in einer hochgradigen kyphotischen Deformierung der HWS enden (Abb. 4). Allgemein ist der Schmerz auch bei diesen Veränderungen das Leitsymptom. In fortgeschrittenen Stadien kann sich durch die Kompression des

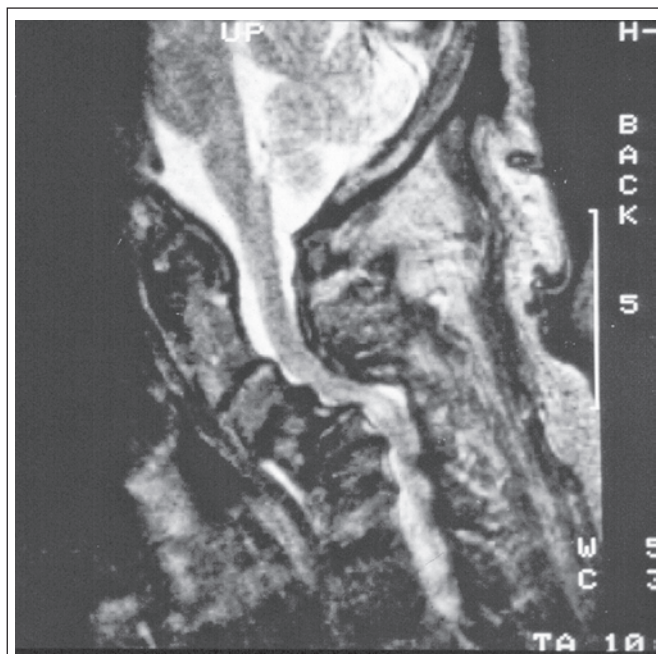


Abbildung 4: Sagittales T2-MRT einer rheumatisch bedingten kyphotischen Fehlstellung der subaxialen HWS.

Halsmarks eine Myelopathie entwickeln. Ihre Inzidenz liegt bei 3 % [14].

■ Symptome

Ein neurologisches Defizit ist bei der rheumatoiden Arthritis wegen der z. T. erheblichen Gelenkszerstörungen und begleitenden Polyneuropathien oft nur schwer oder gar nicht nachweisbar. Bisweilen können Reflexauffälligkeiten Hinweise auf eine Myelopathie geben. Schwäche oder Muskelatrophien haben häufiger ihre Ursache in den peripheren Folgen der Erkrankung als in einer Myelon- oder Nervenwurzelkompression.

Rheumatische Veränderungen an der Halswirbelsäule können auch eine mechanische Beeinträchtigung der A. vertebralis erzeugen, die zu einer vertebrobasilären Insuffizienz führt. Die Kompression der A. vertebralis kann sowohl an den Foramina transversalia als auch am atlanto-axialen bzw. atlanto-okzipitalen Gelenkkomplex entstehen. Die Arterie kann hierbei abknicken oder gezerrt werden. Auffällig werden diese Patienten durch Schwindel, Tinnitus, Gleichgewichtsstörungen, Doppelbilder, Hinterkopfschmerz, Dysphasie, Verschwommensehen, Rindenblindheit, Nystagmus, Verwirrtheit oder Dysarthrie [15].

Vorwiegend beklagen Rheumapatienten mit HWS-Beteiligung jedoch Schmerzen. Dieses Symptom ist nicht pathognomonisch für die zervikale Manifestation der Erkrankung; auch die rheumatische Schulter kann ähnliche Beschwerden hervorrufen. Dennoch sollten Nackenschmerzen immer Anlass zu radiologischer Diagnostik geben.

Instabilitätsbedingte Kompressionen im atlanto-axialen Gelenk können über die Irritation der C2-Nervenwurzel zusätzlich einseitige Gesichts- oder auch Ohrenscherzen erzeugen. Ist der Okzipitalnerv als ein Ast der C2-Nervenwurzel betroffen, entstehen Hinterkopfschmerzen.

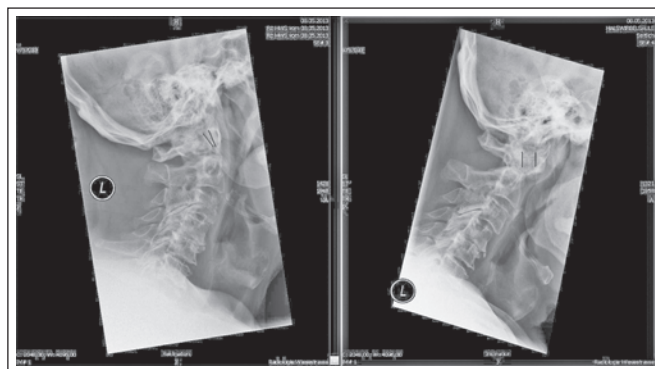


Abbildung 5: Seitliche Funktionsaufnahmen einer atlanto-axialen Instabilität. Die Hilfslinien zeigen die Veränderung des atlanto-dentalen Intervalls in Flexions- und Extensionsstellung.

Als Klassifikationssystem für die klinische Schwere der Halswirbelsäulenbeteiligung hat sich die Einteilung nach Ranawat durchgesetzt [16]:

- Grad 1: Keine neurologischen Ausfälle
- Grad 2: Schwäche, Missempfindungen, Hyperreflexie
- Grad 3a: Lähmungen, gehfähig, Pyramidenbahnzeichen
- Grad 3b: Tetraparetisch, nicht gehfähig

■ Bildgebung

Aufgrund der Häufigkeit einer Wirbelsäulenbeteiligung und ihrer Progredienz im Verlauf sollte die Halswirbelsäule beim Screening von Rheumapatienten mit untersucht werden. Als diagnostische Methoden bieten sich Röntgenaufnahmen der HWS an. In > 80 % der Patienten lassen sich bereits bei Standard-Röntgenaufnahmen der HWS pathologische Veränderungen nachweisen [17]. Diese sollten jedoch immer ergänzt werden um Funktionsaufnahmen in Flexion und Extension, da nur in 34 % der Untersuchungen das vollständige Ausmaß einer Instabilität dargestellt wird [18] (Abb. 5). Weichteilveränderungen, Pannus oder eventuelle Rückenmarkskompressionen sind am besten abzubilden durch ein MRT. Als ergänzende Maßnahme, insbesondere bei geplanten chirurgischen Eingriffen, kann die Computertomographie zusätzliche Informationen über die knöcherne Situation an der HWS geben.

Die einfachste und am häufigsten eingesetzte Methode zur Beurteilung einer Instabilität im atlanto-axialen Gelenk ist die Bestimmung des atlanto-dentalen Intervalls (ADI) mit Vermessung des Abstandes zwischen dorsalem Atlasring und ventralem Dens an Röntgenaufnahmen bei Flexions- und Extensionsstellung (Abb. 5). Abstände von 3 mm in Flexion werden bei Erwachsenen als Normalwerte angesehen [19]. Bis zu 5 mm muss von einer Insuffizienz des Ligamentum transversum ausgegangen werden. Oberhalb von 5 mm besteht eine zusätzliche Insuffizienz der Ligamenta alaria [20]. Wird ein ADI von ≥ 10 mm gemessen, ist von einer Ruptur des Ligamentum transversum auszugehen [21].

Da der ADI nicht mit neurologischen Ausfällen korreliert, wird alternativ die Messung des Abstands zwischen Denshinterrand und dem Vorderrand der Lamina von C1 empfohlen (AOI). Hierdurch wird der verbleibende Restraum für das Rückenmark bewertet. Ein AOI < 14 mm korreliert signifikant mit der Schwere neurologischer Ausfälle [9]. Eine verbindli-

che Bewertung durch diese Messmethode ist ebenfalls begrenzt, da komprimierendes Pannusgewebe nicht berücksichtigt wird.

Entwickelt sich im Verlauf einer atlanto-axialen Subluxation zusätzlich eine vertikale Subluxation, kann sich die Schwere der atlanto-axialen Instabilität reduzieren. Ursache hierfür ist eine Pseudostabilisierung der atlanto-axialen Portion durch ihre Aufwärtsverlagerung [22].

■ Therapie

Patienten mit schwereren neurologischen Defiziten haben eine schlechtere Erholungschance durch die Therapie und eine höhere Morbidität. Bedingt durch die Instabilität am kranio-zervikalen Übergang liegt die Rate eines plötzlichen Todes bei 10 %. Die Hälfte der Patienten mit Instabilitäten an der Halswirbelsäule bleibt jedoch asymptomatisch [23]. Deshalb sollte die Behandlung der Patienten 3 Ziele verfolgen:

1. Verhindern eines irreversiblen neurologischen Defizits
2. Verhindern des plötzlichen Todes durch unerkannte medulläre Kompression
3. Verhindern von Operationen bei asymptomatischen Patienten ohne Risiko für neurologische Störungen

Konservative Behandlung

Die konservative Behandlung sollte früh beginnen und ein intensives medikamentöses Regime verfolgen. Die HWS-Beteiligung steht in direktem Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität. Durch die veränderten Konzepte, den frühen Therapiebeginn, aber auch moderne Therapeutika ist es möglich geworden, die Zahl der chirurgisch behandlungsbedürftigen, schweren zervikalen Veränderungen zu reduzieren [8, 24].

Eine externe Schienung durch Zervikalstützen beeinflusst die Subluxation nicht, bedeutet aber eine zusätzliche Einschränkung dieser vielfach erheblich behinderten Patienten [25, 26]. Sie sollte nur über eine vorübergehende Immobilisation der Schmerzlinderung dienen. Auch vertragen die Patienten rigide Orthesen wegen Hautveränderungen (z. B. durch Kortikoiden) vielfach nicht.

Chirurgische Behandlung

Da Instabilität das primäre Problem der rheumatischen Wirbelsäule ist, verfolgt die chirurgische Behandlung in erster Linie eine Stabilisierung der betroffenen Abschnitte. Vielfach kann durch die begleitende Wiederherstellung des Wirbelsäulenprofils auch eine Dekompression neuraler Strukturen erreicht werden. Persistiert die Kompression dennoch, müssen diese Bereiche zusätzlich entlastet werden.

Indikationen für eine chirurgische Behandlung sind: persistierender Schmerz, neurologische Störungen oder Myelonveränderungen im MRT.

In Fällen von Instabilität wird die Indikation dann schwieriger, wenn keine oder nur geringe Schmerzen bzw. neurologische Störungen vorliegen. Die Operation dient in solchen Fällen der Prophylaxe, um einer plötzlichen Kompromittierung des Myelons vorzubeugen.

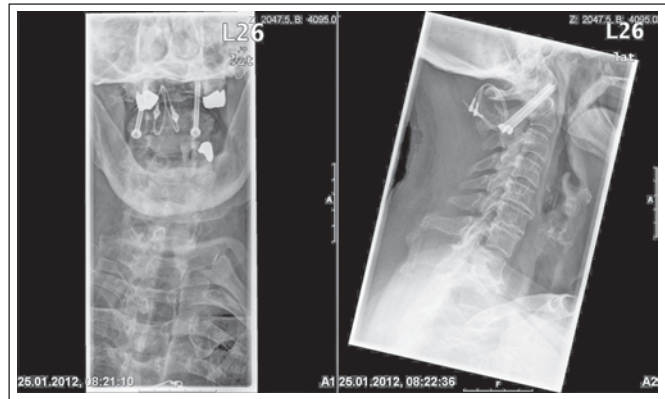


Abbildung 6: Röntgenaufnahmen nach transartikulärer Verschraubung von HWK 1 und 2 mit zusätzlicher Beckenkammspaninterposition, die mit einer Titan-Kabelcerclage gesichert wurde.

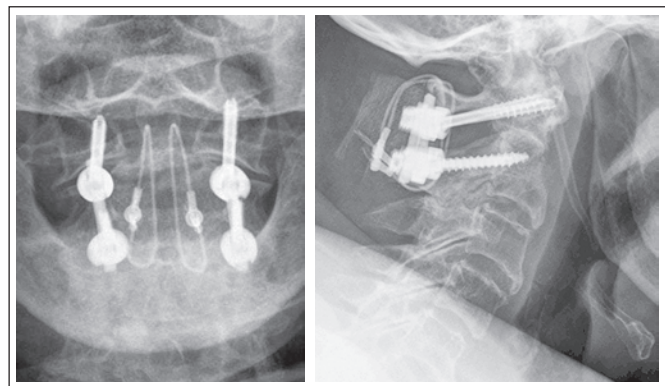


Abbildung 7: Röntgenaufnahmen im anterior-posterioren und seitlichen Strahlengang nach dorsaler Verschraubung von HWK 1 mit 2 durch Schrauben-Stab-System und Beckenkammspaninterposition mit Titan-Kabelcerclage gesichert.

Atlanto-axiale Instabilität

Im Besonderen sind hiervon Patienten mit einer atlanto-axialen Instabilität betroffen. Wegen des 8-fach höheren Risikos für einen plötzlichen Tod wird in diesen Fällen die Indikation zu einer Stabilisierung gesehen, wenn es zu einer raschen Zunahme der Instabilität kommt oder der ADI ≥ 6 mm ist. Als chirurgische Maßnahmen stehen zur Verfügung:

1. Die transartikuläre Verschraubung zwischen Atlas und Axis [27] (Abb. 6). Hierbei wird jeweils rechts bzw. links eine Schraube über den Isthmus von HWK 2 durch das Gelenk HWK 1/2 in die Massa lateralis von HWK 1 eingebracht. Durch diese Maßnahme wird das Gelenk HWK 1/2 blockiert, was die Rotation und die pathologische Beweglichkeit bei der Flexion aufhebt. Biomechanisch handelt es sich um eine sehr effektive Methode. Ergänzend wird ein Knochenspan zwischen die Wirbelbögen von HWK 1 und 2 mit einem Metallkabel (Titan) fixiert, um eine dauerhafte Fusion zu erreichen und ein Implantatversagen zu verhindern.
2. Die Pedikelverschraubung von HWK 1/2 über ein Schrauben-Stab-System [28, 29] (Abb. 7). Es werden Schrauben in die Pedikel von HWK 2 eingebracht. Diese werden über einen Stab mit den in der Massa lateralis von HWK1 fixierten Schrauben verbunden. Um einen Korrekturverlust oder ein Implantatversagen zu vermeiden, muss auch in diesen Fällen ein Knochentransplantat die Fusion zwischen beiden Wirbeln erreichen. Hierzu kann das Transplantat entweder zwischen die Wirbelbögen (wie bei der obigen Technik) fixiert werden oder beidseits in die Gelenkspalte von HWK1/2 eingebracht werden.

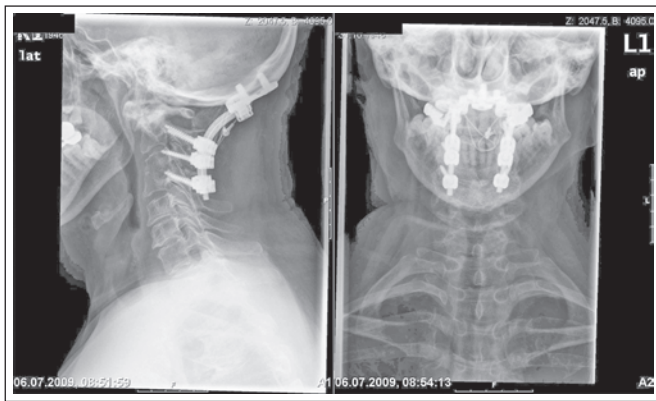


Abbildung 8: Röntgenaufnahmen nach okzipito-zervikaler Stabilisierung durch ein Schrauben-Stab-System und Beckenkammspaninterposition mit Titan-Kabelcerclage gesichert.

Stabilisierungen, die ohne eine der beiden Verschraubungsmethoden nur durch Draht- oder Kabelzirkeln eine Fixierung erreichen wollen, werden heutzutage vermieden. Ihr Nachteil besteht in der nicht unerheblichen Gefahr von Implantatversagen durch eine unzureichende Reduktion von Rotations- und Extensionsbewegungen der Segmente.

Vertikale Subluxation

Ziel der chirurgischen Behandlung der vertikalen Subluxation ist eine Reduktion der Myelonkompression. In vielen Fällen kann durch eine Extension der Dens aus dem Foramen magnum entfernt werden. Bei Patienten mit einer zusätzlichen dorsalen Enge durch die HWK-1-Lamina kann eine Laminektomie zur Dekompression der Medulla beitragen. Um das Ergebnis dauerhaft zu fixieren, wird eine okzipito-zervikale Fusion notwendig. Diese erfolgt üblicherweise durch ein Schrauben-Stab-Konstrukt [30], ebenfalls verbunden mit Apposition von autologem Knochen (Abb. 8). Diese Stabilisierung hebt die physiologische Beweglichkeit der kranio-zervikalen Segmente vollständig auf und bedeutet eine erhebliche und irreversible Einschränkung in der Mobilität des Kopfes. Es ist deshalb auf eine akzeptable Positionierung des Kopfes zu achten. Diese sollte präoperativ gemeinsam mit dem Patienten in stehender Position durch ein Röntgenbild festgelegt werden. Dieses Profil sollte bei der Operation während der Lagerung des Patienten übernommen werden [31].

Subaxiale Subluxation

Die subaxiale Subluxation ohne kyphotische Deformierung der HWS sollte von dorsal stabilisiert werden. Auch diese Prozedur erfolgt mithilfe eines Schrauben-Stab-Systems. Sind die Massae laterales erhalten, kann eine Fixierung über Massa-lateralis-Schrauben erfolgen. Ihr Vorteil liegt in der Platzierung der Schrauben in den Wirbelbereichen mit einem geringen spongiösen Anteil. Dies bedeutet eine höhere Ausreißfestigkeit der Schrauben. Als Alternative können Pedikelschrauben eingebracht werden. Biomechanisch sind sie überlegen, ihre Platzierung ist jedoch wegen der anatomischen Gegebenheiten der HWS herausfordernder [32].

Liegt eine fixierte kyphotische Fehlstellung der HWS vor, wird eine zusätzliche ventrale Dekompression, meist verbunden mit einer Spondylektomie und Plattenosteosynthese not-

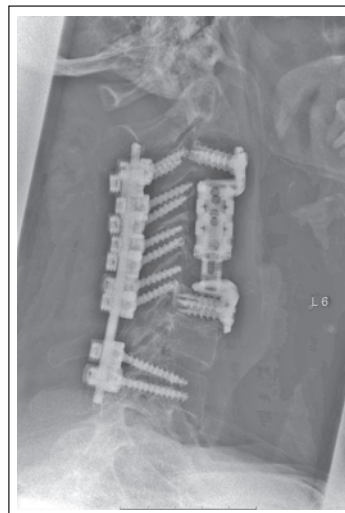


Abbildung 9: Seitliche Röntgenaufnahmen nach ventraler Spondylektomie und kombinierter ventro-dorsaler Stabilisierung durch distrahierbaren Titankorb mit dorsalem Schrauben-Stab-System.

wendig. Als Folge der Grundkrankheit und der reduzierten Knochenqualität ist die Schraubenfixierung von ventral häufig nur unzureichend. Deshalb sollte in diesen Fällen eine kombinierte ventro-dorsale Stabilisierung angestrebt werden [33] (Abb. 9).

■ Risiken und Komplikationen der operativen Therapie

Die operative Versorgung der atlanto-axialen Subluxation ist herausfordernd wegen der anatomischen Verhältnisse in HWK 1 und 2. Komplikationen, die auf die Schraubenpositionierung zurückzuführen sind, liegen bei ca. 6 % [34]. Im Besonderen kann bei einem atypischen Verlauf die A. vertebralis durch die Schrauben verletzt werden. Vor dem Eingriff wird deshalb eine differenzierte Operationsplanung mit einem Dünnschicht-CT empfohlen [35]. Eine höhere Sicherheit kann durch eine intraoperative 3-D-Navigation erreicht werden, die dem Operateur die speziellen Aspekte dieser Region räumlich darstellt und operative Komplikationen verringert [36].

Bedingt durch die Grunderkrankung findet man nach operativer Versorgung eine erhöhte Rate von Pseudarthrosen [37]. In bis zu 50 % entstehen feste Pseudarthrosen, die eine ausreichende Immobilisierung der Segmente und Schmerzlinderung erreichen. Deren Folge kann langfristig aber ein Implantatversagen sein [38]. Ursache hierfür ist meist die krankheitsbedingte Osteopenie, die begleitende Osteoporose oder die langzeitige Kortikoidtherapie. Auch technische Fehler mit Fehlplatzierung der Schrauben bzw. einem fehlenden oder unzureichenden Knochenkontakt sind Faktoren für das Auftreten von Pseudarthrosen.

Pannusgewebe im Bereich des Dens axis bildet sich in den meisten Fällen durch die operative Stabilisierung zurück, selbst in den Fällen mit einer aktiven Erkrankungsphase oder einem Progress [39]. Eine Regression des Pannusgewebes konnte auch in Fällen nachgewiesen werden, bei denen eine Vertikalluxation des Dens zu einer Pseudostabilisierung der subaxialen Subluxation führte [22]. Eine Verlaufsbeobachtung nach operativer Stabilisierung ist deshalb gerechtfertigt. Persistiert die Kompression z. B. des Halsmarks nach atlanto-axialer Stabilisierung, muss eine Resektion des Dens axis und

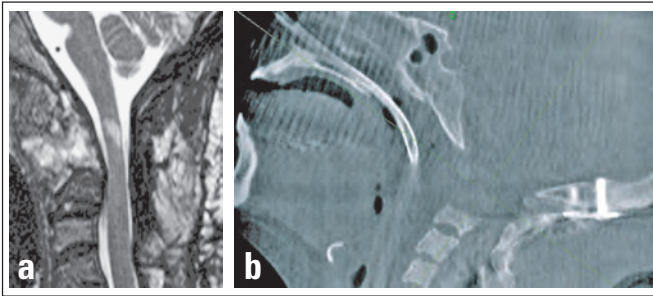


Abbildung 10: (a) Sagittales T2-MRT nach okzipito-zervikaler Stabilisierung und transoraler Densresektion. Im Myelon erkennbare strukturelle Schädigung durch die ursprüngliche Kompression. (b) Intraoperative 3-D-Darstellung des kranio-zervikalen Überganges nach transoraler Densresektion.

des Pannusgewebes über einen transoralen Zugang erfolgen (Abb. 10).

■ Outcome/Verlauf

Nach einer operativen Stabilisierung wird das Schmerzbild der Patienten durch die interne Ruhigstellung der betroffenen Segmente meist schnell gebessert. Eine Immobilisierung im Bett sollte vermieden werden. Vielfach werden Rheumamittel wegen Gefahren von Wundheilungsstörungen etc. vor einer Operation abgesetzt. Eine eindeutige Stellungnahme, wann Patienten ihre Rheumamittel, z. B. TNF- α -Hemmer etc., wieder einnehmen dürfen und ob erhöhte Risiken wegen Wundheilungsstörungen oder Pseudarthrosen bestehen, existiert nicht [40]. Diese Fragen sollten eng mit den betreuenden Rheumatologen abgesprochen werden.

Eine atlanto-axiale Stabilisierung reduziert das Risiko für das Auftreten einer vertikalen Subluxation. Gleichzeitig erhöht die okzipito-zervikale, aber auch die atlanto-axiale Stabilisierung das Risiko für das Auftreten einer subaxialen Subluxation. Da diese Verläufe schleichend sind, sollten alle Patienten mit derartigen Stabilisierungen regelmäßige (1-jährige) Langzeitverlaufskontrollen erhalten.

Jede Stabilisierung von Segmenten an der HWS führt zu einer Reduktion von Mobilität [41]. Dies wirkt sich im Besonderen an der oberen Halswirbelsäule aus und kann trotz Schmerzlinderung eine beträchtliche Einschränkung der Lebensquali-

tät bedeuten. Deshalb sollte kritisch überdacht werden, welche Ausmaße die versteifenden Konstrukte haben sollten. In vielen Fällen ist weniger, im Sinne einer kürzeren Stabilisierungsstrecke, für den Patienten mehr.

■ Relevanz für die Praxis

Die rheumatoide Arthritis/chronische Polyarthritiden zählt zu den häufigen chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Menschen. Ihre Genese ist bis heute nicht geklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Ursache aus, bei welcher neben genetischen Faktoren auch immunologische, hormonelle und Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Auch bei diesem Krankheitsbild hat das Rauchen einen negativen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Durch die moderne Pharmakotherapie konnte die Zahl schwerer Verläufe in den vergangenen Jahren gesenkt werden. Ausschlaggebend für positive Verläufe ist im Besonderen der möglichst frühzeitige Beginn der Therapie. Hierdurch konnte auch die Anzahl von ausgedehnten Destruktionen am kranio-zervikalen Übergang reduziert werden, welche eine wirbelsäulenchirurgische Stabilisierung erforderlich machen. Treten Nackenschmerzen bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis/chronischen Polyarthritiden auf, sollten neben einer MRT-Diagnostik auch Röntgen-Aufnahmen der Halswirbelsäule in Funktionsstellung angefertigt werden. Im Falle einer Kompromittierung des Rückenmarkes oder einer Instabilität sollte ein mit diesem Krankheitsbild vertrauter Wirbelsäulenchirurg über die Notwendigkeit einer operativen Behandlung entscheiden. Die chirurgische Therapie hat zum Ziel, das betroffene Bewegungssegment zu stabilisieren. Trotz einer meist unmittelbaren Besserung der Krankheitssymptome durch die Operation sollte bei diesen Patienten, die vielfach durch multiple Gelenkfusionen behindert sind, bei den OP-Vorbereitungen abgewogen werden zwischen dem Nutzen durch die Stabilisierung und den Folgen einer postoperativen Bewegungseinschränkung.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, et al. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 79: 33–44.
2. Doran MF, Pond G, Crowson CS, et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 625–31.
3. Imanaka T, Shichikawa K, Inoue K, et al. Increase in age at onset of rheumatoid arthritis in Japan over a 30 year period. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 313–6.
4. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 30–7.
5. Hannaford PC, Kay CR, Hirsch S. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: new data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 744–6.
6. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, et al.; EIRA study group. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 835–41.
7. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis – is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl* 2007; 80: 1–7.
8. Schneider M, Lielgemann M, Abholz HH, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. DGRh Leitlinie. Springer, Berlin-Heidelberg, 2011.
9. Boden SD, Dodge LD, Bohlman HH, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. A long-term analysis with predictors of paralysis and recovery. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 1282–97.
10. Taniguchi D, Tokunaga D, Hase H, et al. Evaluation of lateral instability of the atlanto-axial joint in rheumatoid arthritis using dynamic open-mouth view radiographs. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 851–7.
11. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 123.
12. Sunahara N, Matsunaga S, Mori T, et al. Clinical course of conservatively managed rheumatoid arthritis patients with myelopathy. *Spine (Phila)* 1997; 22: 765–71.
13. Katz J, Lian MH. Differential diagnosis and conservative treatment of rheumatoid disorders. In: Frymoyer J (ed). *The Adult Spine: Principles and Practice*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1991; 699–718.
14. Nakano KK, Schoene WC, Baker RA, et al. The cervical myelopathy associated with rheumatoid arthritis: analysis of 32 patients, with 2 postmortem cases. *Ann Neurol* 1978; 3: 144–51.
15. Grantham SA. Rheumatoid arthritis and other noninfectious inflammatory diseases: atlantoaxial instability. In: *The Cervical Spine Research Society, Editorial Subcommittee (ed). The Cervical Spine*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1983; 356–62.
16. Ranawat C, O'Leary P, Pellici P, et al. Cervical spine fusion in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg* 1979; 61: 1003–10.
17. Bland JH. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *J Rheumatol* 1974; 1: 319–42.
18. Kauppi M, Leppänen L, Heikkilä S, et al. Active conservative treatment of atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989; 37: 417–20.
19. White AI, Panjabi MM. *Clinical biomechanics of the spine*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1990.

20. Menezes A, Van Gilder JC. Anomalies of the craniocervical junction. In: Youmans JR (ed). Neurological Surgery. WB Saunders, Philadelphia, 1990; 1359–420.
21. Weidner A. Operative Therapie der instabilen Wirbelsäule. In: Moskop D, Wassmann H (Hrsg). Neurochirurgie. Schattauer, Stuttgart, 2003; 561–73.
22. Casey AT, Crockard HA, Geddes JF, et al. Vertical translocation: the enigma of the disappearing atlantodens interval in patients with myelopathy and rheumatoid arthritis. Part I. Clinical, radiological, and neuropathological features. J Neurosurg 1997; 87: 856–62.
23. Boden SD. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. Surgical decision making based on predictors of paralysis and recovery. Spine (Phila) 1976; 19: 2275–80.
24. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. Arthritis Rheum 2006; 54: 1063–74.
25. Kauppi M, Anttila P. A stiff collar for the treatment of rheumatoid atlantoaxial subluxation. Br J Rheumatol 1996; 35: 771–4.
26. Kauppi M, Leppänen L, Heikkilä S, et al. Active conservative treatment of atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1998; 37: 417–20.
27. Magerl F, Seeman P. Stable posterior fusion of the atlas and axis by transarticular screw fixation. In: Kehr P, Weidner A (eds). The Cervical Spine. Springer, New York, 1987; 322–7.
28. Goel A, Desai KI, Muzumdar DP. Atlantoaxial fixation using plate and screw method: a report of 160 treated patients. Neurosurgery 2002; 51: 1351–6.
29. Harms J, Melcher RP. Posterior C1–2 fusion with polyaxial screw and rod fixation. Spine 2001; 26: 2467–71.
30. Grob D, Magerl F. Surgical stabilization of C1 and C2 fractures. Orthopäde 1987; 16: 46–54.
31. Winking M. Rheumatoide Arthritis/chronische Polyarthritis. In: Börm W, Meyer F (Hrsg). Spinale Neurochirurgie. Schattauer, Stuttgart-New York, 2009; 193–9.
32. Schmidt R, Wilke HJ, Claes L, et al. Pedicle screws enhance primary stability in multi-level cervical corpectomies: biomechanical in vitro comparison of different implants including constrained and nonconstrained posterior instrumentations. Spine 2003; 28: 1821–8.
33. Olerud C, Larsson BE, Rodriguez M. Subaxial cervical spine subluxation in rheumatoid arthritis. A retrospective analysis of 16 operated patients after 1–5 years. Acta Orthop Scand 1997; 68: 109–15.
34. Grob D, Jeanneret B, Aebi M, et al. Atlantoaxial fusion with transarticular screw fixation. J Bone Joint Surg Br 1991; 73: 972–6.
35. Abou Madawi A, Solanki G, Casey AT, et al. Variation of the groove in the axis vertebra for the vertebral artery. Implications for instrumentation. J Bone Joint Surg Br 1997; 79: 820–3.
36. Winking M. Posterior transarticular C1/C2. In: Vieweg U, Grochulla F (eds). Manual of Spine Surgery. Springer, Heidelberg-New York, 2012; 187–94.
37. Moskovich R, Crockard HA, Shott S, et al. Occipitocervical stabilization for myelopathy in patients with rheumatoid arthritis. Implications of no bone-grafting. J Bone Joint Surg 2000; 82: 349–65.
38. Dickman CA, Sonntag VKH, Papadopoulos SM, et al. The interspinous method of posterior atlantoaxial arthrodesis. J Neurosurg 1991; 74: 190–8.
39. Grob D, Würsch R, Grauer W, et al. Atlantoaxial fusion and retrodental pannus in rheumatoid arthritis. Spine 1997; 22: 1580–3.
40. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2010; 29: 495–500.
41. Harrod CC, Hilibrand AS, Fischer DJ, et al. Adjacent segment pathology following cervical motion-sparing procedures or devices compared with fusion surgery: a systematic review. Spine 2012; 37 (Suppl): S96–S112.

Prof. Dr. med. Michael Winking

Professor für Neurochirurgie am Zentrum für Wirbelsäulenchirurgie Osnabrück.

Forschungs- und Arbeitsschwerpunkte: Erkrankungen an der Halswirbelsäule, Förderer der navigierten Wirbelsäulenchirurgie.



FACHKURZINFORMATION ZUM INSERAT AUF DER GEGENÜBERLIEGENDEN SEITE:

Novalgin 1,0 g Ampullen, Novalgin 2,5 g Ampullen, Novalgin Filmbtablets, Novalgin Tropfen

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Novalgin Ampullen: 1 ml Injektionslösung enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. Novalgin Filmbtablets: Jede Filmbtablette enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. Novalgin Tropfen: 1 ml (ca. 20 Tropfen) enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O, 1 Tropfen enthält 25 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. Liste der sonstigen Bestandteile: Novalgin Ampullen: Wasser für Injektionszwecke, Novalgin-Filmbtablets: Macrogol 4000, Magnesiumstearat, Methylhydroxypropylcellulose, Saccharin-Natrium, Macrogol 8000, Titandioxid (E171), Talk. Novalgin-Tropfen: Saccharin-Natrium, Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat, Halb- und Halb-Bitter-Essenz, gereinigtes Wasser. • **Anwendungsgebiete:** Zur kurzfristigen Behandlung von: akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen. Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind. Hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. Novalgin Ampullen zusätzlich: Die parenterale Anwendung von Metamizol ist nur indiziert, sofern eine enterale oder rektale Applikation nicht in Frage kommt. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Pyrazolone bzw. Pyrazolidine (dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Bei bekanntem Analgetika-Asthma-Syndrom oder Patienten mit bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, d.h. Patienten, die mit Bronchospasmus oder anderen anaphylaktoiden Reaktionsformen auf Salicylate, Paracetamol oder andere nicht-narkotische Analgetika wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen reagieren. Bei Störungen der Knochenmarksfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Bei genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolysegefahr). Bei akuter intermittierender hepatischer Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Anfälle). Letztes Trimenon der Schwangerschaft (während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der letzten Anwendung von Novalgin darf nicht gestillt werden); Novalgin Ampullen zusätzlich: Bei Neugeborenen und Säuglingen unter 4 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht, da kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial über die Anwendung vorliegt. Bei Säuglingen (von 4–12 Monaten) als intravenöse Injektion. Bei bestehender Hypotonie und instabiler Kreislaufsituation. • **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis GmbH, Wien. • **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Analgetika und Antipyretika; Pyrazolone; ATC-Code: N02BB02. Stand der Information: April 2013.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

4.–6. Dezember 2014
STADTHALLE SINGEN

ANKÜNDIGUNG

5. GEMEINSAME JAHRESTAGUNG

DGfNR & DGfNKN

der Deutschen Gesellschaft für
Neurorehabilitation e. V. und der
Deutschen Gesellschaft für
Neurotraumatologie und Klinische
Neurorehabilitation e. V.

www.dgfnr-dgfnkn-tagung.de



Auf dem Weg zur individualisierten,
evidenzbasierten Rehabilitation

Raus aus dem Schmerz.



034332 1) Fachinformation zu Novalgin® Stand April 2013.

SANOFI 

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

**Analgetisch.
Antipyretisch.
Spasmolytisch.¹**

 **Novalgin®**

STARKE SCHMERZEN. STARKE WIRKUNG.

Praktische Bedeutung der Genetik bei Angststörungen

K. Domschke

Kurzfassung: Bei der Entstehung von Angststörungen wirken genetische Faktoren (Heritabilität: 30–67 %) mit zahlreichen Umweltfaktoren in einem komplex-genetischen Modell zusammen. Es wurden mehrere chromosomale Risikoregionen und möglicherweise risikohöhen genetische Varianten identifiziert. Einige Gen-Umwelt-Interaktionsstudien bei angstrelevanten Phänotypen zeigen die Bedeutung dieses Ansatzes – zumal ergänzt um epigenetische Untersuchungen – für das bessere Verständnis der komplexen Interaktion von genetischen Faktoren und psychosozialen Einflüssen bei der Entstehung von Angststörungen auf. Eine zunehmende Bedeutung bei der Identifikation der relevanten Vulnerabilitätsgene für Angststörungen zeichnet sich für die Untersuchung von funktionell, mittels moderner neuropsychologischer, neurophysiologischer und bildgebender Verfahren erfassbaren intermediären Phänotypen als Risikofaktoren für die Entstehung von Angststörungen ab. Schließlich liegen erste pharmakogenetische Untersuchungen bezüglich des Therapieerfolgs einer Pharmako- bzw. Psychotherapie bei Angststörungen vor, die andeuten, dass dieser zu einem Gutteil von genetischen Faktoren mitbestimmt zu sein scheint. Die Identifikation von Risikogenen der Angst hat,

wenn auch derzeit kein prädiktives oder diagnostisches, so doch ein erhebliches therapeutisches Potenzial, indem sie zum Verständnis von biologischen Entstehungsfaktoren von Angststörungen beiträgt und daraus möglicherweise die Entwicklung innovativer Therapien erlaubt. Auch ist denkbar, dass auf der Basis pharmakogenetischer Befunde in Zukunft individuelle, prädiktive genetische Profile hinsichtlich des Ansprechens auf eine anxiolytische Pharmakotherapie generiert werden und damit zu einer individuell angepassten, noch gezielteren Anwendung von therapeutischen Optionen führen könnten.

Schlüsselwörter: Genetik, Angststörung, Vulnerabilität, Heritabilität, pharmakogenetische Untersuchung, Risikogen

Abstract: Genetics of Anxiety – Theory and Practice. The pathogenesis of anxiety disorders is multifactorial with an interaction of biological and environmental factors. Among biological risk factors of anxiety disorders, a strong genetic contribution has been demonstrated by clinical genetic studies with heritability estimates ranging between 30 and 67 %. Molecular genetic studies comprising linkage studies, association studies, and genome-wide association studies

(GWAS) yielded support for some vulnerability genes such as the MAO-A, COMT, ADORA2A, 5-HTT, 5-HT_{1A}, and NPSR1 genes to confer an increased risk of anxiety disorders. Additionally, first evidence has been gathered for gene-environment interactions between candidate genes of anxiety disorders and stressful life events, potentially mediated by epigenetic processes such as DNA methylation. On a system level, neural activation correlates of anxiety-relevant emotional processing and neurophysiological measures such as peripheral sympathetic activity or the startle reflex have been shown to be potentially driven by vulnerability genes of anxiety disorders. Finally, first pharmac- and psychotherapy-genetic studies provide evidence for certain risk genes to confer interindividual variability in response to a pharmacological or psychotherapeutic intervention in anxiety disorders. Genetic research in anxiety disorders, though presently of no diagnostic or predictive value, might thus contribute to the development of innovative and individually tailored therapeutic approaches for patients with anxiety disorders. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (2): 90–5.**

Key words: genetics, anxiety disorder, vulnerability, heritability, pharmacogenetics, risk genes

■ Einleitung

Bei der Entstehung von Angsterkrankungen geht man von einem komplexen Entstehungsmodell mit einer Interaktion von Umweltfaktoren und biologischen, insbesondere genetischen Faktoren aus. Im Folgenden werden die bisherigen Befunde der klinisch-genetischen und molekulargenetischen Forschung bei Angsterkrankungen vorgestellt. Weiterhin werden Gen-Umwelt-Interaktionsstudien, epigenetische Untersuchungen sowie Pharmako-/Psychotherapie-genetische Studien bei Angsterkrankungen besprochen und im Hinblick auf ihre diagnostischen und therapeutischen Implikationen sowie ethischen Aspekte diskutiert.

■ Klinische Genetik

Der Beitrag genetischer Faktoren zur Entstehung einer Erkrankung lässt sich über so genannte klinisch-genetische Stu-

dien wie Familien-, Zwillings-, Adoptions- und Segregationsuntersuchungen zum Erbgang näher definieren.

Familienstudien

Familienstudien vergleichen das Erkrankungsrisiko von Angehörigen Betroffener mit dem von Angehörigen Nichtbetroffener und können damit eine Aussage über die so genannte „Famillialität“, also die Summe gemeinsamer familiärer Umwelteinflüsse und genetischer Faktoren in der Entstehung der Erkrankung machen. Bisherige Familienstudien kommen zu dem Schluss, dass Angehörige ersten Grades von Panikpatienten ein etwa 3–5-fach höheres Erkrankungsrisiko haben als Angehörige der Vergleichsgruppen, familiäre Formen der Erkrankung aber insgesamt eher selten sind [1]. Auch bei der Generalisierten Angststörung und den spezifischen Phobien [2] sowie der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) [3] findet sich eine erhöhte Famillialität.

Zwillingsstudien

In Zwillingsstudien wird die Konkordanz, d. h. das gemeinsame Vorliegen der Erkrankung bei beiden Zwillingen, vergleichend bei eineiigen (monozygoten) und zweieiigen (dizygoten) Zwillingspaaren untersucht, wobei signifikant höhere Konkordanzraten bei monozygoten im Vergleich zu dizygoten Zwillingen auf den Einfluss genetischer Faktoren („Heritabilität“) schließen lassen. Nach einer Metaanalyse liegt die

Eingelangt am 22. August 2012; angenommen nach Revision am 8. November 2012; Pre-Publishing Online am 19. Dezember 2012

Aus der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Katharina Domschke, MA (USA), Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg, D-97080 Würzburg, Fuchsleinstraße 15; E-Mail: Domschke_K@klinik.uni-wuerzburg.de

Heritabilität für Panikstörung bei bis zu 48 %, für die Generalisierte Angststörung und spezifische Phobien bei ~30 %, für die Soziale Phobie bei 51 %, für die Blut-Spritzen-Phobie bei 59 % und für die Agoraphobie bei 67 %, wobei die verbleibende Varianz jeweils durch individuelle Umweltfaktoren, wie z. B. Lebensereignisse, erklärt wird [2]. Die Heritabilität der Posttraumatischen Belastungsstörung wird mit 20–35 % angegeben [4–6].

Adoptionsuntersuchungen

Adoptionsuntersuchungen prüfen, ob das Erkrankungsrisiko in den biologischen Eltern oder den Adoptiveltern begründet liegt, und erlauben damit ebenfalls eine Aussage über den Anteil der genetischen Komponente in der Genese der Erkrankung, wobei diese Untersuchungen bei Angsterkrankungen bislang nicht durchgeführt wurden.

Segregationsstudien

In Studien zum Erbgang (Segregationsstudien) konnte für Angsterkrankungen kein eindeutiger Erbgang nach Mendelschen Mustern definiert werden [7], sodass man bei Angststörungen von so genannten komplex-genetischen Erkrankungen spricht, zu deren Entstehung mehrere „Vulnerabilitätsgene“ oder „Risikogene“ in individueller Kombination und/oder Wechselwirkung („Epistasie“) miteinander sowie im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren beitragen.

■ Molekulare Genetik

Spezifische Vulnerabilitäts- oder Risikogene lassen sich molekulargenetisch durch Kopplungs- („Linkage-Studien“) und Assoziationsstudien identifizieren.

Kopplungsuntersuchungen

Kopplungsuntersuchungen weisen auf mehrere Risikoregionen („Risikoloci“) im menschlichen Genom hin, die in Familien mit Angsterkrankungen kosegregieren. Für die Panikstörung wurden potenzielle Risikoloci auf den Chromosomen 1p, 4q, 7p, 9q, 11p, 15q und 20p [8–15], für die Soziale und die spezifischen Phobien auf den Chromosomen 16q und 14p [16, 17] identifiziert. Die bisher beschriebenen Genloci sind allerdings noch sehr groß und umfassen bis zu Hunderte von Genen. Insgesamt bestätigen die vorliegenden Kopplungsuntersuchungen aber die Annahme der klinisch-genetischen Untersuchungen, dass bei der Entstehung der Angststörungen mehrere Gene zusammenwirken.

Assoziationsuntersuchungen

Assoziationsuntersuchungen, in denen die Häufigkeit des Auftretens eines genetischen Markers in einer Stichprobe von erkrankten Personen und in einer Stichprobe nichterkrankter oder für die Gesamtpopulation repräsentativer Personen vergleichend untersucht wird, haben bislang mehrere Risikovarianten („Polymorphismen“) in Kandidatengenen mit Angsterkrankungen assoziiert gefunden. Bei der Panikstörung wurden in mehreren Studien Assoziationen – zu denen allerdings zum Teil auch Non-Replikationen vorliegen – mit Polymorphismen in klassischen Kandidatengenen wie für

den Adenosin-A_{2A}-Rezeptor (ADORA_{2A}) [18, 19], den Cholezystokinin-B- (CCK-B-) Rezeptor [20, 21], die Monoaminoxidase-A (MAO-A) [22, 23], die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) [24–26] und den Serotonin-1A-Rezeptor (5-HT_{1A}) [27–29] berichtet. Als neue Kandidatengene der Panikstörung außerhalb der klassischen Neurotransmittersysteme zeichnen sich der Neuropeptid-S-Rezeptor (NPSR1) [30–32] und das „Regulator of G-protein signaling 2“-Protein (RGS2) [33, 34] ab. Varianten in den Genen für den Dopamintransporter (DAT1) [35], den Serotonin-2A-Rezeptor (5-HT_{2A}) [36], COMT [37], MAO-A [38] sowie RGS2 [39] scheinen eine Rolle bei der Sozialen Phobie, den spezifischen Phobien bzw. der Generalisierten Angststörung zu spielen. Bei der Posttraumatischen Belastungsstörung wurden das Serotonin-Transportergen (5-HTT) [40], das Cannabinoid-Rezeptorgen (CNR1) [41] sowie Gene der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (FKBP5) und des dopaminergen Systems (DRD2, DAT1, DRD4) als Risikogene identifiziert [42]. Wie bereits in klinisch-genetischen Untersuchungen und Kopplungsstudien nahegelegt, sprechen damit auch die Befunde aus den klassischen Assoziationsstudien für eine komplex-genetische Entstehung der Angststörungen mit einem additiven bzw. womöglich auch interaktiven Einfluss mehrerer Risikogene. Die bisherigen Assoziationsbefunde sind allerdings bis auf wenige Ausnahmen nicht zuverlässig repliziert und daher noch als vorläufig zu bewerten und zudem mit Risikoerhöhungen meist um einen Faktor < 2, also mit einem relativ kleinen Effekt verbunden.

Genomweite Assoziationsstudien

Robustere Befunde sowie die Identifikation neuer Kandidatengene für komplex-genetische Erkrankungen verspricht man sich von einem weiteren molekulargenetischen Ansatz, der erst in jüngster Zeit aufgrund der Vervollständigung der Sequenzierung des menschlichen Genoms und der Fortschritte in der notwendigen Hochdurchsatz-Genotypisierungstechnik möglich geworden ist. In so genannten genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) werden mehrere hunderttausend, das gesamte menschliche Genom repräsentierende Marker hypothesenfrei auf Assoziation mit der betreffenden Erkrankung untersucht. Für die Panikstörung liegen bislang 3 genomweite Assoziationsuntersuchungen (GWAS) vor: Eine japanische GWAS erbrachte Hinweise auf mehrere, bislang nicht mit der Pathogenese der Panikstörung in Verbindung gebrachte Kandidatengene (z. B. PKP1, PLEKHG1, TMEM16B, CALCOCO1, SDK2, CLU [43]), die einer Replikationsuntersuchung jedoch nicht standhielten [44]. Deutlich robustere Befunde liegen aus einer weiteren GWAS für das TMEM132D-Gen vor, dessen Rolle bei der Entstehung von Angsterkrankungen auch in Replikationsstudien und im Tiermodell bestätigt werden konnte [45]. Dennoch bedarf es in Zukunft weiterer GWAS in größeren und diagnostisch homogenen Stichproben, um zuverlässig neue Vulnerabilitätsgene für Angsterkrankungen identifizieren zu können.

■ Gen-Umwelt-Interaktionsstudien

Nachdem aus Familienstudien neben einem signifikanten Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung der Angsterkrankungen auch deutliche Hinweise auf die Rolle von

Umweltfaktoren vorliegen, liegt ein weiterer Schwerpunkt der genetischen Forschung auf Gen-Umwelt-Interaktionsanalysen („gene $\times$ environment“; „G $\times$ E“-Analysen).

Die meisten Gen-Umwelt-Interaktionsstudien bei Angst-erkrankungen wurden für den Phänotyp der Posttraumatischen Belastungsstörung durchgeführt. Hier wurde ein interaktiver Einfluss von traumatischen Erlebnissen und Varianten in den Genen für den Serotonin-Transporter (5-HTT), für ein Co-Chaperon des Glukokortikoidrezeptors (FKBP5), die Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH), den GABRA2-Rezeptor, RGS2 sowie COMT auf die Entstehung der PTSD berichtet [46–55]. Die Generalisierte Angststörung scheint interaktiv durch eine Neuropeptid-Y- (NPY-) Genvariation und traumatische Ereignisse beeinflusst zu sein [56]. Weiterhin wurden signifikante Gen-Umwelt-Interaktionen der 5-HTT- und NPSR1-Gene mit frühen bzw. rezenten negativen Lebensereignissen auf die Angstsensitivität beschrieben [57–59].

■ Epigenetik

In diesem Zusammenhang können so genannte epigenetische Untersuchungen – wie z. B. des DNA-Methylierungs- oder Histon-Acetylierungsstatus relevanter Genregionen – einen weiteren Beitrag zur Aufklärung der Rolle genetischer Faktoren und deren Bezug zu Umwelteinflüssen bei der Pathogenese von Angststörungen leisten. Spezifisch mit Blick auf Angsterkrankungen wurden bislang v. a. DNA-Methylierungsmuster bei der Posttraumatischen Belastungsstörung untersucht, wobei Gene des Immunsystems, das MAN2C1- und das 5-HTT-Gen – z. T. in Abhängigkeit von der Anzahl traumatischer Erfahrungen – differenziell methyliert gefunden wurden [60–63]. Eine erste epigenetische Pilotstudie bei Panikstörung zeigte eine signifikante DNA-Hypomethylierung des Monoaminoxidase-A- (MAO-A-) Gens insbesondere bei Frauen, wobei negative Lebensereignisse mit einer Hypomethylierung, positive Lebensereignisse mit einer relativen Hypermethylierung einhergingen [64].

■ Genetik intermediärer Phänotypen

Zur Aufklärung des genetischen Risikos für komplex-genetische Erkrankungen, also auch für Angststörungen, wird zunehmend das Konzept der so genannten „intermediären Phänotypen“ bzw. „Endophänotypen“ verfolgt. Intermediäre Phänotypen stellen mit der Krankheit assoziierte, eng umschriebene psychopathologische oder neurobiologische Charakteristika dar, von denen ein unmittelbarer kausaler Zusammenhang mit dem zugrunde liegenden Genotyp erwartet wird [65]. Mit Blick auf Angsterkrankungen wurden hierzu z. B. neurobiologische Marker wie sympathikotone Reaktionen oder neuronale Aktivierungskorrelate der emotionalen Reizverarbeitung herangezogen.

So wurde z. B. eine erhöhte sympathikotone Reaktion mit Adenosin-A_{2A}- (A_{2A}-) Rezeptorvarianten bei Blut-Spritzen-Phobie bzw. mit COMT- und NPSR1-Genpolymorphismen bei Panikstörung assoziiert gefunden, während der funktionelle Promotorpolymorphismus im Serotonin-Transportergen

(5-HTTLPR) mit der Neigung zum Erröten bei der Generalisierten Sozialen Phobie in Verbindung gebracht wurde [30, 66–68]. Weiterhin wurden unter Verwendung des so genannten „Imaging-genetics“-Ansatzes bei der Panikstörung Varianten in den COMT-, 5-HT_{1A}- und NPSR1-Genen, bei der Sozialen Phobie Varianten in den 5-HTT- und Tryptophanhydroxylase- (TPH-) Genen jeweils mit einer kortikolimbischen Dysfunktion während der Verarbeitung angstrelevanter Reize assoziiert gefunden [30, 69–72].

■ Pharmako-/Psychotherapiegenetik

In welcher Weise genetische Varianten über ihre Wirkung auf die Pharmakodynamik und -kinetik den Erfolg einer Pharmakotherapie wie auch deren Nebenwirkungen beeinflussen, wird über den Ansatz der so genannten Pharmakogenetik untersucht. Bezüglich des Ansprechens auf eine anxiolytische Pharmakotherapie mit Antidepressiva bei Angststörungen liegen bislang folgende Studien vor: Vier dieser Untersuchungen berichten einen signifikanten Einfluss des funktionellen Promotorpolymorphismus des Serotonin-Transportergens (5-HTTLPR) auf die Therapieantwort unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bei der Panikstörung, der Generalisierten Sozialen Phobie und der Generalisierten Angststörung [73–76]. Bei der Panikstörung und der Generalisierten Angststörung wurde zudem ein signifikanter modulierender Einfluss des Serotonin-Rezeptor-1A- (5-HT_{1A}-) Gens auf die Therapieresponse unter SSRIs gefunden [77, 78]. Das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie bei Patienten mit Generalisierter Angststörung scheint weiterhin durch Variation im Serotonin-Rezeptor-2A- (5-HT_{2A}-) Gen beeinflusst zu sein [79]. In ähnlicher Weise wurde auch für das Ansprechen auf eine psychotherapeutische Intervention bei Panikstörung ein Einfluss eines funktionellen COMT-Genpolymorphismus berichtet [80].

■ Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass erhebliche Fortschritte bei der Identifikation genetischer Risikofaktoren für die Pathogenese von Angststörungen erzielt werden konnten. Kopplungs- oder „Linkage“-Untersuchungen konnten mehrere so genannte „Risikoloci“, z. B. auf den Chromosomen 1p, 4q, 7p, 9q, 11p, 15q und 20p für Angststörungen identifizieren. Assoziationsstudien deuten auf einen möglichen Einfluss von Genen der Monoaminoxidase-A (MAO-A), des Serotonin-Transporters (5-HTT), des Serotonin-Rezeptors 1A (5-HT_{1A}), der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und des Neuropeptid-S-Rezeptors (NPSR1) auf die Pathogenese von Angsterkrankungen, insbesondere die Panikstörung hin. Erste Gen-Umwelt-Interaktionsstudien konnten ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Risikofaktoren (z. B. 5-HTT, NPSR1) mit traumatischen Kindheitserfahrungen oder auch rezenten belastenden Lebensereignissen bei der Entstehung von Angst aufzeigen. Weiterhin liegen erste Hinweise auf einen möglichen Einfluss von epigenetischen Faktoren – wie einer differenziellen DNA-Methylierung von regulatorischen Bereichen in Risikogenen – auf die Entstehung von Angsterkrankungen vor. Die funktionelle Auswir-

kung von genetischen Risikofaktoren auf neuronaler Netzwerkebene wurde unter Verwendung des so genannten „Imaging-genetics“-Ansatzes untersucht, bei dem neuronale Aktivierungskorrelate z. B. der emotionalen Reizverarbeitung z. B. in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) als intermediäre Phänotypen für komplex-genetische Erkrankungen zugrunde gelegt wurden. Schließlich liegen erste pharmakogenetische Studien vor, die einen Einfluss z. B. des 5-HT_{1A}- und des COMT-Gens auf eine anxiolytische Pharmakotherapie mit Antidepressiva bzw. eine kognitive Verhaltenstherapie bei Panikstörung zeigen.

Dennoch ist das Netzwerk der komplex-genetischen Ätiologie der Angststörungen mit einem Zusammenspiel multipler genetischer Risikovarianten und risikoe erhöhender Lebensereignisse lediglich ansatzweise verstanden. Die zukünftige Erforschung der Genetik von Angststörungen wird daher sowohl in technischer als auch in klinischer Hinsicht Folgendes berücksichtigen müssen: Neben weiteren genomweiten Assoziationsstudien in größeren Stichproben besteht die Notwendigkeit der umfassenderen Untersuchung von beispielsweise die gesamte genomische Region eines Gens repräsentierenden, so genannten „tagging single nucleotide polymorphisms“ (SNPs), von Haplotypen und von epistatischen Effekten von Varianten in mehreren Genen. Dabei muss auch die Frage nach der funktionellen Konsequenz der assoziiert gefundenen genetischen Varianten sowie epigenetischen Veränderungen beispielsweise auf Expressions- oder Proteinebene in weiten Teilen noch befriedigender beantwortet werden. Weiterhin werden zukünftig die Untersuchung von Mikro-RNAs [81] und „copy number variations“ (CNV), d. h. Deletionen oder Duplikationen größerer Teile des Genoms [82], sowie „Pathway“-Analysen, die den Einfluss von Varianten in Genen einer Kette funktionell miteinander interagierender Elemente, wie z. B. einer Signalkaskade von Rezeptor bis Zellkernebene, verfolgen [83], und „Next-generation-sequencing“-Techniken wie Exomsequenzierung [84, 85] zur Anwendung kommen müssen. In klinischer Hinsicht kann die weitere Spezifizierung von für Angststörungen relevanten intermediären Phänotypen, wie z. B. der erhöhten interozeptiven Sensitivität [86], von Nutzen sein. Bei Gen-Umwelt-Interaktionsstudien wird das Problem der bislang unzureichenden Vergleichbarkeit der Erfassungsmethoden der jeweiligen Lebensereignisse zu klären und zudem eine bessere Definition der Rolle von kumulativen versus spezifischen kritischen Lebensereignissen bzw. von risiko- versus resilienzerhöhenden Lebensereignissen nötig sein [87]. Schließlich sind Gen-Umwelt-Interaktionsstudien auch im Rahmen eines genomweiten Ansatzes sowie erweitert um epigenetische Informationen denkbar [88, 89].

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Aussagen prädiktiver (z. B. *in utero*) oder prognostischer Art auf der Grundlage von genetischen Untersuchungen lassen sich aktuell und auf absehbare Zeit nicht treffen [90, 91]. Der genetischen Forschung bei Angststörungen kommt allerdings sowohl perspektivisch als auch jetzt schon in zweierlei Hinsicht große Bedeutung zu:

1. Zum einen kann das wachsende Verständnis von biologischen Entstehungsfaktoren von Angststörungen durch genetische Befunde zur Entwicklung innovativer Therapieansätze – wie z. B. das NPS-System targetierender anxiolytischer Substanzen [92] – beitragen.
2. Zum anderen ist denkbar, dass auf der Basis pharmako- und psychotherapiegenetischer Befunde in Zukunft individuelle, prädiktive genetische Profile hinsichtlich des Ansprechens auf eine anxiolytische Therapie generiert werden könnten. Damit wäre eine individuell angepasste gezieltere Anwendung von therapeutischen Optionen („personalisierte Medizin“) möglich, die zu einem rascheren Behandlungserfolg und damit einer verkürzten Leidenszeit für die betroffenen Patienten sowie einer signifikanten Kostenersparnis im Gesundheitssystem führen könnte.

Literatur:

1. Maier W, Lichtermann D, Minges J, et al. A controlled family study in panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993; 27 (Suppl 1): 79–87.
2. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1568–78.
3. Yehuda R, Bell A, Bierer LM, et al. Maternal, not paternal, PTSD is related to increased risk for PTSD in offspring of Holocaust survivors. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 1104–11.
4. Segman RH, Shalev AY. Genetics of post-traumatic stress disorder. *CNS Spectr* 2003; 8: 693–8.
5. Stein MB, Jang KL, Taylor S, et al. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1675–81.
6. True WR, Rice J, Eisen SA, et al. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 257–64.
7. Vieland VJ, Goodman DW, Chapman T, et al. New segregation analysis of panic disorder. *Am J Med Genet* 1996; 67: 147–53.
8. Crowe RR, Noyes R Jr, Wilson AF, et al. A linkage study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 933–7.
9. Crowe RR, Goedken R, Samuelson S, et al. Genomewide survey of panic disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 105–9.
10. Knowles JA, Fyer AJ, Vieland VJ, et al. Results of a genome-wide genetic screen for panic disorder. *Am J Med Genet* 1998; 81: 139–47.
11. Gelernter J, Bonvicini K, Page G, et al. Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet* 2001; 105: 548–57.
12. Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, et al. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2550–5.
13. Thorgeirsson TE, Oskarsson H, Desnica N, et al. Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1221–30.
14. Fyer AJ, Hamilton SP, Durner M, et al. A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 388–401.
15. Kaabi B, Gelernter J, Woods SW, et al. Genome scan for loci predisposing to anxiety disorders using a novel multivariate approach: strong evidence for a chromosome 4 risk locus. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 543–53.
16. Gelernter J, Page GP, Bonvicini K, et al. A chromosome 14 risk locus for simple phobia: results from a genomewide linkage scan. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 71–82.
17. Gelernter J, Page GP, Stein MB, et al. Genome-wide linkage scan for loci predisposing to social phobia: evidence for a chromosome 16 risk locus. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 59–66.
18. Deckert J, Nothen MM, Franke P, et al. Systematic mutation screening and association study of the A1 and A2a adenosine receptor genes in panic disorder suggest a contribution of the A2a gene to the development of disease. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 81–5.
19. Hamilton SP, Slager SL, De Leon AB, et al. Evidence for genetic linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor

- and panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 558–65.
20. Kennedy JL, Bradwejn J, Koszycki D, et al. Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 284–5.
21. Hosing VG, Schirmacher A, Kühlenbaumer G, et al. Cholecystokinin- and cholecystokinin-B-receptor gene polymorphisms in panic disorder. *J Neural Transm Suppl* 2004; 68: 147–56.
22. Deckert J, Catalano M, Sygailo YV, et al. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 621–4.
23. Samochowiec J, Hajduk A, Samochowiec A, et al. Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res* 2004; 128: 21–6.
24. Hamilton SP, Slager SL, Heiman GA, et al. Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 591–601.
25. Domschke K, Freitag CM, Kühlenbaumer G, et al. Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 183–8.
26. Domschke K, Deckert J, O'Donovan MC, et al. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 667–73.
27. Rothe C, Gutknecht L, Freitag C, et al. Association of a functional 1019C>G 5-HT1A receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 189–92.
28. Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA, et al. Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 441–51.
29. Blaya C, Salum GA, Moorjani P, et al. Panic disorder and serotonergic genes (SLC6A4, HTR1A and HTR2A): Association and interaction with childhood trauma and parenting. *Neurosci Lett* 2010; 485: 11–5.
30. Domschke K, Reif A, Weber H, et al. Neuropeptide S receptor gene – converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 938–48.
31. Donner J, Haapakoski R, Ezer S, et al. Assessment of the neuropeptide S system in anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 474–83.
32. Okamura N, Hashimoto K, Iyo M, et al. Gender-specific association of a functional coding polymorphism in the neuropeptide S receptor gene with panic disorder but not with schizophrenia or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1444–8.
33. Leygraf A, Hohoff C, Freitag C, et al. Rgs 2 gene polymorphisms as modulators of anxiety in humans? *J Neural Transm* 2006; 113: 1921–5.
34. Smoller JW, Paulus MP, Fagerness JA, et al. Influence of RGS2 on anxiety-related temperament, personality, and brain function. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 298–308.
35. Rowe DC, Stever C, Gard JM, et al. The relation of the dopamine transporter gene (DAT1) to symptoms of internalizing disorders in children. *Behav Genet* 1998; 28: 215–25.
36. Lochner C, Hemmings S, Seedat S, et al. Genetics and personality traits in patients with social anxiety disorder: a case-control study in South Africa. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 321–7.
37. McGrath M, Kawachi I, Ascherio A, et al. Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1703–5.
38. Tadic A, Rujescu D, Szegedi A, et al. Association of a MAOA gene variant with generalized anxiety disorder, but not with panic disorder or major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 117B: 1–6.
39. Koenen KC, Amstadter AB, Ruggiero KJ, et al. RGS2 and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress Anxiety* 2009; 26: 309–15.
40. Lee HJ, Lee MS, Kang RH, et al. Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2005; 21: 135–9.
41. Lu AT, Ogdie MN, Jarvelin MR, et al. Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1488–94.
42. Cornelis MC, Nugent NR, Amstadter AB, et al. Genetics of post-traumatic stress disorder: review and recommendations for genome-wide association studies. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12: 313–26.
43. Otowa T, Yoshida E, Sugaya N, et al. Genome-wide association study of panic disorder in the Japanese population. *J Hum Genet* 2009; 54: 122–6.
44. Otowa T, Tanii H, Sugaya N, et al. Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population. *J Hum Genet* 2010; 55: 91–6.
45. Erhardt A, Cizibere L, Roeske D, et al. TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 647–63.
46. Grabe HJ, Spitzer C, Schwahn C, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 926–33.
47. Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ, et al. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of post-traumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1693–9.
48. Koenen KC, Aiello AE, Bakshis E, et al. Modification of the association between serotonin transporter genotype and risk of posttraumatic stress disorder in adults by county-level social environment. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 704–11.
49. Kolassa IT, Ertl V, Eckart C, et al. Association study of trauma load and SLC6A4 promoter polymorphism in posttraumatic stress disorder: evidence from survivors of the Rwandan genocide. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 543–7.
50. Binder EB, Bradley RG, Liu W, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 2008; 299: 1291–305.
51. Xie P, Kranzler HR, Poling J, et al. Interaction of FKBP5 with childhood adversity on risk for post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1684–92.
52. Mustapic M, Pivac N, Kozaric-Kovacic D, et al. Dopamine beta-hydroxylase (DBH) activity and -1021C/T polymorphism of DBH gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 1087–9.
53. Amstadter AB, Koenen KC, Ruggiero KJ, et al. Variant in RGS2 moderates posttraumatic stress symptoms following potentially traumatic event exposure. *J Anxiety Disord* 2009; 23: 369–73.
54. Nelson EC, Agrawal A, Pergadia ML, et al. Association of childhood trauma exposure and GABRA2 polymorphisms with risk of posttraumatic stress disorder in adults. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 234–5.
55. Kolassa IT, Kolassa S, Ertl V, et al. The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-o-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 304–8.
56. Amstadter AB, Koenen KC, Ruggiero KJ, et al. NPY moderates the relation between hurricane exposure and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress Anxiety* 2010; 27: 270–5.
57. Klauke B, Deckert J, Reif A, et al. Serotonin transporter gene and childhood trauma – a G × E effect on anxiety sensitivity. *Depress Anxiety* 2011; 28: 1048–57.
58. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 312–9.
59. Klauke B, Deckert J, Zwanzger P, et al. Neuropeptide S receptor gene (NPSR) and life events: G × E effects on anxiety sensitivity and its subdimensions. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 17–25.
60. Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, et al. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 700–8.
61. Uddin M, Aiello AE, Wildman DE, et al. Epigenetic and immune function profiles associated with posttraumatic stress disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9470–5.
62. Koenen KC, Uddin M, Chang SC, et al. SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2011; 28: 639–47.
63. Uddin M, Galea S, Chang SC, et al. Gene expression and methylation signatures of MAN2C1 are associated with PTSD. *Dis Markers* 2011; 30: 111–21.
64. Domschke K, Tidow N, Kuithan H, et al. Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation – a risk factor for panic disorder? *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 1217–28.
65. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–45.
66. Domschke K, Stevens S, Beck B, et al. Blushing propensity in social anxiety disorder: influence of serotonin transporter gene variation. *J Neural Transm* 2009; 116: 663–6.
67. Hohoff C, Domschke K, Schwarte K, et al. Sympathetic activity relates to adenosine A(2A) receptor gene variation in blood-injury phobia. *J Neural Transm* 2009; 116: 659–62.
68. Kang EH, Song YJ, Kim KJ, et al. Sympathetic nervous function and the effect of the catechol-O-methyltransferase Val(158)Met polymorphism in patients with panic disorder. *J Affect Disord* 2010; 123: 337–40.
69. Domschke K, Ohrmann P, Braun M, et al. Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Res* 2008; 163: 13–20.
70. Furmark T, Appel L, Henningsson S, et al. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci* 2008; 28: 13066–74.
71. Furmark T, Henningsson S, Appel L, et al. Genotype over-diagnosis in amygdala responsiveness: affective processing in social anxiety disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 30–40.
72. Furmark T, Tillfors M, Garpenstrand H, et al. Serotonin transporter polymorphism related to amygdala excitability and symptom severity in patients with social phobia. *Neurosci Lett* 2004; 362: 189–92.
73. Lenze EJ, Goate AM, Nowotny P, et al. Relation of serotonin transporter genetic variation to efficacy of escitalopram for generalized anxiety disorder in older adults. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 672–7.
74. Perna G, Favarone E, Di Bella D, et al. Antipanic efficacy of paroxetine and polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2230–5.
75. Stein MB, Seedat S, Gelernter J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism predicts SSRI response in generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 68–72.
76. Saeki Y, Watanabe T, Ueda M, et al. Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 685–91.
77. Ishiguro S, Watanabe T, Ueda M, et al. Determinants of pharmacodynamic trajectory of the therapeutic response to paroxetine in Japanese patients with panic disorder. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 1213–21.
78. Yevtushenko OO, Oros MM, Reynolds GP. Early response to selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder is associated with a functional 5-HT1A receptor gene polymorphism. *J Affect Disord* 2010; 123: 308–11.
79. Lohoff FW, Aquino TD, Narasimhan S, et al. Serotonin receptor 2A (HTR2A) gene polymorphism predicts treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 21–6.
80. Lonsdorf TB, Ruck C, Bergstrom J, et al. The COMT val158met polymorphism is associated with symptom relief during exposure-based cognitive-behavioral treatment in panic disorder. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 99.
81. Muinos-Gimeno M, Espinosa-Parrilla Y, Guidi M, et al. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 526–33.
82. Kawamura Y, Otowa T, Koike A, et al. A genome-wide CNV association study on panic disorder in a Japanese population. *J Hum Genet* 2011; 56: 852–6.
83. Jia P, Wang L, Meltzer HY, et al. Pathway-based analysis of GWAS datasets: effective but caution required. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 567–72.
84. Xu B, Roos JL, Dexeimer P, et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat Genet* 2011; 43: 864–8.
85. Lyon GJ, Jiang T, Van WR, et al. Exome sequencing and unrelated findings in the context of complex disease research: ethical

and clinical implications. *Discov Med* 2011; 12: 41–55.

86. Domschke K, Stevens S, Pfeleiderer B, et al. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 1–11.

87. Klauke B, Deckert J, Reif A, et al. Life events in panic disorder—an update on “candidate stressors”. *Depress Anxiety* 2010; 27: 716–30.

88. Thomas D. Gene-environment-wide association studies: emerging approaches. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 259–72.

89. Poulton R, Andrews G, Millichamp J. Gene-environment interaction and the anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: 65–8.

90. Deckert J, Arolt V. Genetische Forschung in der Psychiatrie: Fortschritt und Ethische Verantwortung. In: Raem A, Braun R, Fenger M, et al. (Hrsg). *Genmedizin*. Springer, Berlin, 2000; 477–91.

91. Serretti A, Artioli P. Ethical problems in pharmacogenetic studies of psychiatric disorders. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 289–95.

92. Lukas M, Neumann ID. Nasal application of neuropeptide S reduces anxiety and prolongs memory in rats: social versus non-social effects. *Neuropharmacology* 2012; 62: 398–405.

Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Katharina Domschke, MA (USA)

Studium der Humanmedizin und Psychologie in Münster, Dublin und Boston. Seit 2012 W2-Professorin und Oberärztin an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg. Leitung der Arbeitsgruppe „Funktionelle Genomik“ von v. a. Angsterkrankungen und Depression sowie eines Teilprojekts im Rahmen des DFG-geförderten Transregio-Sonderforschungsbereichs „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“, SFB-TRR-58.



Migräne?

Zerbrich Dir nicht den Kopf!

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



Kombinationstherapie von Moclobemid und Duloxetine als Auslöser eines Serotonin-Syndroms

T. Vanicek, M. Spies, A. Strnad, R. Lanzenberger, S. Kasper

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Das Serotonin-Syndrom (SS; serotonerges Syndrom) entsteht durch eine vermehrte Anhäufung des Neurotransmitters Serotonin im zentralen Nervensystem (ZNS). Es ist meist die Folge einer Arzneimittelinteraktion verschiedener, das Serotonin erhöhender Substanzen, insbesondere, wenn Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmer mit anderen proserotonergen Psychopharmaka gleichzeitig eingenommen werden, obwohl verschiedenste, andere pharmakologische Substanzen ebenfalls verursachend wirken können (Tab. 1). Im Zuge eines SS kann es zu kognitiven, neurologischen und/oder autonomen Störungen in unterschiedlichen Schweregraden kommen (Tab. 2), welche mitunter in milder Form diagnostisch übersehen werden, aber auch in schweren Fällen potenziell lebensbedrohlich sein können [1, 2].

Serotonin (5-HT) dient als Neurotransmitter im ZNS und als Gewebshormon im restlichen Körper und besitzt eine große

Tabelle 1: Pharmaka, welche ein Serotonin-Syndrom auslösen können. Nach [1].

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer: Sertralin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Citalopram

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva: Trazodon, Nefazodon, Bupropion, Clomipramin, Venlafaxin

MAO-Hemmer: Phenelzin, Moclobemid, Clorgilin, Isocarboxazid

Antiepileptika: Valproinsäure

Analgetika: Meperidin, Fentanyl, Tramadol, Pentazocin

Antiemetika: Ondansetron, Granisetron, Metoclopramid

Antimigränemedikation: Sumatriptan

Bariatrische Medikation: Sibutramin

Antibiotika: Linezolid, Ritonavir

Drogen: Methylenedioxyamphetamin (MDMA, Ecstasy), Lysergsäurediethylamid (LSD), 5-Methoxydiisopropyltryptamin („Foxy Methoxy“), syrische Steppenraute

Stimmungsstabilisatoren: Lithium

Diätetische Mittel und Kräuter: Tryptophan, *Hypericum perforatum*, Ginseng

Tabelle 2: Serotonin-Syndrom-bezogene, psychisch-kognitive, neuromuskuläre und autonome Symptomatik

Psychisch-kognitive Störungen: Agitiertheit, Hyperaktivität, Ruhelosigkeit, Ängstlichkeit, Lethargie, Orientierungslosigkeit, Delirium, Auftreten von Halluzinationen bis hin zum somnolenten und komatösen Zustandsbild

Neuromuskuläre Störungen: Rigidität, Hyperreflexie, erhöhte Muskeltonizität, Zähneknirschen, klonische Symptome, Ataxie und Tremor

Autonome Störungen: erweiterte und nichtreaktive Pupillen, Tachykardie, Tachypnoe, Hyper- oder Hypotonie, Fieber, Diarrhö, vermehrtes Auftreten von Verdauungsaktivität, Bauchschmerzen und unspezifisches Schwitzen

Bandbreite an psychischen und somatischen Effekten, wobei die Wirkung von Serotonin auf die Stimmung und den Schlaf-Wach-Rhythmus im ZNS sowie auf die Schmerzverarbeitung im Rückenmark aus psychiatrischer Sicht zentral ist. Weiters spielt Serotonin bei der Regulation des Herz-Kreislauf-Systems, der Blutgerinnung und des Magen-Darm-Traktes sowie des Appetits, der Temperatur und des Sexualverhaltens eine wesentliche Rolle [2]. Es wird im menschlichen Körper aus der Aminosäure Tryptophan nach vorangegangener Decarboxylierung und Hydroxylierung synthetisiert. Bisher sind 7 verschiedene Serotonin-Rezeptorfamilien (5-HT₁–5-HT₇) und mindestens 16 verschiedene Rezeptoren und Transporter identifiziert worden [3, 4], wobei die Funktionen der Rezeptoren unterschiedlich und die Verteilung inhomogen ist [5, 6]. Serotonerge Neurone des ZNS finden ihren Ursprung in den dorsalen und medialen Raphé-Kernen, welche im Hirnstamm lokalisiert sind [7, 8], in eine Vielzahl von Gehirnregionen ausstrahlen und dadurch modulierend auf die unterschiedlichen Regulationssysteme wirken. Zusammengefasst wird ein Mangel an Serotonin primär mit affektiven Erkrankungen, im Speziellen mit der Depression, in Verbindung gebracht. Serotonin spielt allerdings bei unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen (u. a. Angsterkrankungen, Schizophrenie, Zwangserkrankungen, Bulimie) eine Schlüsselrolle.

■ Symptomatik und Diagnostik

Das Serotonin-Syndrom wurde erstmals im Zuge eines Fallberichts in den späten 1950er-Jahren beschrieben und von Harvey Sternberg 1991 erstmalig als Syndrom definiert [9]. Die von ihm beschriebenen Kriterien werden seitdem großteils zur Diagnosestellung herangezogen. Klinisch kann es im Rahmen des SS zu einer Veränderung des psychisch-kognitiven Zustandsbildes (Agitiertheit, Hyperaktivität, Ruhelosigkeit, Ängstlichkeit, Lethargie, Orientierungslosigkeit, Delirium, Auftreten von Halluzinationen bis hin zum somnolenten und komatösen Zustandsbild), zu einer neuromuskulären Hyperaktivität (Rigidität, Hyperreflexie, erhöhte Muskeltonizität, Zähneknirschen, klonische Symptome, Ataxie und Tremor) und zu autonom-somatischen Störungen (inkludiert erweiterte und nichtreaktive Pupillen, Tachykardie, Tachypnoe, Hyper- oder Hypotonie, Fieber, Diarrhö, erhöhte Verdauungsaktivität, Bauchschmerzen und unspezifisches Schwitzen) kommen, welche als klinische Triade die Symptomatik des SS zusammenfassen.

Das SS manifestiert sich üblicherweise nach erstmaliger Gabe, Erhöhung oder zusätzlicher Gabe einer proserotonergen Substanz innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen. Milde Verlaufsformen des SS werden leicht übersehen, da > 85 % der Ärzte für Allgemeinmedizin nur wenig Wissen über diagnostische Kriterien haben [10], Symptome als nicht pharma-

kologisch bedingt verkennen oder diese nicht als krankheitsassoziiert einstufen.

Die Diagnose des SS basiert auf der vorliegenden klinischen Symptomatik, interpretiert auf Grundlage der Patienten- und Pharmakaaanamnese. Zur diagnostischen Verifizierung stehen keine Labor- oder Bildgebungsmethoden zur Verfügung [1]. Differenzialdiagnostisch können eine anticholinerge Intoxikation, eine maligne Hyperthermie und ein malignes Neuroleptika-Syndrom klinisch, aufgrund teilweiser pathophysiognomischer Symptome, von einem SS differenziert werden. Zusätzlich erfordert eine mittlere bis schwere Erkrankungsmanifestation eine neurologische und radiologische Abklärung, damit kein akut aufgetretenes ZNS-Geschehen oder eine schwere Infektion übersehen wird.

■ Therapeutische Intervention

Die Behandlung eines SS erfordert ein abruptes Absetzen jeglicher potenziell verantwortlicher Pharmaka, Einsetzen von supportiven Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr, kardiovaskuläre Überwachung, sowie, falls erforderlich, die Einleitung einer zentralen Muskelrelaxation mit gleichzeitiger Intubation, damit einem möglichen Nierenversagen infolge einer Rhabdomyolyse vorgebeugt wird. Um dem akuten Verlauf eines SS entgegenzuwirken, ist ein schnelles und der Situation entsprechendes medizinisches Handeln mit einer Gabe von Tranquilizern, Blutdrucksenkern und bei schweren Verlaufsformen von Serotoninantagonisten indiziert [11].

■ Fallbericht

Anamnese

Bei einer 71 Jahre alten Patientin besteht eine seit 2001 bekannte, rezidivierende depressive Störung (ICD-10: F33.2), weswegen sie in den letzten Jahren mehrmalig stationär an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, aufgenommen war [12]. Bei der Aufnahme Ende August 2013 berichtete die Patientin über eine zunehmende Verschlechterung der Stimmungslage bei ausgeprägter negativer Befindlichkeit, eine deutliche Reduktion des Antriebs mit Morgenpessimismus, Anhedonie, also auch über ein herabgesetztes Aufmerksamkeits- und Konzentrationsvermögen innerhalb der letzten Wochen bis Monate. Es würden Gedanken des Lebensüberdrußes bestehen, jedoch keine konkreten Suizidgedanken oder -pläne. Zusätzlich litt die Patientin im Rahmen einer Polyneuropathie bereits seit Jahren an diffusen Schmerzen im Bereich der oberen und unteren Extremitäten. Die Patientin war zum Zeitpunkt der Aufnahme mit Tranylcypromin 40 mg, Lorazepam 2,5 mg, Prothipendyl 120 mg und Rivastigmin TTS 9,5 mg/24 h psychopharmakologisch eingestellt. Bei der letzten stationären Aufnahme wurde bei der Patientin im Zuge einer ausführlichen Diagnostik eine Alzheimer-Demenz im Frühstadium diagnostiziert.

Verlauf, Diagnostik und Therapie

Zu Beginn der stationären Aufnahme erfolgte eine anxiolytische und schlafanstoßende Therapie mit Lorazepam in einer maximalen Dosierung von 3,75 mg. Da es innerhalb der ersten Tage an der Station zu ausgeprägten Ein- und Durchschlaf-

störungen gekommen war, wurde die Schlafmedikation mit Prothipendyl von anfangs 120 mg auf 160 mg gesteigert, sowie zusätzlich mit Zolpidem 20 mg augmentiert. Weiters wurde wegen chronischen Schmerzen im Rahmen einer Polyneuropathie und als anxiolytische Augmentationstherapie mit einer Etablierung von Pregabalin 150 mg [13, 14] unter Beibehaltung der antidepressiven Einstellung auf Tranylcypromin 40 mg begonnen. Aufgrund von Schwindel und fehlender Wirksamkeit wurde die psychopharmakologische Einstellung mit Pregabalin nach einigen Tagen abgebrochen. Es erfolgte nunmehr eine langsame Dosissteigerung von Tranylcypromin auf 60 mg, wobei es auch unter dieser erhöhten Dosierung zu keinem adäquaten antidepressiven Effekt kam.

Unter dem Aspekt der eingeschränkten Kombinierbarkeit von Tranylcypromin, einem irreversiblen MAO-Hemmer, mit Antidepressiva anderer Wirkklassen wurde eine langsame Umstellung von dem irreversiblen MAO-Hemmer Tranylcypromin auf den reversiblen MAO-Hemmer Moclobemid durchgeführt, ein Vorgehen, das auch in der Literatur für die Gruppe der SSRIs [15] beschrieben wird. Nach Aufdosierung von Moclobemid in einen Zielbereich von 900 mg wurde wegen nur eingeschränkten Therapieansprechens Clomipramin 25 mg intravenös als Kurzinfusion in 250 ml NaCl 0,9 % verabreicht. Unter dieser Therapie kam es zum Auftreten von vermehrtem Schwitzen und Verdauungsbeschwerden (Abdominalschmerzen), weswegen von einer weiteren intravenösen Gabe abgesehen und aufgrund der ausgeprägten depressiven Symptome die intravenöse Gabe von Clomipramin in einem zeitlichen Abstand von 5 Tagen durch die orale Gabe von Duloxetin 30 mg ersetzt wurde.

Unter der Kombinationstherapie von Moclobemid 900 mg und Duloxetin 30 mg kam es in weiterer Folge zu einer deutlichen Verschlechterung des psychopathologischen Status und des Allgemeinzustandes. Die Patientin zeigte Tremor, Ataxie, Rigidität und einen erhöhten Muskeltonus am ganzen Körper, primär an den unteren Extremitäten akzentuiert, sowie eine hypertensive Entgleisung bis zu einem maximalen Blutdruck von 185/115 mmHg und einer Herzfrequenz von 90/Min. und vermehrtem Schwitzen. Allerdings kam es bei der Patientin zu keinem Auftreten einer erhöhten Temperatur oder zu unspezifischen Abdominalsymptomen. Psychopathologisch war die Patientin bewusstseinsgetrübt, örtlich, zeitlich und situativ desorientiert sowie agitiert und ängstlich. Weiters zeigte die Patientin Wortfindungsschwierigkeiten und der Ductus war inkohärent, jedoch kam es weder zu einer Hyperaktivität noch zu Halluzinationen jeglicher Art. In Zusammenschau der erhobenen Befunde (unauffälliges CCT, unauffälliges Cor/Pulmo, keine Auslenkung der Infektparameter) und nach Ausschluss der wesentlichen Differenzialdiagnosen wie einer anticholinergen Intoxikation, einer malignen Hyperthermie und einem malignen Neuroleptika-Syndrom war hier die Diagnose eines Serotonin-Syndroms hinsichtlich der zu diesem Zeitpunkt verabreichten Medikation als am Wahrscheinlichsten anzusehen. Eine Unterbringung nach dem Unterbringungs-gesetz war trotz des deliranten Zustandsbildes und der ausgeprägten kognitiven, neurologischen und somatischen Symptome aufgrund fehlender Selbst- oder Fremdgefährdung nicht erforderlich. Nach abruptem Absetzen von Moclobemid und Duloxetin und engmaschigem kardio-respiratorischem Moni-

toring kam es innerhalb von wenigen Tagen mit Flüssigkeitssubstitution von 1500 ml/Tag für 2 Tage und Einsatz eines Betablockers (Inderal 10–20 mg/Tag) für 2 Tage zu einer raschen Stabilisierung des Allgemeinzustandes der Patientin. Nachdem die Patientin psychopathologisch bewusstseinsklar, in allen Qualitäten orientiert und im Ductus kohärent und zum Ziel führend war, erfolgte ein vorsichtiger Therapiebeginn einer antidepressiven Medikation mit Amitriptylin 25 mg abends. Unter Lithiumaugmentation bis 225 mg kam es in weiterer Folge zu einer deutlichen Verbesserung sowohl der Stimmung als auch des Antriebs. Die Patientin konnte schließlich mit einer Aufenthaltsdauer von 112 Tagen, nach vollständigem Abklingen des Serotonin-Syndroms und in deutlich gebessertem Zustand mit einer Entlassungsmedikation von Amitriptylin 25 mg, Lithium 225 mg, Zolpidem 20 mg, Lorazepam 7,5 mg und Rivastigmin TTS 4,5 mg/24 h aus dem stationären Setting entlassen werden.

■ Zusammenfassung

Das Serotonin-Syndrom stellt einen in unterschiedlicher Ausprägung relativ häufig vorkommenden Symptomkomplex dar, bestehend aus psychisch-kognitiven, neuromuskulären und autonom-somatischen Störungen in unterschiedlicher Ausprägung. Es tritt meist infolge einer Arzneimittelinteraktion von verschiedenen serotonin erhöhenden Pharmaka auf, wie dies in dem hier dargestellten Fallbericht unter der Kombinations-therapie von Moclobemid, einem reversiblen MAO-Hemmer, und Duloxetine, einem selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, beschrieben wurde. Die Kombination von SSRIs und dem irreversiblen MAO-Hemmer Moclobemid wurde in der Literatur beschrieben [16] und bei genauer Überwachung als komplikationslos angesehen. Nachdem die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung mit der Gabe von Duloxetine 30 mg als geringer als unter einer Standarddosierung von SSRIs einzuschätzen ist, wurde der Versuch einer Kombination von Duloxetine und Moclobemid versucht, was sich jedoch als ungünstig erwiesen hat. Es sollte daher die Indikation für die gleichzeitige Gabe von Moclobemid und Duloxetine eng gestellt und auch der unmittelbare *switch* von Moclobemid zu Duloxetine sorgfältig überwacht werden [16], da dies aufgrund unserer Erfahrung mit einem Serotonin-Syndrom in Verbindung gebracht werden kann und die Folgen für die Patienten fatal sein können [1, 17, 18]. Ein Serotonin-Syndrom kann sich klinisch in einer milden bis potenziell letalen Form manifestieren und verlangt umgehendes therapeutisches Handeln.

■ Factbox: Serotonin-Syndrom (SS)

- Im Rahmen eines SS kann es zu einem lebensbedrohlichen Zustandsbild aufgrund einer erhöhten Anhäufung des Neurotransmitters Serotonin im ZNS kommen.
- Das SS ist meist die Folge einer Arzneimittelinteraktion zwischen mehreren serotonin erhöhenden Pharmaka, insbesondere wenn MAO-Hemmer mit anderen pro-serotonergen (Psycho-) Pharmaka kombiniert werden.

- Verantwortliche Pharmaka: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Antiepileptika, Analgetika, opioidhaltige Hustenmittel, Antiemetika, Antimigränemedikation, Antibiotika, missbräuchlich verwendete Substanzen, Stimmungsstabilisatoren und diätetische Mittel.
- Symptomtrias: psychisch-kognitive, neuromuskuläre und autonome Störungen.
- Die Ausprägung des SS kann zwischen mild und potenziell letal sein, der Verlauf kann subakut bis akut verlaufen (innerhalb von Stunden bis wenige Tage) und es verlangt nach einer schnellen medizinischen Intervention.
- Das SS ist eine klinisch-anamnestische Diagnose.
- Therapeutisch müssen umgehend jegliche serotonin erhöhende Pharmaka abgesetzt, supportive Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr und kardiovaskuläre Überwachung eingeleitet und Tranquilizer, Blutdrucksenker sowie bei schweren Verlaufsformen Serotoninantagonisten verabreicht werden.

Literatur:

- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112–20.
- Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, et al. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24: 310–8.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 533–54.
- Melke J, Westberg L, Nilsson S, et al. A polymorphism in the serotonin receptor 3A (HTR3A) gene and its association with harm avoidance in women. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1017–23.
- Saulin A, Savli M, Lanzemberger R. Serotonin and molecular neuroimaging in humans using PET. *Amino Acids* 2012; 42: 2039–57.
- Savli M, Bauer A, Mitterhauser M, et al. Normative database of the serotonergic system in healthy subjects using multi-tracer PET. *Neuroimage* 2012; 63: 447–59.
- Varnas K, Halldin C, Hall H. Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Hum Brain Mapp* 2004; 22: 246–60.
- Lundberg J, Odano I, Olsson H, et al. Quantification of 11C-MADAM binding to the serotonin transporter in the human brain. *J Nucl Med* 2005; 46: 1505–15.
- Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705–13.
- Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 871–4.
- Sporer KA. The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management. *Drug Saf* 1995; 13: 94–104.
- Kasper S, Bach M, Hausmann A, et al. Therapieresistente Depression. Klinik und Behandlungsoptionen. Konsensus-Statement – State of the art 2011. *Clinicum neurology Sonderausgabe November 2011*.
- Kasper S, Brasser M, Schweizer E, et al. How well do randomized controlled trial data generalize to 'real-world' clinical practice settings? A comparison of two generalized anxiety disorder studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 125–32.
- Kasper S, Iglesias-Garcia C, Schweizer E, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 685–95.
- Joffe RT, Bakish D. Combined SSRI-moclobemide treatment of psychiatric illness. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 24–5.
- Jimenez-Genchi A. Immediate switching from moclobemide to duloxetine may induce serotonin syndrome. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1821–2.
- Isbister GK, Hackett LP, Dawson AH, et al. Moclobemide poisoning: toxicokinetics and occurrence of serotonin toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 441–50.
- Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1046–51.

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

Make the first switch count... with GILENYA®

 **Starke Wirkung^{1,2}**

 **Gute Verträglichkeit und Sicherheit^{1,2}**

 **Brain Volume Loss signifikant reduziert³**



WIRKUNG IM FOKUS

Gemeinsam für ein besseres Leben mit MS.

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 6353

References:

1. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362:402-415.
2. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362:387-401.
3. Cohen et al. *AAN* 2013, S51.006.

Erhaltungs-Elektrokonvulsionstherapie

P. Baldinger, A. Naderi-Heiden, H. Preiß, R. Lanzenberger, S. Kasper, R. Frey

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Die Elektrokonvulsionstherapie (Elektrokrampftherapie, EKT) hat sich als nichtpharmakologische Therapiemethode bei psychopharmakaresistenter Depression mit deutlicher klinischer Besserung in 40–70 % der Fälle bewährt [1–3]. Weiters hat die EKT einen hohen Stellenwert in der Therapie der wahnhaften Manie sowie bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises, insbesondere der katatonen und schizoaffectiven Psychose mit ähnlichen Ansprechraten [4]. Bei der EKT wird beim Patienten in Allgemeinanästhesie und Muskelrelaxierung mittels eines elektrischen Stimulus (maximal 8 Sekunden Stimulationsdauer) ein generalisierter epileptischer Anfall ausgelöst, der 20–90 Sekunden dauern sollte und mittels Elektroenzephalogramm (EEG) dokumentiert wird (Abb. 1) [5].

Eine so genannte akute EKT (A-EKT) besteht aus einer Serie von zumeist 6–12 Einzelbehandlungen in einer Frequenz von 3 Behandlungen pro Woche (praktikabel an Montagen, Mittwochen und Freitagen) während eines stationären psychiatrischen Aufenthaltes. Der Behandlungsmodus sieht in den meisten Zentren eine unilaterale Stimulationsform (Elektrodenplatzierungen rechts frontotemporal und rechts hochparietal) vor. Zwischen der 6. und 9. EKT sollte bei ungenügendem Ansprechen auf eine bilaterale Behandlung übergegangen werden, weil die bifrontotemporale Elektrodenplatzierung bessere Behandlungsergebnisse erbringt [6, 7]. Die EKT ist – wenn internistische und anästhesiologische Risiken aus-

reichend berücksichtigt werden – eine gut verträgliche Therapie. Unmittelbare Risiken der EKT entsprechen im Wesentlichen jenen einer wiederholten Kurznarkose. Zusätzlich kann es im Behandlungszeitraum kurzfristig zu intra- und postiktaler arterieller Hypertonie mit kardialen Komplikationen oder postiktaler Verwirrung kommen. Auch transiente Kopfschmerzen sind an EKT-Tagen nicht selten. Unter laufender Therapie mit A-EKT kommt es bei bis zu 50 % der Patienten im Laufe der Behandlungsserie zu kumulativen antero- und (seltener) retrograden mnестischen Störungen, deren Inzidenz und Intensität bei bilateraler Applikation höher ist. Diese Gedächtnisstörungen bilden sich in der Regel innerhalb von 2–6 Monaten nach Ende der A-EKT-Serie vollständig zurück [6, 7]. Die EKT-verursachten Gedächtnisstörungen sind jedoch schwer einzuschätzen, weil das kognitive Leistungsvermögen zum Ausgangszeitpunkt (Baseline) krankheitsbedingt in der Regel deutlich eingeschränkt und schwer zu testen ist.

Selbst bei Personen mit einem ausgezeichneten Ansprechen auf A-EKT (Remissionsrate im Falle vorausgehender Psychopharmakaresistenz 30–40 %) wird häufig im Anschluss an die EKT-induzierte Besserung doch neuerlich auf eine psychopharmakologische Erhaltungstherapie zurückgegriffen, obwohl in dieser Indikation für keine Substanz ein Wirknachweis erbracht worden ist [8]. Die affektive Störung ist mit einer hohen Rezidivrate verbunden und für EKT-Patienten zeigten Daten, dass ca. 50 % nach erfolgreicher EKT-Behandlung neuerlich eine depressive Episode entwickeln [9]. Daher ist eine optimierte Erhaltungstherapie zur Prävention neuerlicher Episoden nach EKT essenziell.

In diesem Zusammenhang sollte die Fortführung der EKT als Erhaltungstherapie hervorgehoben werden, wobei hier zu erwähnen ist, dass die Studienlage zu diesem Thema in erster Linie auf retrospektiv erhobenen Daten beruht. Die Erhaltung-EKT (E-EKT) ist definiert als die Fortführung einer erfolgreichen EKT-Behandlung bei remittierten oder zumindest auf zufriedenstellendem Niveau stabilisierten Patienten, um das Wiederauftreten neuerlicher schwerer Krankheitsepisoden zu verhindern bzw. um den psychischen Zustand eines Patienten langfristig zu stabilisieren [9]. Nach Beendigung der A-EKT wird die E-EKT in den ersten beiden Monaten alle 2–3 Wochen durchgeführt, danach über längere Zeit 1× monatlich. Im Englischen wird zwischen *continuation electroconvulsive therapy* und *maintenance electroconvulsive therapy* unterschieden, wobei sich erstere auf die ersten 6 Monaten nach erfolgreicher Durchführung einer Akut-EKT-Serie bezieht [9]. Trotz positiver Studien in den vergangenen Jahren wird die E-EKT angesichts des speziellen Aufwandes nach wie vor mit großer Zurückhaltung eingesetzt, was unter anderem durch den Mangel an prospektiven und insbesondere kontrollierten randomisierten Studien (E-EKT versus pharmakologische Therapie) zu erklären ist [10].

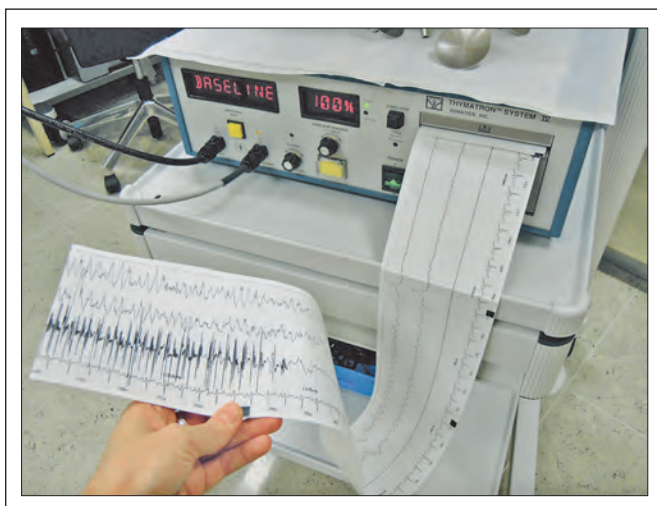


Abbildung 1: Thymatron®-System-IV-Elektrokonvulsionstherapiegerät (Somatics, LLC., Lake Bluff, Illinois, USA) während der Ableitung eines stimulusinduzierten, generalisierten epileptischen Anfalls. Die oberen beiden Ableitungen entsprechen den frontoparen Ableitungen des Elektroenzephalogramms (EEG, beidseits) und zeigen anfallskorrelierte *polyspikes* und *Spike-wave-Komplexe*, die schließlich abrupt von einer EEG-Abflachung, der so genannten postiktalen Suppression, abgelöst werden. Die dritte Ableitung ist das Elektromyogramm (EMG), welches unter einer Blutsperrre (mittels aufgepumpter Blutdruckmanschette) das tonische und klonische Krampfgeschehen am Unterarm dokumentiert (ansonsten ist der gesamte Körper im anästhesiologischen Vorgang relaxiert worden). Die vierte Ableitung ist das Elektrokardiogramm und zeigt die Sinustachykardie während des Anfalls.

In einer retrospektiven Studie von Gagné et al. konnte gezeigt werden, dass der Behandlungserfolg bei chronisch depressiven Patienten (unipolare und bipolare Depression), die regelmäßig E-EKT erhielten, im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich psychopharmakologischer Therapie signifikant größer (Rückfallsfreiheit 93 versus 52 % innerhalb von 2 Jahren) und der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidives doppelt so lange ist [11]. In einer Studie von Gupta et al. konnte retrospektiv erfasst werden, dass die Hospitalisierungsdauer von rezidivierend depressiven Patienten durch Anwendung der E-EKT deutlich (um ca. 50 %) gesenkt wird [12]. Positive Ergebnisse wurden prospektiv für Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung beschrieben. Durch Anwendung der E-EKT kam es bei 14 Patienten im Mittel zu einer Verkürzung der Krankheitsdauer von 304 auf 24 Tage pro Jahr [13]. In einer kontrollierten randomisierten Studie von Navarro et al. (n = 33) konnte gezeigt werden, dass das Therapieergebnis für Patienten mit E-EKT plus medikamentöser Therapie mit Nortriptylin im Verlauf von 2 Jahren signifikant besser als bei Patienten mit ausschließlich antidepressiver Therapie mit Nortriptylin ist [14].

Rezente Übersichtsartikel zum Thema E-EKT weisen einheitlich darauf hin, dass Patienten mit unterschiedlichen psychiatrischen Grunderkrankungen von einer Fortführung der Therapie nach erfolgreicher Absolvierung einer Akut-EKT-Serie profitieren [9, 15–17]. Weiters ist in diesem Zusammenhang auch der damit verbundene ökonomische Aspekt der Anwendung der E-EKT erheblich, da diese mit einer Verkürzung der Krankenhausaufenthalte verbunden ist. Im Folgenden werden charakteristische Krankheitsverläufe von 2 Patientinnen präsentiert, die nach wie vor in psychiatrischer Behandlung an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien stehen.

■ Fallpräsentationen

Patientin A mit der Diagnose einer schizoaffectiven Störung (ICD-10: F25)

Patientin A wurde nach mehrjähriger psychischer Erkrankung an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie (UKPP) der Medizinischen Universität Wien erstmals 1998 im Alter von 32 Jahren stationär aufgenommen. Zum damaligen Zeitpunkt bestand eine psychotische Symptomatik mit Verfolgungs- und bizarrem Beziehungswahn. Weiters bestand auch eine ausgeprägte affektive Komponente im Sinne einer depressiven Symptomatik mit gedrückter Stimmung, Antriebslosigkeit und Insomnie. Es wurde die Diagnose einer schizoaffectiven Störung, gegenwärtig depressive Episode (ICD-10: F25.1), dokumentiert und die Patientin wurde psychopharmakologisch behandelt. Bis zu diesem Zeitpunkt war Frau A wiederholt stationär aufgenommen worden, teilweise auch in manisch-psychotischen Zuständen. Die ausgeprägte wahnhaftes Symptomatik der Patientin führte dazu, dass sie oftmals von der Polizei auf psychiatrischen Abteilungen eingeliefert wurde, da die realitätsfernen Beziehungsideen und eingeschränkte Kritikfähigkeit zu Fremdgefährdungen führten. Aufgrund mehrerer frustrierender Therapieversuche in der Vorgeschichte, Beschränkungen im Rahmen des Unterbringungsgesetzes (UbG), Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen (beispielsweise akutes Nierenversagen unter Lithium) und häufigen Rezidiven wurde

bei Frau A im Zeitraum von August bis Oktober 1999 die erste Akut-EKT-Serie durchgeführt. Bei gutem Ansprechen wurden im Verlauf der nächsten 2 Jahre 4 weitere akute Serien im Rahmen des UbG mit Genehmigung der „Besonderen Heilbehandlung“ durchgeführt (bilateral, 70 % der Maximalladung), wobei es zwischenzeitlich jeweils zu neuerlichen psychotischen Episoden gekommen war. Aus diesem Grund wurde die Indikation zur weiterführenden E-EKT gestellt und im September 2001 führten wir die erste Behandlung durch. Von 1998 bis zu diesem Zeitpunkt war Patientin A aufgrund ihrer psychischen Erkrankung insgesamt 852 Tage stationär aufgenommen. In Kombination mit 600 mg/d Clozapin erhielt die Patientin in den darauffolgenden 13 Jahren bis zum heutigen Zeitpunkt jeweils freiwillig im stabilen Zustand insgesamt 149 Erhaltung-EKTs (bilateral, großteils mit der Maximalladung von 504 Millicoulomb), unterbrochen von nur einer einzigen wesentlichen Verschlechterung der depressiven Symptomatik (mit Suizidversuch durch Intoxikation) mit einer einmaligen Akutserie 2004. Seit damals wird auch 400 mg/d Lamotrigin als Stimmungsstabilisierer verschrieben; am Vorabend und am Morgen der E-EKT werden die Dosierungen jeweils ausgesetzt, um die E-EKT durch den antikonvulsiven Effekt nicht zu mitigieren. Seit 2006 hat Patientin A zur weiteren Stimmungsstabilisierung zusätzlich ein Risperidon-Depot 100 mg in 14-tägigen Abständen erhalten, da Denkstörungen und paranoiden Reaktionsbereitschaft mit entsprechenden sozialen Ängsten zur Isolation geführt hatten. Durch die Erhaltung-EKT konnte bei der Patientin, die initial einen sehr schweren, florid psychotischen Krankheitsverlauf mit wiederholten Aufnahmen (überwiegend unter Unterbringungsbedingungen) zeigte, eine langfristige Stabilisierung des psychopathologischen Zustandsbildes und eine vorbildliche Adhärenz erzielt werden.

In den vergangenen Monaten 2013/2014 präsentierte sich die Patientin in einem ausgeglichenen oder hypomanen, jedoch durchwegs kooperationsbereiten Zustandsbild ohne psychotische Symptome. Halluzinationen und bizarre Wahninhalte sind im Zuge der mittlerweile 13-jährigen E-EKT nicht mehr aufgetreten. Noch heute erinnert sich die Patientin lächelnd, kopfschüttelnd, dass sie vor 15 Jahren konsequent einen Mitarbeiter des Spitals als jenen Schauspieler verkannt hat, der in ihren Beziehungswahn involviert war. Die vielen E-EKTs haben keine Störung des Alt- oder Neu-Gedächtnisses mit sich gebracht (regelmäßige kognitive Testung). Patientin A lebt voll orientiert, selbständig und trägt ein Maximum zu der regelmäßigen Durchführung der E-EKT und den Risperidon-Depot-Injektionen (2-wöchentlich, 100 mg), beides an unserer Klinik, bei. Für das Vertrauen sind natürlich die vielen empathischen wie strukturierenden Gespräche des gesamten Personals entscheidend, die professionelle Rücksicht auf die weit-schweifigen, vom Wunsch nach Zuwendung getragenen Gedankengänge der Patientin nehmen. Für die E-EKT im stationären Setting werden Patienten üblicherweise 1× monatlich für 2–3 Tage aufgenommen. Frau A erhält ihre E-EKT jede vierte bis fünfte Woche und es werden ihr jeweils 3–5 stationäre Aufnahmetage zugestanden.

Seit Beginn der E-EKT 2001 war Frau A bis 2014 insgesamt 883 Tage an der UKPP stationär aufgenommen; das bedeutet, dass die Patientin unter E-EKT zirka genauso viele Tage aufgenommen war wie vor Beginn der E-EKT (852 Tage). Aller-

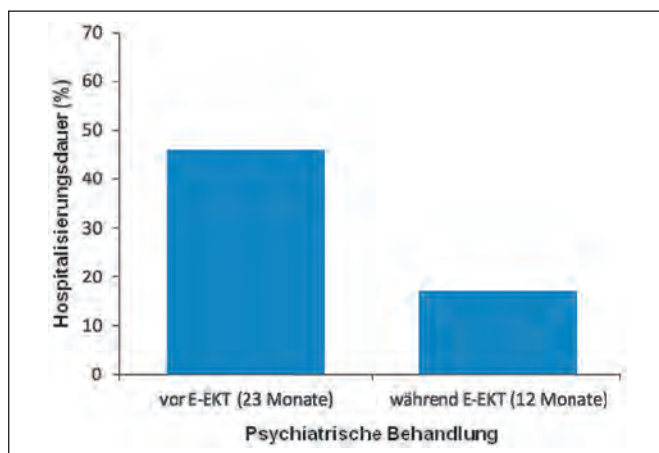


Abbildung 2: Hospitalisierungsdauer (Tage) in Relation zum Beobachtungszeitraum (Tage) ausgedrückt in Prozent. Die linke Säule beschreibt dieses Verhältnis vor Beginn der Erhaltungs-Elektrokrampftherapie (E-EKT): innerhalb von 679 Tagen (12/2010–11/2012) war Patientin B an der psychiatrischen Abteilung 360 Tage stationär aufgenommen (45 %). Die rechte Säule stellt dieses Verhältnis für die Zeit während der in etwa monatlich durchgeführten E-EKT dar: Innerhalb von 359 Tagen (11/2012–11/2013) war Patientin B 62 Tage aufgenommen (17 %).

dings umfasst der Zeitraum vor Erhaltungs-EKT nur 3 Jahre und jener unter laufender Therapie bislang 13 Jahre.

Patientin B mit der Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10: F32.2)

Die erste stationäre Aufnahme von Frau B an der UKPP erfolgte im November 2005 im 64. Lebensjahr aufgrund einer schweren depressiven Episode (ICD-10: F32.2). Es erfolgte eine medikamentöse Einstellung auf Antidepressiva und die Patientin konnte damit nach 29 Tagen in einem remittierten Zustand entlassen werden. Bis zum Jahr 2010 blieb Patientin B stabil unter der medikamentösen Therapie und es erfolgten keine stationären Aufnahmen. Im Dezember 2010 kam es bei Frau B zu einer neuerlichen depressiven Episode ohne psychotische Merkmale (ICD-10: F33.2) und in weiterer Folge zu mehreren Rückfällen, langen Phasen der Hospitalisierung und zahlreichen medikamentösen Umstellungen inklusive Augmentationsversuchen mit Lithium und Antipsychotika sowohl in der genannten, als auch an einer anderen psychiatrischen Abteilung in Wien. Im Juni 2012 wurde erstmals die Indikation zur EKT bei therapieresistenter schwergradiger Depression gestellt und eine A-EKT-Serie (insgesamt 9 Behandlungen, unilateral, Maximalladung 100 % unilateral) durchgeführt, auf welche die Patientin, die sich vorher zuhause substuporös und submutistisch nicht mehr selbständig versorgen konnte, mit Remission (HAMD-Score < 7) ansprach. Aufgrund eines baldigen schwergradigen Rezidives wurde bei Patientin B im Oktober 2012 eine weitere A-EKT-Serie (7 Behandlungen, unilateral, Maximalladung 100 %) erfolgreich durchgeführt.

Bis zu diesem Zeitpunkt war Frau B aufgrund ihrer psychiatrischen Erkrankung in einem Zeitraum von 7 Jahren (11/2005–11/2012) insgesamt 389 Tage stationär aufgenommen. Hervorzuheben ist hier jedoch, dass sie allein 360 Tage im Zeitraum von 12/2010–11/2012 stationär aufgenommen war, d. h. knapp ein Jahr im Zeitraum von 23 Monaten (Abb. 2). Zusätzlich zur weiterführenden medikamentösen Therapie wurde Patientin B ab November 2012 in 4-wöchentlichen Abständen zur E-EKT stationär aufgenommen. Eine Erweiterung der Abstände (8 Wochen) führte bei der Patientin kurzfristig zu Rückfällen,

weshalb letztlich der Abstand von 4 Wochen über ein Jahr konstant beibehalten und so eine Stabilisierung des psychiatrischen Zustandes von Frau B erzielt werden konnte. Die Hospitalisierungsdauer innerhalb eines Jahres (11/2012–11/2013) betrug insgesamt 62 Tage (Abb. 2), wobei die Frequenz der E-EKT wechselte und notwendige internistisch-kardiologische Untersuchungen Zeit erforderten.

Aufgrund der arteriellen Hypertonie mit kaum beherrschbaren, EKT-assoziierten hypertonen Krisen, ventrikulären Extrasystolen, einer Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz und des dadurch gegebenen erhöhten Allgemeinanästhesierisikos musste ab Dezember 2013 von weiteren EKT-Behandlungen abgesehen werden. Erwartungsgemäß kam es bei der Patientin zu einem neuerlichen Rezidiv, worauf erst nach mehreren medikamentösen Umstellungen ein annehmbares Therapieansprechen mit den Medikamenten Venlafaxin 300 mg, Mirtazapin 90 mg, Bupropion XR 150 mg und Aripiprazol 5 mg erzielt werden konnte. Zu diesem Zwecke war Patientin B zuletzt im Zeitraum von 12/2013–02/2014 56 Tage lang stationär aufgenommen. Derzeit erfolgen engmaschige Kontrollen beim niedergelassenen Facharzt, um ein Rezidiv möglichst frühzeitig erkennen zu können.

■ Diskussion

Die beschriebenen Krankheitsverläufe der beiden Patientinnen vor und nach Etablierung der E-EKT zeigen die prophylaktische Wirksamkeit in 2 psychiatrischen Indikationen. Naturgemäß wurden aus den 9 laufend mittels E-EKT behandelten Patienten an der UKPP 2 spezielle Fälle ausgewählt, die den Nutzen der E-EKT beleuchten, aber auch andere Einflussgrößen ansprechen, wie etwa Adhärenz oder Risiko. Die Erfahrung mit unserer schizoaffektiven Patientin (Frau A), die bezüglich produktiv-psychotischer und auch affektiver Symptomatik seit 13 Jahren von E-EKT profitiert, ist bereichernd. Es ist aber zu berücksichtigen, dass im Zuge der Besserung und des gewonnenen Kooperationsvermögens seit Jahren auch die Verordnung von Clozapin, Risperidon Depot und Lamotrigin erfolgen kann. Die Kombination von E-EKT und Psychopharmaka wird auch in der Fachliteratur für sinnvoll erachtet [14]. Bei Frau B, die unter rezidivierenden schweren Depressionen leidet, kann die E-EKT wegen der Herzerkrankung aus anästhesiologischer wie internistischer Sicht leider nicht mehr monatlich riskiert werden.

Die aktuelle Studienlage weist darauf hin, dass die E-EKT die geeignete Therapie zur langfristigen Behandlung rezidivierender depressiver sowie psychotischer Störungen ist, falls A-EKT gute Ergebnisse erzielen konnte [16]. Zur Validierung und Optimierung der E-EKT (Behandlungsmodalitäten, Begleittherapie) sollten zukünftig noch weitere prospektive Studien zu diesem Thema durchgeführt werden. Natürlich sind diese longitudinalen Untersuchungen wegen der interindividuellen Variabilität und der daraus folgenden statistischen Unsicherheiten schwierig. Aufwendige, kontrollierte randomisierte Studien sind förderungswürdig, eventuell auch unter Heranziehung von biologischen Markern, wie neurotrophen Wachstumsfaktoren (eine Studie läuft derzeit hierorts) oder die Messung der Dichte von spezifischen zerebralen Rezeptoren im Neuroimaging-Bereich [18, 19]. Das Wissen um Prädiktoren

für gutes Ansprechen oder auch schlechte Tolerabilität wäre sehr wertvoll. Ein Augenmerk sollte auch auf die Erfassung negativer Spätfolgen der E-EKT gelegt werden.

In diesem Zusammenhang könnten in weiterer Folge andere biologische Therapiemethoden, wie die transkranielle Magnetstimulation (keine Narkose erforderlich, Stimulation ohne das Auslösen eines epileptischen Anfalls, aber geringere Effektstärke) oder tiefe Hirnstimulation (nach der Implantation ist eine langfristige Nutzung ebenso wie ein Abschalten der Stimulationen möglich), an Bedeutung gewinnen [17]. Die genannten Techniken sind jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht standardisiert und daher scheint die Elektrokonvulsionstherapie aktuell nach wie vor die bedeutendste nichtpharmakologische Therapie bei psychiatrischen Erkrankungen zu sein [20, 21].

Literatur:

1. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 425–34.
2. Conca A, Hinterhuber H, Praprotnik M, et al. Die Elektrokrampftherapie: Theorie und Praxis. Offizielles EKT-Konsensuspapier der ÖGPP. Neuropsychiatrie 2004; 18: 1–17.
3. Kasper S, Bach M, Hausmann A, et al. Therapieresistente Depression. Klinik und Behandlungsoptionen. Konsensus-Statement – State of the art 2011. ClinCum neuropsychy. Sonderausgabe November 2011.
4. Abraham KR, Kulhara P. The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of schizophrenia. A comparative study. Br J Psychiatry 1987; 151: 152–5.
5. Baghai T, Frey R, Kasper S, et al. Elektrokonvulsionstherapie – Klinische und wissenschaftliche Aspekte. Springer, Wien-New York, 2004.
6. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. N Engl J Med 1993; 328: 839–46.
7. Frey R, Schreiner D, Heiden A, et al. [Use of electroconvulsive therapy in psychiatry]. Nervenarzt 2001; 72: 661–76.
8. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. J Clin Psychopharmacol 1990; 10: 96–104.
9. Rabheru K. Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: examining the evidence for who, what, when, and how? J ECT 2012; 28: 39–47.
10. Sartorius A, Henn FA. Treating depressive disorders with continuation electroconvulsive therapy. Nervenarzt 2005; 76: 1363–9.
11. Gagné GG Jr, Furman MJ, Carpenter LL, et al. Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. Am J Psychiatry 2000; 157: 1960–5.
12. Gupta S, Tobiansky R, Bassett P, et al. Efficacy of maintenance electroconvulsive therapy in recurrent depression: a naturalistic study. J ECT 2008; 24: 191–4.
13. Minnai GP, Salis PG, Oppo R, et al. Effectiveness of maintenance electroconvulsive therapy in rapid-cycling bipolar disorder. J ECT 2011; 27: 123–6.
14. Navarro V, Gasto C, Torres X, et al. Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16: 498–505.
15. van Schaik AM, Comijs HC, Sonnenberg CM, et al. Efficacy and safety of continuation and maintenance electroconvulsive therapy in depressed elderly patients: a systematic review. Am J Geriatr Psychiatry 2012; 20: 5–17.
16. Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. 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.
17. Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H. WFSBP guidelines on brain stimulation treatments in psychiatry. World J Biol Psychiatry 2010; 11: 2–18.
18. Lanzemberger R, Baldinger P, Hahn A, et al. Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. Mol Psychiatry 2013; 18: 93–100.
19. Baldinger P, Lotan A, Frey R, et al. Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. J ECT 2014; 30: 116–21.
20. Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. Reply to the letter to the editor by George et al. World J Biol Psychiatry 2014; 15: 169–70.
21. George MS, Schlaepfer T, Padberg F, et al. Brain stimulation treatments for depression. World J Biol Psychiatry 2014; 15: 167–8.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Richard Frey
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: richard.frey@meduniwien.ac.at

Eliquis®

Apixaban



Rückerstattet
(RE1)

zur Schlaganfallprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern¹

Interesse an einem
Eliquis Gespräch?

www.pfizer.at/Tele-Detailing



Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8, der Fachinformation.

1) Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten; Eliquis® 5 mg Filmtabletten
Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC Code: B01AF02 **Qualitative und quantitative Zusammensetzung** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose Natrium, Natriumdoodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III) hydroxid ox. x H₂O (E172); Eliquis® 5 mg Filmtabletten: Eisen(III) ox. (E172)
Anwendungsgebiet Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis® 2,5 mg und Eliquis® 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Anfall) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II).
Gegenanzeigen • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. • akute, klinisch relevante Blutung. • Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. • Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst 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 Antikoagulantien z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Apixaban oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **Pharmazeutischer Unternehmer** Bristol Myers Squibb/Pfizer EEL, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 3DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 09/2013 Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.
ELI-020-14/1/11.03.2014; 432AT14P00979-02, 03/2014



Bristol-Myers Squibb



www.eliquis.at

Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!

PDFs mit
eingebetteten
Videosequenzen

– Unsere e-Journals stehen als **PDF-Datei** (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen **e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPads** funktionsfähig.

– **Achtung:** Nach der Registrierung erhalten Sie eine E-Mail mit der Bitte, Ihre Mailadresse zu bestätigen und diese für das Gratis-Abo freizuschalten. Die Bestätigung ist notwendig um sicherzustellen, dass niemand gegen seinen Willen E-Mails erhält („**Double-Opt-In**“).

– Ihre **Daten** werden von uns vertraulich behandelt und **nicht an Dritte** weitergegeben. Sie dienen nur zum Zweck der Zusendung der PDF-Dateien der gewählten Journale sowie Hinweisen bezüglich Erweiterungen und Modifizierungen unseres Angebots.

Um die funktionelle Verbundenheit von Gehirnen abbilden zu können, kann die DTI-Information für sogenannte Fiber Tracking (FT) herangezogen werden. Richtung des größten Eigenvektors gibt hierbei die Diffusionsrichtung vor, welche somit die Richtung der Bahn der Hauptdiffusion gefunden werden.

Viele methodische Arbeiten zu diesem Thema wurden veröffentlicht (z. B. [19–21]), die meisten fokussieren auf den quantitativen Aspekt der Visualisierung der Faser-Trakte. Andere Arbeiten legen den Schwerpunkt auf die Konnektivität der weißen Substanz [22, 23] (Beispiele siehe Abbildung 1). Neuere Arbeiten beschäftigen sich mit der quantitativen Analyse der Gerichtetheit entlang der Trakte im Sinne einer probabilistischen Fiber Tracking [20], alternativ „Tractwise Fractional Anisotropy Statistics“ (TFAS) [24].

Ergebnisse

In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele von Anwendungen dieser Verfahren zur Untersuchung von Altersprozessen des Gehirns, aber auch insbesondere bei der Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen, welche in der Konventionellen MRI oft geringe oder gar keine Unterschiede aufweisen. Der Gehirnvolumenvergleich von Patientengruppen mit einer basierten statistischen Analyse ermöglicht hier die Identifizierung subtiler volumetrischer bzw. morphologischer Veränderungen. Aufgrund der Vielzahl publizierter Studien und in der Folge eine exemplarische Übersicht der Arbeiten und deren Inhalte erfolgen.

Voxelbasierte Morphometrie

Bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) als häufigster Form der adulten Motoneuronenkrankheit (Motor Neuron Disease [MND]) gelingt es mittels VBM, neben nicht nur die selektive Pathoanatomie innerhalb der motorischen Kortex und der Pyramidenbahn zu lokalisieren [25–27], sondern auch bildmorphologische Korrelate klinischer Be-

stimmungen zu identifizieren. In der Differenzierung typischer und atypischer Parkinson-Syndrome [43, 44] sowie in der Identifikation bildmorphologischer Charakteristika letzterer [45] und der longitudinalen Verlaufbeobachtung der Hirnatrophy bei Patienten mit Multipler Systematrophie [46]. Eine umfangreiche Synthese der vielfältigen Befunde bei hypoxischen und hyperkinesischen Bewegungsstörungen bis hin zu einer Übersicht von White und Joseph [47].

Schließlich sollen an dieser Stelle auch VBM-Studien zu physiologischen Altersprozessen [48, 49] und zu lokomotorischen Atrophien sowie deren longitudinalen Verlauf bei Patienten mit frühen Stadien einer Demenz [50, 51] sowie die VBM-assoziierten Ergebnisse typischer Vulnerabilitätsmuster bei unterschiedlichen demenziellen Erkrankungen, wie der

Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Preventive Effects of Ramelteon on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial

Hatta K, et al. JAMA Psychiatry 2014; 71: 397–403.

Abstract

Importance: No highly effective interventions to prevent delirium have been identified.

Objective: To examine whether ramelteon, a melatonin agonist, is effective for the prevention of delirium.

Design, Setting, and Participants: A multicenter, rater-blinded, randomized placebo-controlled trial was performed in intensive care units and regular acute wards of 4 university hospitals and 1 general hospital. Eligible patients were 65 to 89 years old, newly admitted due to serious medical problems, and able to take medicine orally. Patients were excluded from the study if they had an expected stay or life expectancy of less than 48 hours.

Interventions: Sixty-seven patients were randomly assigned using the sealed envelope method to receive ramelteon (8 mg/d; 33 patients) or placebo (34 patients) every night for 7 days.

Main Outcomes and Measures: Incidence of delirium, as defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition).

Results: Ramelteon was associated with a lower risk of delirium (3 % vs 32 %; $p = 0.003$), with a relative risk of 0.09 (95 %-CI, 0.01–0.69). Even after risk factors were controlled for, ramelteon was still associated with a lower incidence of delirium ($p = 0.01$; odds ratio, 0.07 [95 %-CI, 0.008–0.54]). The Kaplan-Meier estimates of time to development of delirium were 6.94 (95 %-CI, 6.82–7.06) days for ramelteon and 5.74 (5.05–6.42) days for placebo. Comparison by log-rank test showed that the frequency of delirium was significantly lower in patients taking ramelteon than in those taking placebo ($\chi^2 = 9.83$; $p = 0.002$).

Conclusions and Relevance: Ramelteon administered nightly to elderly patients admitted for acute care may provide protection against delirium. This finding supports a possible pathogenic role of melatonin neurotransmission in delirium.

Bisher ist keine hochwirksame Intervention zur Prävention des Deliriums identifiziert worden.

Ziel war es, zu untersuchen, ob Ramelteon, ein Melatoninagonist, effektiv in der Prävention von Delirium ist.

Eine multizentrische, Rater-verblindete, randomisierte, placebokontrollierte Studie wurde an Intensivstationen und regulären Akutstationen von 4 Universitätskliniken und einem allgemeinen Krankenhaus durchgeführt. Infrage kommende Patienten waren 65–89 Jahre alt, neu aufgenommen aufgrund schwerwiegender medizinischer Probleme und in der Lage,

die Medizin oral einzunehmen. Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie einen erwarteten Aufenthalt oder eine Lebenserwartung < 48 Stunden hatten.

67 Patienten wurden mithilfe der Versiegelten-Umschlag-Methode randomisiert, um Ramelteon (33 Patienten 8 mg/d) oder Placebo (34 Patienten) jeden Abend für 7 Tage zu erhalten.

Hauptzielparameter war die Inzidenz des Deliriums, wie sie nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) definiert ist.

Ramelteon war mit einem geringeren Risiko von Delirium (3 % vs. 32 %; $p = 0,003$) assoziiert, mit einem relativen Risiko von 0,09 (95 %-CI: 0,01–0,69). Auch nach Kontrolle für Risikofaktoren war Ramelteon noch immer mit einer geringeren Inzidenz für Delirium assoziiert ($p = 0,01$; Odds Ratio 0,07 [95 %-CI: 0,008–0,54]). Die Kaplan-Meier-Schätzungen der Zeit, um ein Delirium zu entwickeln, waren 6,94 (95 %-CI: 6,82–7,06) Tage für Ramelteon und 5,74 (5,05–6,42) Tage für Placebo. Ein Vergleich mittels Log-Rank-Test zeigte, dass die Häufigkeit des Deliriums signifikant niedriger war bei Patienten, die Ramelteon erhielten, als in der Placebogruppe ($\chi^2 = 9,83$; $p = 0,002$).

Fazit: Ramelteon, nächtlich verabreicht bei älteren Patienten, die zur Akutversorgung aufgenommen sind, bietet einen Schutz gegen Delirium. Dieses Ergebnis unterstützt eine mögliche pathogene Rolle von Melatonin-Neurotransmission beim Delirium.



■ Pharmacologic Prevention of Postoperative Delirium

Gosch M, Nicholas JA. Z Gerontol Geriatr 2014; 47: 105–9.

Abstract

Background: Delirium is common in older adults in the perioperative period, being a complication in up to 60 % of major surgical procedures. Delirium has a significant impact on the medical, functional, and cognitive outcomes of older patients. Treatment of delirium can be quite complex and requires individualized patient assessment, plan of care, and empirical treatment. In light of the difficulties associated with delirium treatment and the complexity and frequent inadequacy of nonpharmacologic preventive measures, several drugs have been evaluated for efficacy in delirium prevention.

Methods: We performed a literature review using Medline and the Cochrane Database for Systematic Reviews for randomized controlled trials, observational studies, and case reports evaluating pharmacologic treatments for prevention of delirium in older adults. Trials focused on patients with alcohol abuse were excluded.

Conclusion: *There is some preliminary evidence that haloperidol, newer neuroleptics (e.g., risperidone or olanzapine), and melatonin may be effective in reducing the incidence of postoperative delirium, but the data are not robust. Health care teams should still focus on traditional delirium prevention efforts, and reserve specific pharmacologic prevention to individual high-risk patients for whom the risks and benefits have been carefully considered.*

Das Delirium ist bei älteren Erwachsenen in der perioperativen Phase häufig, es stellt eine Komplikation in bis zu 60 % der großen chirurgischen Eingriffe dar. Das Delirium hat wesentlichen Einfluss auf den medizinischen, funktionellen und kognitiven Outcome bei älteren Patienten. Die Behandlung eines Deliriums kann recht komplex sein und erfordert eine individuelle Beurteilung des Patienten, einen Pflegeplan und eine empirische Behandlung. Angesichts der Schwierigkeiten mit der Behandlung des Deliriums und der Komplexität und häufigen Unzulänglichkeit nichtpharmakologisch vorbeugender Maßnahmen wurden mehrere Medikamente hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zur Delirium-Prävention untersucht.

Es wurde eine Literaturrecherche mittels MedLine und der Cochrane-Datenbank durchgeführt zur systematischen Bewertung randomisierter kontrollierter Studien und von Beobachtungsstudien und Fallberichten, die eine pharmakologische Behandlung zur Prävention von Delirien bei älteren Erwachsenen untersuchten. Studien, die sich auf Patienten mit Alkoholmissbrauch konzentrierten, wurden ausgeschlossen.

Es gibt einige erste Hinweise, dass Haloperidol, neuere Antipsychotika (z. B. Risperidon oder Olanzapin) und Melatonin wirksam bei der Verringerung der Inzidenz von postoperativem Delir sein können, aber die Daten sind nicht robust. Health-Care-Teams sollten sich immer noch auf die traditionelle Delirium-Prävention konzentrieren und eine spezifische pharmakologische Prävention einzelnen Hochrisikopatienten vorbehalten, nachdem sie die Risiken und Vorteile sorgfältig geprüft haben.

Relevanz für die Praxis

Das Delirium gehört insbesondere bei älteren Patienten zu jenen Störungen, die eine besondere therapeutische Herausforderung darstellen. Eine Therapie der auslösenden Ursache ist anzustreben. Aufgrund der Verhaltensstörungen im Delirium ist es häufig notwendig, eine symptomatische Therapie durchzuführen, um eine adäquate medizinische Versorgung gewährleisten zu können. Das Delirium hat bei älteren Menschen zudem bei 25–69 % eine schlechte Prognose, je nach untersuchter Patientengruppe [1]. Der Prävention von deliranten Zuständen kommt daher besondere Bedeutung zu. Die vorliegende Studie [2] lässt hoffen, dass Ramelteon, ein Melatonin-Agonist, geeignet ist, bei älteren Patienten, die wegen einer akuten medizinischen Erkrankung aufgenommen worden sind, der Entwicklung eines Deliriums vorzubeugen. Zudem drängt sich die Frage auf, ob dem Melatonin-System eine Rolle bei der Entwicklung eines organischen bzw. symptomatischen Deliriums zukommt. Die Literaturübersicht von Gosch und Nicholas [3] zeigt ebenfalls auf, dass Melatonin neben Antipsychotika eingesetzt werden kann. Die Datenlage ist allerdings „dünn“, sodass eine Prävention für postoperative Patienten nicht generell empfohlen werden kann.

Literatur:

1. Dasgupta M, Brymer C. Prognosis of delirium in hospitalized elderly: worse than we thought. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29: 497–505.
2. Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al.; DELIRIA-J Group. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 397–403.
3. Gosch M, Nicholas JA. Pharmacologic prevention of postoperative delirium. *Z Gerontol Geriatr* 2014; 47: 105–9.

Korrespondenzadresse:

Prim. PD Dr. Martin Aigner
Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie
Landeskrankenhaus Donauregion Tulln
A-3430 Tulln
Alter Ziegelweg 10
E-Mail: martin.aigner@tulln.lknoe.at



Science For A Better Life

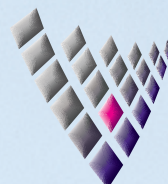
1 x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

Weitere Informationen auf www.inside.bayer.at

* Details siehe FKI
1312.0367.L.GM.Xarelto

Fachkurzinformation siehe Seite 120

News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Migraine Prevention with a Supraorbital Transcutaneous Stimulator: A Randomized Controlled Trial

Schoenen J, et al. *Neurology* 2013; 80: 697–704.

Abstract

Objective: To assess efficacy and safety of trigeminal neurostimulation with a supraorbital transcutaneous stimulator (Cefaly, STX-Med., Herstal, Belgium) in migraine prevention.

Methods: This was a double-blinded, randomized, sham-controlled trial conducted at 5 Belgian tertiary headache clinics. After a 1-month run-in, patients with at least 2 migraine attacks/month were randomized 1:1 to verum or sham stimulation, and applied the stimulator daily for 20 minutes during 3 months. Primary outcome measures were change in monthly migraine days and 50 % responder rate.

Results: Sixty-seven patients were randomized and included in the intention-to-treat analysis. Between run-in and third month of treatment, the mean number of migraine days decreased significantly in the verum (6.94 vs 4.88; $p = 0.023$), but not in the sham group (6.54 vs 6.22; $p = 0.608$). The 50-% responder rate was significantly greater ($p = 0.023$) in the verum (38.1 %) than in the sham group (12.1 %). Monthly migraine attacks ($p = 0.044$), monthly headache days ($p = 0.041$) and monthly acute antimigraine drug intake ($p = 0.007$) were also significantly reduced in the verum but not in the sham group. There were no adverse events in either group.

Conclusions: Supraorbital transcutaneous stimulation with the device used in this trial is effective and safe as a preventive therapy for migraine. The therapeutic gain (26 %) is within the range of those reported for other preventive drug and nondrug antimigraine treatments.

Classification of evidence: This study provides Class III evidence that treatment with a supraorbital transcutaneous stimulator is effective and safe as a preventive therapy for migraine.

Neurostimulationsverfahren werden bei Kopfschmerz in speziellen Zentren zunehmend eingesetzt, oft im Rahmen klinischer Studien. In der vorliegenden Arbeit wurde ein transkutanes Nervenstimulationsverfahren in einer randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie zur Migräneprophylaxe untersucht [1]. Mit diesem nichtinvasiven Verfahren wurden die N.n. supratrochlearis und supraorbitalis bilateral mit einem Gerät (Cefaly®) stimuliert, das wie eine Brille getragen werden kann. Die Stimulationsparameter unterschieden sich in der Verum- und Placebogruppe: 1 mA und 1 Hz wurden in der Placebogruppe und 16 mA und 16 Hz in der Verumgruppe eingesetzt. Keiner der Patienten erhielt sowohl das Verum- als auch das Placeboggerät, die Patienten der beiden Gruppen waren nicht in Kontakt miteinander. Täglich wurde für 20 Min. stimuliert. Es wurden Patienten mit Migräne

ohne und mit Aura mit mindestens 2 Attacken pro Monat eingeschlossen. Patienten, die anamnestisch auf ≥ 3 Prophylaxeversuche nicht angesprochen hatten, wurden ausgeschlossen. Es konnten 67 Patienten randomisiert werden, davon hatten 20 gelegentlich Auren vor den Kopfschmerzen.

In der Verumgruppe kam es im dritten Behandlungsmonat zu einer Reduktion der Migränetage von $6,9 \pm 3,0$ auf $4,8 \pm 3,5$, hingegen kam es in der Placebogruppe zu keiner signifikanten Reduktion der Migränetage ($6,5 \pm 2,6$ versus $6,2 \pm 3,0$). Die 50-%-Responderrate, d. h. der Anteil an Patienten mit einer Reduktion an Migränetagen ≥ 50 %, war mit 38,1 % in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe mit 12,1 % signifikant erhöht. Die Anzahl der Tage mit Einnahme von Schmerzmedikation nahm in der Verum-, nicht aber in der Placebogruppe signifikant ab. Die Autoren folgern, dass transkutane Nervenstimulation bei Migräne effektiv ist, wobei die Effektstärke geringer ist als unter Topiramat gemäß Literaturangaben. Es wurden keine signifikanten Nebenwirkungen unter Neurostimulation berichtet, wohingegen unter Topiramat häufig Nebenwirkungen auftreten. Die Autoren räumen ein, dass eventuell eine völlige Verblindung methodeninhärent in der Studie nicht möglich gewesen sein könnte. Der Wirkmechanismus ist nicht genau bekannt, es wird eine Modulation des trigeminalen Systems angenommen.

Relevanz für die Praxis

Das beschriebene Verfahren könnte eine therapeutische Option für die episodische Migräne sein. Nebenwirkungen sind selten und leicht, die Wirksamkeit scheint mäßig, aber plausibel. In einer Anwendungsbeobachtung kauften 46 % von 2313 Patienten das Gerät nach der Probephase [2]. In dieser Beobachtungsstudie wurden Nebenwirkungen wie lokaler Schmerz oder Parästhesien (2 %) sowie Fatigue oder Schlafstörung (0,8 %) berichtet. Das Gerät kann über das Internet bezogen werden.



■ A Comparative Study of Candesartan versus Propranolol for Migraine Prophylaxis: A Randomised, Triple-Blind, Placebo-Controlled, Double Cross-Over Study

Stovner LJ, et al. *Cephalalgia* 2013; 34: 523–32.

Abstract

Objective: The objective of this article is to see whether the effect of candesartan for migraine prevention, shown in one previous study, could be confirmed in a new study, and if so, whether the effect was comparable to that of propranolol (non-inferiority analysis), and whether adverse events were different.

Methods: In a randomised, triple-blind, double cross-over study, 72 adult patients with episodic or chronic migraine went through three 12-week treatment periods on either candesartan 16 mg, propranolol slow-release 160 mg, or placebo. The main outcome measures were days with migraine headache per four weeks (primary outcome), days with headache, hours with headache, proportion of responders ($> 50\%$ reduction of migraine days from baseline), and adverse events.

Results: In the modified intention-to treat-analysis, candesartan and propranolol were both superior to placebo: 2.95 (95%-confidence interval: 2.35–3.55 %) and 2.91 (2.36–3.45 %), versus 3.53 (2.98–4.08 %) for migraine days per month ($p = 0.02$ for both comparisons, Wilcoxon's paired signed rank test, blinded statistical analysis). Candesartan was noninferior to propranolol (and vice versa). The proportion of responders was significantly higher on candesartan (43 %) and propranolol (40 %) than on placebo (23 %) ($p = 0.025$ and < 0.050 , respectively). There were more adverse events on candesartan ($n = 133\%$) and propranolol ($n = 143\%$) than on placebo ($n = 90\%$), and the adverse event profiles of the active substances differed somewhat.

Conclusion: It is confirmed that candesartan 16 mg is effective for migraine prevention, with an effect size similar to propranolol 160 mg, and with somewhat different adverse events.

Der Einsatz verschiedenster Medikamente zur Migräneprophylaxe ist häufig durch Nebenwirkungen limitiert. Bei Beta-blockern kann z. B. ein komorbides Asthma bronchiale limitierend sein oder bei Topiramaten eine depressive Störung. Motivation der vorliegenden Studie [3] war es, die Ergebnisse einer früheren, randomisierten kontrollierten Studie, welche die Wirksamkeit des Angiotensin-II-Rezeptorblockers Candesartan zeigte, zu replizieren. Hypothesen waren, dass Candesartan (1) effektiver ist als Placebo, (2) genauso effektiv wie Propranolol und (3) weniger Nebenwirkungen hat als Propranolol.

Es wurden Patienten mit Migräne mit oder ohne Aura oder Patienten mit chronischer Migräne mit ≥ 2 Attacken pro Monat eingeschlossen. Bei der Studie wurde ein *non-inferiority design* verwendet. Es kam ein *cross-over design* zum Einsatz, wobei alle Patienten jeweils 12 Wochen sukzessive mit Candesartan 16 mg, Propranolol 160 mg oder Placebo (in unterschiedlicher Reihenfolge) behandelt wurden. Unter Candesartan kam es in der Evaluationsphase zu 3,0 Migränetag, 95%-Konfidenzintervall (CI): 2,4–3,6, unter Propranolol zu 2,9 (2,4–3,5) und unter Placebo zu 3,5 (3,0–4,1) Migränetagen. Die Unterschiede zwischen aktiven Substanzen und Placebo waren jeweils signifikant, nicht jedoch die Unterschiede

zwischen Candesartan und Propranolol. Die 50%-Response-Rate lag mit 43 % unter Candesartan und 40 % unter Propranolol signifikant höher als unter Placebo (23 %).

Bei den sekundären Outcomeparametern war die Abnahme der Kopfschmerzstage nur unter Candesartan, die Abnahme der Analgetikadosen nur unter Propranolol signifikant.

Unter Candesartan und Propranolol kam es häufiger zu Nebenwirkungen als unter Placebo. Müdigkeit kam bei beiden Substanzen häufig vor, Schwindel und Parästhesien traten v. a. unter Candesartan auf, Körperschmerz und niedriger Puls unter Belastung häufiger unter Propranolol. Gewisse Patienten sprachen entweder auf Candesartan oder Propranolol an. Die Autoren schlussfolgern, dass Candesartan in der Migräneprophylaxe ähnlich wirksam wie Propranolol ist und ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil aufweist.

Kommentar und Relevanz für die Praxis

Candesartan könnte eine Alternative bei Patienten sein, die gängige Medikamente zur Migräneprophylaxe nicht vertragen. Candesartan darf nicht bei Patienten angewendet werden, die unter ACE-Hemmern ein angioneurotisches Ödem entwickelt haben. Die Effektstärke scheint gering, jedoch wurde nicht zur Baseline (hier hätte man eine Reduktion von 4,8 auf etwa 3 Migränetage für beide Verumsubstanzen), sondern zu Placebo in der Evaluationsphase verglichen. Die bisherigen Studien zu Candesartan und Migräne stammen von derselben norwegischen Gruppe, sodass eine unabhängige Replikation wünschenswert wäre.

Literatur:

1. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013; 80: 697–704.
2. Magis D, Sava S, d'Elia TS, et al. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain* 2013; 14: 95.
3. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2013; 34: 523–32.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Franz Riederer

2. Neurologische Abteilung

Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel

A-1130 Wien

Riedelgasse 5

E-Mail: franz.riederer@uzh.ch

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Milnacipran Combined with Pregabalin in Fibromyalgia: A Randomized, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Milnacipran in Patients with Incomplete Response to Pregabalin

Mease PJ, et al. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2013; 5: 113–26.

Einleitung

Die Fibromyalgie ist eine komplexe Schmerz Erkrankung, von der zwischen 2 und 4 % der Bevölkerung, insbesondere Frauen, betroffen sind. Zusätzlich zum chronischen Schmerz in verschiedenen Körperregionen leiden Patienten mit Fibromyalgie häufig unter Symptomen wie Erschöpfung, Schlafstörungen, kognitiven Störungen, Beeinträchtigungen der physischen Funktion und depressiver Verstimmung.

In den vergangenen Jahren wurde in klinischen Studien eine Reihe von Medikamenten in der Indikation Fibromyalgie evaluiert. Auf Basis großer kontrollierter Studien wurden in den USA das Antikonvulsivum Pregabalin sowie die beiden Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetine und Milnacipran zur Behandlung der Fibromyalgie zugelassen. Obwohl mit diesen Medikamenten bei zahlreichen Patienten eine Reduktion der Schmerzen und Verbesserung der Fibromyalgie-Symptomatik erzielt werden kann, verbleibt ein beträchtlicher Anteil, der eine zusätzliche Behandlung benötigt, um klinische Besserung zu erfahren.

Die Komplementarität der Wirkmechanismen von Milnacipran und Pregabalin ist die Rationale für eine Kombinationstherapie mit diesen beiden Substanzen. Milnacipran ist ein dualer Wiederaufnahmehemmer, der eine Signalverstärkung in den absteigenden Schmerzbahnen und damit eine Hemmung bzw. Modulation des Schmerzsignals im zentralen Nervensystem (ZNS) bewirkt. Pregabalin hingegen hemmt die Übertragung nozizeptiver Signale in den aufsteigenden Bahnen. Von diesen komplementären Wirkmechanismen sollten Patienten profitieren, die mehr als ein Medikament benötigen, um die multiplen Symptome der Fibromyalgie zu beherrschen.

Methoden

In der vorliegenden, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie wurden zunächst 705 Fibromyalgie-Patienten mit Pregabalin behandelt. 364 (51,6 %) davon hatten nach 4–12 Wochen jedoch keinen adäquaten Therapieerfolg, definiert als moderate bis schwere Schmerzen trotz Therapie, minimale oder keine Verbesserung respektive Verschlechterung der Symptomatik. Diese wurden in 2 Gruppen – Fortsetzung der Pregabalin-Behandlung (n = 180) oder zusätzliche Gabe von Milnacipran 100 mg/d (n = 184) – randomisiert. Die weitere Behandlungsdauer betrug 11 Wochen.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die klinische Veränderung, gemessen mit der 7-teiligen „Patient Global Impression of Change-“ (PGIC-) Skala. Dabei bedeutet ein Wert von 1 sehr starke Verbesserung, 4 keine Verbesserung und 7 sehr starke Verschlechterung der Symptomatik. Weitere Effektivitätsparameter waren die Schmerzintensität, gemessen mit einer Visuellen Analogskala (VAS), sowie Veränderungen physischer und mentaler Funktionen, die mittels SF-36 und anderer Instrumente wie Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) abgefragt wurden.

Ergebnisse

Nach der 11-wöchigen Behandlungsphase zeigte sich, dass mehr als doppelt so viele Patienten, die mit der Kombination von Pregabalin und Milnacipran behandelt worden waren, eine sehr starke oder starke Verbesserung der klinischen Symptomatik zeigten (PGIC 1 oder 2), verglichen mit der Gruppe der Patienten mit Pregabalin-Monotherapie (46,4 % vs. 20,8 %; $p < 0,001$). Patienten, die zusätzlich Milnacipran erhalten hatten, zeigten auch eine signifikant höhere Reduktion im VAS-Schmerzscore (–20,77 vs. –6,43; $p < 0,001$). Der Anteil an Patienten, der durch die Behandlung eine klinisch bedeutsame Schmerzreduktion erfuhr, war ebenfalls mehr als doppelt so hoch, wenn zusätzlich zu Pregabalin Milnacipran verabreicht wurde (45,8 % vs. 19,7 %). Signifikant stärkere Verbesserungen unter zusätzlicher Gabe von Milnacipran zeigten sich auch hinsichtlich der anderen erhobenen Parameter wie SF-36, PCS und MCS.

Das Monitoring von Sicherheit und Verträglichkeit der Medikation war ein wesentlicher Aspekt dieser Arbeit. Dabei zeigte sich, dass die Kombination von Milnacipran und Pregabalin gut verträglich war und keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse hervorrief. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Fatigue, Kopfschmerzen, Obstipation und Schwindel.

Konklusion

Diese Studie zeigt, dass Fibromyalgie-Patienten mit Pregabalin und zusätzlich Milnacipran 100 mg/d im Vergleich zu einer Pregabalin-Monotherapie eine Verbesserung des Gesamtzustandes, der Schmerzsymptomatik sowie weiterer physischer und psychischer Symptome der Erkrankung erreichen. Die zusätzliche Gabe von Milnacipran war sicher und gut verträglich.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

A-1130 Wien

Hietzinger Hauptstraße 136/3

E-Mail: hl@teamword.at



Dual Action Against Depression

- Aktivierend
- Gewichtsneutral^{1,2,3}
- Libidoerhaltend⁴
- Verbessert die Schmerzsymptomatik⁵



GRÜNE
BOX

Keine
CYP450-
Interaktion

EINE SORGE WENIGER BEI POLYPHARMAZIE!

¹ H. Toplak, H. Abrahamian, „Impact of Depression on Diabetes Mellitus“ Obesity Facts 2009; 2: 211-215. ² H. Abrahamian et al. „Diabetes mellitus and comorbid depression; treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases“ Neuropsychiat. Dis. Treat 2009; 5: 261-266. ³ H. Abrahamian et al. „Diabetes mellitus and comorbid depression; improvement of both diseases with milnacipran.“ A replication Study (results of the Austrian Major Depression Diabetes Mellitus study group) Neuropsychiat. Dis. Treat 2012: 355-360. ⁴ D. Baldwin, R. Moreno, M. Briley „Resolution of Sexual Dysfunction During Acute Treatment of Major Depression with Milnacipran“ Hum Psychopharmacol Clin Exp 2008; vol 23: 527-32. ⁵ Zahlreiche Studien weisen auf schmerzlindernde Wirkung von Milnacipran hin. IXINS1310

Aktuelles: Ambulante Neurorehabilitation im Haus der Barmherzigkeit: Wirklichkeits- und praxisnahe Therapie

L. Rohrmoser

Die ambulante Rehabilitation – in Österreich lange Zeit ein Stiefkind – ist seit einigen Jahren im Kommen. Sozialversicherungen, allen voran die PVA, haben den Wert dieser Maßnahme erkannt und fördern sie. Die Hoffnung ist, jenen Patienten eine möglichst große Selbständigkeit in Beruf und Alltag zu ermöglichen, die nach der Akutbehandlung, der Frührehabilitation im Krankenhaus und der stationären Rehabilitation noch Defizite aufweisen.

Das Haus der Barmherzigkeit bietet seit 2014 ambulante Neurorehabilitation an. Schwerpunkte der Therapie sind motorische Defizite (Physio- und Ergotherapie), kognitive und psychische Probleme (psychologische und neuropsychologische Betreuung) sowie Sprech- und Schluckbeschwerden (logopädische Behandlung). Zusätzlich werden Diätberatung und Unterstützung in sozialen Belangen geboten.

Die behandelten Krankheitsbilder umfassen praktisch das gesamte neurologische Feld sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem, von Zuständen nach Entzündungen oder Schlaganfall über jene nach Operationen bis hin zu Spätfolgen von Unfällen mit Rückenmarksverletzungen oder Schädel-Hirn-Traumen. Die häufigsten Erkrankungsbilder, die im Rahmen der ambulanten Rehabilitation behandelt werden, sind Zustand nach Schlaganfall, Multiple Sklerose und Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma.

Prim. Dr. Robert Chaix, Leiter der Abteilung für Neurologische Geriatrie und Rehabilitation im Haus der Barmherzigkeit: „Ausgenommen sind lediglich Berufsunfälle und -krankheiten, die von der AUVA abgedeckt werden.“ Für das Haus der Barmherzigkeit besteht ein Vertrag mit der PVA. Diese gewährt die ambulante Rehabilitation erwachsenen Patienten im Berufsleben oder in vorübergehender Invalidi-

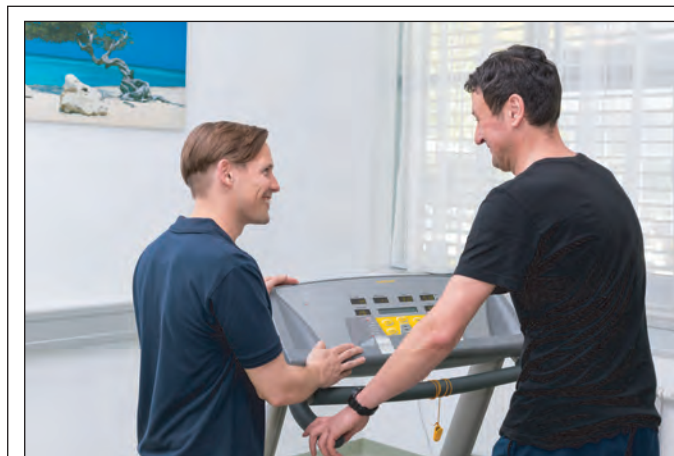
tätspension. Die Phase II des Phasenmodells der Sozialversicherungen, also die stationäre Rehabilitation, muss absolviert worden sein und zwischen der Entlassung aus Phase II und Antrag auf ambulante Rehabilitation (Phase III) dürfen maximal 3 Monate vergehen. Der Antrag kann sowohl von Spitals- als auch von niedergelassenen Ärzten gestellt werden.

Patienten, die für die ambulante Neurorehabilitation infrage kommen, müssen weitgehend selbständig sein. Konkret wird ein Barthel-Index > 80 gefordert bzw. Phase D oder E nach dem Phasenmodell der Österreichischen Gesellschaft für Neurorehabilitation (<http://www.neuroreha.at/phasenmodell.html>).

„Die ambulante Neurorehabilitation im institutionellen Umfeld ist besonders für Patienten mit mehrfachen Beeinträchtigungen geeignet“, betont Chaix. „Hier wirkt die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Logo-, Ergo- und Physiotherapeuten mit Ärzten und Psychologen optimal.“

Die größten Vorteile einer ambulanten gegenüber einer stationären Rehabilitation sind die Wohnortnähe und damit verbunden ein individueller Therapieplan, der auf den Alltag des jeweiligen Patienten abgestimmt ist. Die erlernten Fähigkeiten werden unmittelbar in der gewohnten Umgebung angewendet. Noch bestehende Defizite im eigenen Beruf oder Haushalt können erkannt und behandelt werden.

Nach einer Beurteilung der Defizite und der Erstellung des Behandlungsplans und der Therapieziele in Zusammenarbeit mit den Patienten werden diese 6 Monate lang 2× pro Woche (dienstags und donnerstags) in Gruppen- und Einzeltherapien in 100 Therapieeinheiten betreut. Die Behandlungszyklen starten jeweils im September und im Februar.



Haus der Barmherzigkeit, A-1160 Wien © Ludwig Schedl

Die Wirksamkeit der ambulanten Rehabilitation ist für Traumatopatienten [1–4] und jene mit Multipler Sklerose [5–7] sehr gut belegt. Für den Bereich Schlaganfall fehlt es noch weitgehend an wissenschaftlicher Forschung. Verwiesen sei hier auf die Publikationen von Wolfgang Fries (z. B. [8, 9]).

Weitere Informationen finden Sie auf der Website des Hauses der Barmherzigkeit: www.hausderbarmherzigkeit.at/neurorehab. Dort steht auch das Antragsformular der PVA zum Download bereit.

individualized neuropsychological rehabilitation of brain damage. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 32–8.

5. Freeman J, Ford H, Mattison P, et al. MS healthcare standards: evidence-based recommendations for service providers. Multiple Sclerosis Society of Great Britain and Northern Ireland and the MS Professional Network, 2002; 1–37.

6. Beer S, Schluep M, Steinlin Egli R, et al. Ambulante Physiotherapie bei Multipler Sklerose. Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft: MS-Info; 05/2012. http://www.multiplesklerose.ch/fileadmin/user_upload/MS_Gesellschaft/Dokumente/PDF-Shop/Infoblaetter_de/MS-Info%20Ambulante%20

Physiotherapie_Web.pdf [gesehen 07.05.2014].

7. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD006036.

8. Fries W, Dustmann D, Fischer S, et al. Projektarbeit: Therapeutische Strategien zur Umsetzung von ICF und SGB IX in der ambulanten wohnortnahen neurologischen Rehabilitation zur Verbesserung der Teilhabe am Leben in der Gesellschaft. *Neurologie & Rehabilitation* 2005; 11: 218.

9. Fries W, Lössl H, Wagenhäuser S (Hrsg). Teilhaben! Neue Konzepte der NeuroRehabilitation – für eine erfolgreiche Rückkehr in Alltag und Beruf. Thieme, Stuttgart, 2007.

Literatur:

1. Malec JF, Smigielski JS, DePompolo RW, et al. Outcome evaluation and prediction in a comprehensive-integrated post-acute outpatient brain injury rehabilitation programme. *Brain Inj* 1993; 7: 15–29.

2. Prigatano GP, Klonoff PS, O'Brien KP, et al. Productivity after a neuropsychologically ori-

ented milieu rehabilitation. *J Head Trauma Rehabil* 1994; 9: 91–102.

3. Ben-Yishay J, Silver SM, Piasetsky E, et al. Relationship between employability and vocational outcome after intensive holistic cognitive rehabilitation. *J Head Trauma Rehabil* 1987; 2: 45–8.

4. Christensen AL, Pinner EM, Moller Pedersen P, et al. Psychosocial outcome following

Korrespondenzadresse:

Livia Rohrmoser

A-3830 Waidhofen/Thaya

Puch 15

E-Mail: rohrmoser@texte-aktuell.at

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

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

Field-Editor Psychiatrie:

O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.
Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Irene Schinnerl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Demczuk Faidrucker Ges.m.b.H.
A-3002 Purkersdorf
Wintergasse 52

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

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

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

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

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

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

Apixaban (Eliquis®): Mehr Schlaganfälle verhindern bei weniger Blutungen

In der großen ARISTOTLE-Studie konnte für den direkten Faktor-Xa-Hemmer Apixaban gegenüber Warfarin eine deutliche, statistisch signifikante Überlegenheit in der Schlaganfallprävention bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern gezeigt werden.

Vorhofflimmern (VHF) betrifft 1–2 % der Gesamtbevölkerung und ist damit eine sehr häufige Erkrankung. Auch wenn es bereits in jungen Jahren auftreten kann, so nimmt die Prävalenz mit höherem Lebensalter deutlich zu und steigt auf 9–10 % bei > 80-Jährigen [1, 2]. Die meistgefürchtete Komplikation des VHF ist der Schlaganfall: Das Risiko für einen ischämischen Insult ist bei VHF-Patienten verfünffacht [3].

Schlaganfälle infolge von Vorhofflimmern verlaufen besonders schwer. Das konnte beispielsweise in der Framingham-Studie gezeigt werden [4]; Daten aus dem österreichischen Schlaganfallregister bestätigten ebenfalls eine erhöhte Mortalität und ein schlechteres neurologisches Outcome bei Schlaganfallpatienten mit VHF [5].

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) stellt bei VHF-Patienten die Vorbeugung von Schlaganfällen klar in den Vordergrund. Einerseits wird die Bedeutung der Früherkennung von VHF betont, um die Diagnose noch vor dem Auftreten von Komplikationen stellen zu können (die ESC empfiehlt ein „opportunistisches Screening“ durch Puls- und EKG-Kontrolle bei Patienten ab 65 Jahren). Andererseits werden eindeutige Richtlinien zur Schlaganfallprävention bei VHF festgelegt [3].

Für nichtvalvuläres Vorhofflimmern empfehlen die 2012 revidierten ESC-Guidelines das Schlaganfallrisiko mit dem sogenannten CHA₂DS₂VASc-Score abzuschätzen; bei einem CHA₂DS₂VASc von 1 soll eine antithrombotische The-

rapie in Erwägung gezogen werden¹, ab einem CHA₂DS₂VASc von 2 wird diese uneingeschränkt empfohlen. So lange keine Kontraindikationen vorliegen, sollen hierfür Vitamin-K-Antagonisten (VKA; INR 2–3) oder direkte orale Antikoagulanzen (DOAC; Apixaban, Dabigatran oder Rivaroxaban) eingesetzt werden, wobei aufgrund ihres klinischen Nettonutzens eher die DOACs in Betracht gezogen werden sollten [3].

Die Entwicklung der DOACs begründet sich darauf, dass VKAs in der Schlaganfallprophylaxe bei VHF zwar hochwirksam sind (gegenüber Placebo reduziert sich das Schlaganfallrisiko etwa unter Warfarin um mehr als 60 % [6]), jedoch zahlreiche Limitationen aufweisen. Dazu zählen die Notwendigkeit häufiger Kontrollen, um das enge therapeutische Fenster (INR 2–3) einzuhalten, zahlreiche Interaktionen mit Nahrungsmitteln oder Medikamenten, sowie ein hohes Blutungsrisiko [7, 8].

Apixaban (Eliquis®) ist ein direkter Faktor-Xa-Hemmer, der als „jüngstes“ der DOACs seit 2012 in der Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem VHF zugelassen ist. Seit August 2013 wird Eliquis® in der Gelben Box (RE1) in dieser Indikation rückerstattet.

18.201 Patienten

Das ist die Basis, auf der die ARISTOTLE-Studie [9] beruht, deren Ergebnisse erstmals 2011 am ESC-Kongress in Paris vorgestellt und zeitgleich im *New England Journal of Medicine* publiziert wurden. Alle Patienten hatten nichtvalvuläres Vorhofflimmern (plus zumindest einen zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfall) und wurden randomisiert doppelblind entweder mit Apixaban oder Warfarin behandelt. Apixaban wurde dabei in einer Standarddosierung von 5 mg 2× täglich verabreicht, nur ein kleiner Teil (< 5 %) der Patienten erhielt eine reduzierte Dosierung².

Warfarin wurde auf eine INR von 2–3 titriert.

Signifikant weniger Schlaganfälle

Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 1,8 Jahren zeigte sich in der Warfarin-Gruppe eine Inzidenz des primären Endpunktes (Schlaganfall oder systemische Embolie) von 1,60 %/Jahr, in der Apixaban-Gruppe von 1,27 %/Jahr. Damit war Apixaban dem VKA nicht nur „nicht unterlegen“, sondern sogar signifikant überlegen mit einer relativen Risikoreduktion von 21 % (HR: 0,79; 95%-CI: 0,66–0,95; p = 0,01). Der Unterschied resultierte in erster Linie aus der Reduktion der Inzidenz hämorrhagischer Schlaganfälle (Apixaban 0,24 %/Jahr; Warfarin 0,47 %/Jahr; HR: 0,51; 95%-CI: 0,35–0,75; p < 0,001).

Wirksamkeit [9]

- Apixaban zeigte gegenüber Warfarin
- Insgesamt weniger Schlaganfälle oder systemische Embolien (primärer Endpunkt)
- Darunter weniger hämorrhagische Schlaganfälle
- Keine Erhöhung der Inzidenz von Myokardinfarkten

Weniger schwere Blutungen

Der wichtigste Sicherheitsendpunkt in ARISTOTLE war die Inzidenz schwerer Blutungen definiert nach ISTH. Diese traten in der Apixaban-Gruppe (2,13 %/Jahr) signifikant seltener auf als in der Warfarin-Gruppe (3,09 %/Jahr), entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 31 % (HR 0,69; 95%-CI: 0,60–0,80; p < 0,001). Vor allem die Inzidenz der gefürchteten intrakraniellen Blutungen war für Apixaban wesentlich und signifikant geringer (0,33 %/Jahr vs. 0,80 %/Jahr; HR: 0,42; 95%-CI: 0,30–0,58).

Auch im kombinierten Endpunkt aus schweren und klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen konnte eine sig-

¹ Patienten < 65 Jahre mit „alleinigem VHF“ ohne weitere Risikofaktoren sollen gemäß ESC keine antithrombotische Therapie erhalten, auch wenn sie aufgrund weiblichen Geschlechts einen Score von 1 erreichen.

² Die reduzierte Dosierung wurde Patienten verabreicht, die mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien aufwiesen: Alter ≥ 80 Jahre, Gewicht ≤ 60 kg, Serum-Kreatinin ab 1,5 mg/dl. Gemäß Fachinformation sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/Min.) ebenfalls die niedrigere Dosis von 2,5 mg Apixaban 2× täglich erhalten.

nifkante Reduktion in der Apixaban-Gruppe gezeigt werden, ebenso in Blutungsendpunkten nach weiteren vordefinierten Kriterien (schwere Blutungen nach TIMI oder GUSTO) und in der Gesamtblutungsrate.

Die Inzidenz schwerer gastrointestinaler Blutungen war für Apixaban in ARISTOTLE – im Gegensatz zu Rivaroxaban in der ROCKET-AF-Studie [10] und zu Dabigatran 150 mg in der RE-LY-Studie [11] – gegenüber Warfarin nicht erhöht (0,76 %/Jahr für Apixaban, 0,86 %/Jahr für Warfarin).

Sicherheit [9]

Apixaban zeigte gegenüber Warfarin:

- Signifikant weniger schwere Blutungen insgesamt (primärer Sicherheitsendpunkt)
- Signifikant weniger intrakranielle Blutungen
- Signifikant weniger schwere Blutungen an anderer Stelle
- Signifikant weniger schwere Blutungen gemäß TIMI- oder GUSTO-Kriterien
- Keine Erhöhung der Inzidenz schwerer gastrointestinaler Blutungen
- Signifikant weniger Blutungen insgesamt (*any bleeding*)

Geringere Gesamtmortalität

Ein bedeutender sekundärer Endpunkt in ARISTOTLE war die Gesamtmortalität. Diese war unter Apixaban (3,52 %/Jahr) ebenfalls signifikant geringer als unter Warfarin (3,94 %/Jahr), was einer relativen Risikoreduktion von 11 % entsprach (HR: 0,89; 95%-CI: 0,80–0,998; $p = 0,047$). Apixaban ist damit das einzi-

ge direkte orale Antikoagulans, das in einer Phase-III-Studie gegenüber Warfarin in der Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem VHF eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität zeigen konnte.

Mortalität [9]

Apixaban zeigte gegenüber Warfarin eine signifikant geringere Gesamtmortalität.

Für Apixaban konnte damit in ARISTOTLE in einer einheitlichen Dosierung von 5 mg 2× täglich (die > 95 % der Patienten erhielten²) sowohl eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen als auch eine (ebenfalls signifikante) Reduktion schwerer Blutungen erreicht werden; zudem war die Gesamtmortalität signifikant reduziert. Der Einsatz von Apixaban verhinderte damit in dieser Studie gegenüber Warfarin pro 1000 behandelten Patienten 6 Schlaganfälle (oder systemische Embolien), 15 schwere Blutungen sowie 8 Todesfälle.

Literatur:

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385–413.
4. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760–4.
5. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2001; 25: 1734–40.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
7. Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126: 2381–91.
8. Höchtel T, Huber K. New anticoagulants for the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 47–53.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.

Fachkurzinformation siehe Inserat Seite 103.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Dr. Patricia Tschabitscher
 Floridotower
 A-1210 Wien
 Floridsdorfer Hauptstraße 1
 E-Mail: patricia.tschabitscher@pfizer.com

Bristol-Myers Squibb Ges.m.b.H.
Mag. (FH) Sabine Sauerstingl
 A-1200 Wien
 Handelskai 92
 E-Mail: sabine.sauerstingl@bms.com

ELL-037-14/1/28.04.2014
 432AT14PR03649-02, 04/2014

Relpax® (Eletriptan) Migräne? Zerbrich dir nicht den Kopf!

In Österreich leiden 26 % der Frauen und 11 % der Männer unter Migräne beziehungsweise unter häufigen Kopfschmerzen [1]. Triptane sind die führenden Medikamente in der Akuttherapie der Migräne, wobei kein anderes Triptan vor der Zulassung umfassender getestet wurde als Relpax® (Eletriptan), ein 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonist der zweiten Generation [2].

Relpax® ist zugelassen bei Erwachsenen zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura. Eine Einnahme von Relpax® sollte so früh wie möglich nach dem Beginn von Migränekopfschmerzen erfolgen. Die empfohlene Initialdosis beträgt 40 mg. Die Erstverordnung muss durch den Neurologen erfolgen. Relpax® ist in Österreich in den Darreichungsformen 20 mg (2/6 Stk.) und 40 mg (2/6 Stk.) erhältlich und in der Grünen Box frei verschreibbar.

Aus einer von Thorlund et al. im Jahr 2013 publizierten Studie ging hervor, dass Eletriptan im Vergleich zu anderen Triptanen die größte Wahrscheinlichkeit für anhaltende Schmerzfreiheit hatte [3].

Servicetool für Ihre Patienten

Um die einzelnen Kopfschmerzphasen mit den Begleitscheinungen Ihrer Patienten im Detail zu überwachen, können Sie gerne bei uns Kopfschmerzkalender anfordern und Ihren Patienten als Tagebuch zur Verfügung stellen.

Literatur:

1. Statistik Austria. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007. http://www.statistik.at/web_de/dynamic/statistiken/gesundheit/publdetail?id=4&listid=4&detail=457 [gesehen 30.01.2014].

2. Sandrini G, Perrotta A, Nappi G. Eletriptan: a review and new perspectives. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1413–21.

3. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis 2013. *Cephalalgia* 2014; 34: 258–67.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

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



Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 95

REL PAX® 20 mg – Filmtabletten/REL PAX® 40 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 20 mg: Jede Filmtablette enthält 20 mg Eletriptan (als Hydrobromid). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* 23,000 mg Lactose, 0,036 mg Gelborange S. 40 mg: Jede Filmtablette enthält 40 mg Eletriptan (als Hydrobromid). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* 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:** REL PAX wird angewendet bei Erwachsenen zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura. **Gegenanzeigen:** REL PAX ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Eletriptanhydrobromid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz. Mittelschwerer oder schwerer Hypertonie oder unbehandelter leichter Hypertonie. Nachgewiesener koronarer Herzkrankheit einschließlich ischämischer Herzkrankheit (Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Anamnese oder nachgewiesene stumme Ischämie), objektiven oder subjektiven Symptomen einer ischämischen Herzkrankheit oder Prinzmetal-Angina. Signifikanten Arrhythmien oder Herzinsuffizienz. Peripherer Gefäßerkrankung. Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen 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). Gleichzeitiger Anwendung anderer 5-HT₁-Rezeptor-Agonisten gemeinsam mit Eletriptan. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** selektive Serotonin 5-HT₁-Rezeptor-Agonisten. ATC-Code: NO2C C06. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** 07/2013. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Neu: Aubagio® – die 1× tägliche orale Basistherapie zur Behandlung der Multiplen Sklerose

Seit 1. April 2014 ist Aubagio® (Teriflunomid), ein neues orales Medikament zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), im WVZ des österreichischen Apothekerverlages gelistet.

Bei Aubagio® handelt es sich um eine immunmodulatorische Substanz [1] mit entzündungshemmenden Eigenschaften, durch die die Proliferation aktivierter T- und B-Lymphozyten gehemmt wird [2].

Gute Wirksamkeit [3, 4]

Die Wirksamkeit wurde in 2 placebo-kontrollierten Phase-III-Studien nachgewiesen, die TEMSO- (n = 1088) und die TOWER- (n = 1169) Studie, die eine 1× tägliche Gabe von Teriflunomid bei erwachsenen Patienten mit RRMS untersuchten.

In diesen Studien konnte Aubagio® die jährliche Schubrate signifikant um bis zu 36 % und die Zeitdauer bis zum Eintritt einer Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo um bis zu 31 % signifikant senken.

Umfassend dokumentiert

Obwohl es sich um eine neue Substanz in der Behandlung der RRMS handelt, stehen umfangreiche Daten zur Verfügung, da > 5000 Patienten im Studienprogramm inkludiert waren [3–6]. Darüber hinaus gibt es bereits Langzeitdaten über 8,5 Jahre [7].



Aubagio® wird 1× täglich (14 mg) unabhängig von Tageszeit und Mahlzeiten eingenommen.

Literatur:

1. Fachinformation Aubagio (Stand: November 2013).
2. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 75–84.
3. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al.; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–303.
4. Kappos L, Comi G, Confavreux C, et al. The efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing MS: results from TOWER, a phase III placebo-controlled study. *Mult Scler* 2012; 18 (Suppl 4): 50. <http://www.posters2view.com/ectrims2012/view.php?nu=88> [gesehen 06.05.2014].
5. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. A multicenter, randomized, parallel-group, ratel-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. Fourth Cooperative Meeting of CMSC and ACTRIMS, May

30 to June 2, 2012, San Diego, CA. <http://cmcs.omni-booksonline.com/2012/data/papers/003.pdf#page=1> [gesehen 06.05.2014].

6. www.clinicaltrials.com.

7. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al.; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012; 18: 1278–89.

Fachkurzinformation siehe Inserat auf der 2. Umschlagseite

Weitere Informationen:

Genzyme a Sanofi company
sanofi-aventis GmbH
Mag. Andrea Spanlang
Saturn Tower
A-1220 Wien
Leonard-Bernstein-Straße 10
E-Mail:
andrea.spanlang@genzyme.com

035338

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 Monoaminooxidase-(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:** Monoaminooxidase-B-Hemmer, ATC-Code: N04BD02. **Inhaber der Zulassung:** Teva Pharma GmbH, Ulm, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.** **Stand:** Jänner 2014.

Rebif® 8,8 Mikrogramm und Rebif® 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen; Rebif® 22 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. **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:** April 2014. **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.**

GILENYA 0,5 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile:** *Kapselhülle:* Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.). *Kapselhülle:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. *Druckfarbe:* Schellack (E904), Ethanol 2-Propanol (Ph.Eur.), Butan-1-ol Propylenglycol, Gereinigtes Wasser, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Dimeticon. **Anwendungsgebiete:** Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: – Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren oder – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. **Gegenanzeigen:** Bestehendes Immundefizienzsyndrom. Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind). Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose). Bestehende aktive maligne Erkrankungen, ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut. Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC Code: L04AA27. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** **Stand der Information:** 12/2013

IXEL 25 mg und 50 mg – Kapseln. Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 25 mg bzw. 50 mg Milnacipran-Hydrochlorid, entsprechend 21,77 mg bzw. 43,55 mg Milnacipran freie Base. **Hilfsstoffe:** Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carmellose-Calcium, Povidon K 30, wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum; *Kapselhülle 25 mg:* *Oberteil und Unterteil (rosa):* Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; *Kapselhülle 50 mg:* *Oberteil (rosa):* Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; *Unterteil (rostfarben):* Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Dieses Medikament darf in folgenden Fällen nicht eingesetzt werden: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; in Verbindung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern, selektiven MAO-B-Hemmern, Digitalis und 5-HT₁₀-Agonisten (Sumatriptan ...); in der Stillperiode; bei unkontrollierter Hypertonie sowie bei schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit, da diese Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden können. Dieses Medikament darf in folgenden Fällen im Allgemeinen nicht eingesetzt werden: in Verbindung mit parenteralem Adrenalin und Noradrenalin, Clonidin und verwandten Stoffen und selektiven MAO-A-Hemmern; bei Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen. **Warnhinweis:** Milnacipran sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. **Die Informationen bez. Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **ATC-Klasse:** N06AX17. **Zulassungsinhaber:** Pierre Fabre Medicament, Boulogne, Frankreich; Vertrieb: Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien.

The EUROPEAN ASSOCIATION of NEUROONCOLOGY



11th MEETING



October 9-12

Turin, Italy

Lingotto Convention & Exhibition Centre

Abstract Deadline: March 23, 2014

Early Registration: June 15, 2014

Please find further information on
www.eano.eu

Xarelto 10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettentkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: 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; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban (siehe Abschnitt 4.2) 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. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** 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. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; 10 mg: Patienten, die sich einer Operation nach Hüftfraktur unterzogen haben; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, 10 mg: bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosisempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt; 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. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung, Angioödem und allergisches Ödem. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** **Stand der Information:** November 2013

Calman retard 0,26/0,52/1,05/2,10/3,15 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 0,375/0,75/1,5/3/4,5 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat entsprechend 0,26/0,52/1,05/2,10/3,15 mg Pramipexol. **Sonstige Bestandteile:** Hypromellose 2208, dibasisches Calciumphosphat (wasserfrei), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Calman retard ist bei Erwachsenen angezeigt zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d.h. während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium, in dem die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen der therapeutischen Wirkung auftreten (sog. End-of-Dose- oder On-Off-Phänomene). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminagonist; **ATC-Code:** N04BC05 **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 0,26 mg: 10 Stück; 0,52/1,05/2,10 mg: 10 und 30 Stück; 3,15 mg: 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:** 08/2013

Calman 0,088 mg-Tabletten, Calman 0,18 mg-Tabletten, Calman 0,35 mg-Tabletten, Calman 0,7 mg-Tabletten. Zusammensetzung: **Calman 0,088 mg-Tabletten:** 1 Tablette enthält 0,088 mg Pramipexol-Base (als 0,125 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat). **Calman 0,18 mg-Tabletten:** 1 Tablette enthält 0,18 mg Pramipexol-Base (als 0,25 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat). **Calman 0,35 mg-Tabletten:** 1 Tablette enthält 0,35 mg Pramipexol-Base (als 0,5 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat). **Calman 0,7 mg-Tabletten:** 1 Tablette enthält 0,7 mg Pramipexol-Base (als 1,0 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat). **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke, Povidon K-30, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Calman ist bei Erwachsenen angezeigt zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d.h. während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium, in dem die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen der therapeutischen Wirkung auftreten (sog. End-of-Dose- oder On-Off-Phänomene). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminagonist; **ATC-Code:** N04BC05 **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** Calman 0,088 mg-Tabletten: 30 Stück; Calman 0,18 mg/0,35 mg/0,7 mg-Tabletten: 30 und 100 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:** 09.2013

Memolan 10 mg-Filmtabletten, Memolan 20 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg Memantinhydrochlorid entsprechend 8,31 mg Memantin. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 78,61 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat). 1 Filmtablette enthält 20 mg Memantinhydrochlorid entsprechend 16,62 mg Memantin. **Sonstige Bestandteile:** 10 mg-Filmtabletten: **Tablettentkern:** Mikrokristalline Cellulose, Povidon K 30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400. 20 mg-Filmtabletten: **Tablettentkern:** Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid schwarz (E 172). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika; Andere Antidementiva; **ATC-Code:** N06DX01 **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 10 und 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **update:** 01/2014

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. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **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 leichteren 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.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden 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 ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor 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.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Memolan®

Memantin

**Das einzige Generikum
mit 16% Preisvorteil
bis zu € 7,20/Monat***



1 x täglich bei Alzheimer-Demenz²

Erhaltungsdosis (20 mg):

- nur 1 Tablette täglich
- **laktosefrei**

30 Stk.-Packungen (10 / 20 mg)

* in 10 mg und 20 mg

Servus Österreich!

GEROT  LANNACH

Calmolan[®] retard

Pramipexol



Bei Morbus Parkinson:

**Bis zu € 37,10
Ersparnis/Pkg.¹**

**Jahresersparnis:
bis zu € 445,20¹**

- Nur 1 Tablette täglich
- Äquivalente Palette zum Erstanbieter
- Auch unretardiert verfügbar (Calmolan[®])

* in 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 2,1 mg und 3,15 mg verfügbar



Servus Österreich!

GEROT  LANNACH