

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie

S. Kasper

NEUROLOGIE

Biomarker bei neurodegenerativen Demenzformen

G. Regelsberger, G. G. Kovacs

Update: Neuromuskuläre Erkrankungen

W. Löscher, J. Wanschitz

NEUROCHIRURGIE

Spontane Subarachnoidalblutungen mit negativem Angiogramm

G. Kleinpeter, K. Kalipciyan

PSYCHIATRIE

Grundprinzipien der existenziellen Psychotherapie

A. Längle

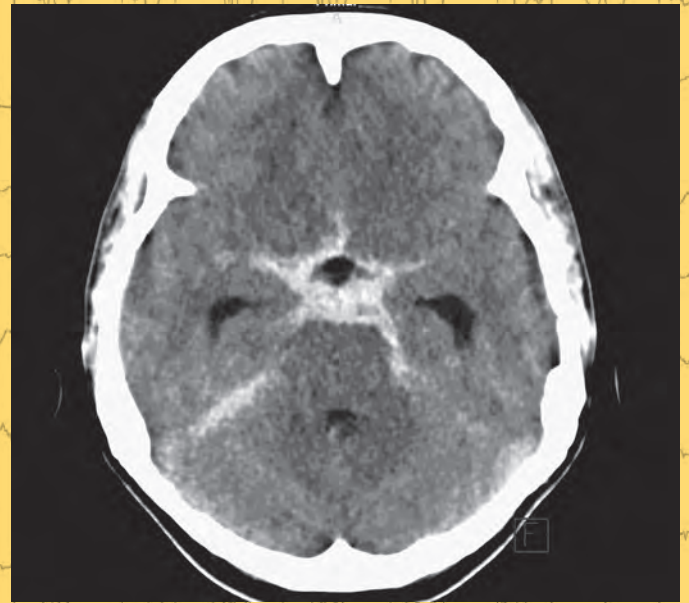
News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Für Sie gelesen

Aktuelles

Pharma-News



www.kup.at/JNeuroINeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Member of the



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

Wenn anhaltende Schmerzen, Sorgen oder Ängste
nicht verschwinden

*Zentrale und periphere
neuropathische
Schmerzen*

*Generalisierte
Angststörung
(GAD)*

*Epilepsie
(Zusatztherapie)**

*"...mit Lyrica spüre ich
wirklich einen Unterschied."*

- **Rasche und anhaltende Linderung** neuropathischer Schmerzen^{1,2}
- **Effektive anxiolytische Wirksamkeit**³
- **Verbesserung schmerzbedingter Schlafbeeinträchtigungen**⁴
- **Geringes Potential** für pharmakokinetische **Arzneimittelwechselwirkungen**⁵

LYRICA[®]
PREGABALIN



Pfizer Corporation Austria
GesmbH, Wien

www.pfizermed.at

Das Serviceportal für medizinische Fachkreise

Fachkurzinformation siehe Seite 40

* Lyrica[®] ist als Zusatztherapie für Erwachsene mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert

Inhalt

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie

Neue Neuroscience-basierte Nomenklatur psychopharmakologischer Medikamente	5
S. Kasper	

NEUROLOGIE

Biomarker bei neurodegenerativen Demenzformen	8
G. Regelsberger, G. G. Kovacs	
Update: Neuromuskuläre Erkrankungen	16
W. Löscher, J. Wanschitz	

NEUROCHIRURGIE

Spontane Subarachnoidalblutungen mit negativem Angiogramm	23
G. Kleinpeter, K. Kalipciyan	

PSYCHIATRIE

Grundprinzipien der existenziellen Psychotherapie	30
A. Längle	

RUBRIKEN

News-Screen Psychiatrie	36
News-Screen Neurologie	37
Für Sie gelesen	41
Aktuelles	43
Pharma-News	44
Impressum	42

Titelbild: Angiographisch negative Subarachnoidalblutung (nSAB). Aus: Kleinpeter G., Kalipciyan K., S. 24, Abb. 3.

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

GILENYA® ...

Make the first switch count!



GILENYA®, die 1x tägliche orale RRMS-Therapie mit

-  starker Wirkung in allen NEDA-4 Parametern der MS-Aktivität^{1,2}
-  reversibler selektiver Umverteilung der Lymphozyten³
-  guter Verträglichkeit und Sicherheit⁴



 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

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

References:

1. Kappos L et al. NEJM 2010; 362:387-401
2. Cohen JA et al. NEJM 2010; 362:402-415
3. Singer B et al. Expert Rev. Neurother 2013; 13(6):589-602
4. Izquierdo G et al. MSJ 2014; 20(7):877-881

Neue Neuroscience-basierte Nomenklatur psychopharmakologischer Medikamente

Die gegenwärtige psychopharmakologische Nomenklatur ist für nicht-psychiatrisch Eingeweihte meist verwirrend, spiegelt nicht die neueren Entwicklungen sowie das Wissen wider und führt „last, not least“ zu einer Verunsicherung bei den Patienten, die ihre Symptomatologie mit der Diagnose nicht in Einklang bringen können. Dies ist am besten durch das Beispiel der Antipsychotika, die bei der Behandlung von Depressionen Verwendung finden, gekennzeichnet [1].

Aus diesem Grund haben sich Vertreter der weltweit wichtigsten Organisationen des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), des American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), des Asian College of Neuropsychopharmacology (Asian CNP) und des International College of Neuropsychopharmacology (CINP) zusammengeschlossen und eine Nomenklatur entwickelt, die einem multiaxialen pharmakologischen System entspricht. Dieses System hat 5 Achsen:

1. Klasse (primäres pharmakologisches Ziel und relevante Mechanismen)
2. Familie (die verschiedenen Neurotransmitter und Mechanismen betreffend)
3. Neurobiologische Aktivitäten
4. Effektivität und wichtige Nebenwirkungen
5. Von Zulassungsbehörden anerkannte Indikationen

Durch dieses multiaxiale System werden die Indikationen durch pharmakologische Wirkmechanismen er-

setzt, wobei bei Achse 1 dem Klasseneffekt eine wesentliche Bedeutung zukommt. In weiterer Folge sollen die verschiedenen Achsen dazu dienen, das Verständnis über die verwendete Substanz und die einbezogenen Wirkmechanismen zu erweitern.



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

Eine in diesem Zusammenhang durchgeführte Befragung von in der klinischen Praxis tätigen Ärzten hat ergeben, dass das gegenwärtige System nicht als intuitiv, sondern als verwirrend und nicht hilfreich für die Patienten empfunden wird. Das neu vorgeschlagene System wiederum wird von 90 % der Ärzte positiv bewertet. Durch das neue System ist es nun auch möglich, die gegenwärtigen wissenschaftlichen Konzepte der Neuropsychopharmakologie weiter zu vertiefen.

Als Beispiel für die Bearbeitung der psychopharmakologischen Nomenklatur wurde die Behandlung der Hypertonie, die z. B. durch Diuretika, Betablocker, Angiotensin-konvertierende Enzymhemmer, Angiotensin-2-Rezeptorblocker, Kalziumkanalblocker, Alpha-blocker, Alpha-2-Rezeptorblocker, zentrale Antagonisten, periphere adrenerge Inhibitoren und blutgefäßerweiternde Substanzen gekennzeichnet ist, herangezogen. In diesem Sinne wurden nun bei der psychopharmakologischen Nomenklatur als Klasseneffekt,

Tabelle 1 siehe Printversion

das heißt als primärer pharmakologischer Angriffspunkt, z. B. die Wiederaufnahmehemmung oder der Rezeptorantagonismus bzw. der partielle Agonismus beschrieben. Für das für die Depressionsbehandlung neu zugelassene Medikament Vortioxetin ergibt sich z. B. folgende Charakteristik, wie sie in Tabelle 1 festgehalten ist.

Die neue Nomenklatur liegt sowohl als Zeitschriftenartikel [2], in Taschenbuchform [3] als auch als kostenlos downloadbare Smartphone-App „NbN“ für den täglichen Gebrauch vor. Durch ein interaktives computergesteuertes System sollen regelmäßig Verbesserungen erarbeitet werden und dadurch kann die Neuropsychopharmakologie ähnlich wie bei der Behandlung des Hypertonus durch den Klasseneffekt charakterisiert werden, mit einer weiteren Differenzierung in den 5 Ebenen. Auch soll durch den globalen Einsatz der weltweit führenden neuropsychopharmakolo-

gischen Gesellschaften eine bessere Hilfe für die Patienten, deren Familien und die Gesellschaft geboten werden [4].

Literatur:

1. Konstantinidis A, Papageorgiou K, Grohmann R, et al. Increase of antipsychotic medication in depressive inpatients from 2000 to 2007: results from the AMSP International Pharmacovigilance Program. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 449–57.
2. Zohar J, Nutt DJ, Kupfer DJ, et al. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1005–14.
3. Zohar J, Stahl S, Möller HJ, et al. NbNomenclature – Neuroscience-based Nomenclature. Cambridge University Press, Cambridge, 2014.
4. Andersen PH, Moscicki R, Sahakian B, et al.; 2013 CINP Summit Group. Securing the future of drug discovery for central nervous system disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 871–2.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite und zum Beitrag auf den Seiten 44 und 45

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:** Tablettkern: 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. **Besondere Patientengruppen:** Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg/20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. **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 in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (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 zeitgleich 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; 15 mg/20 mg zusätzlich: bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, da keine Daten vorliegen. **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; 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; bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal-/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; 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, Augenblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, 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 und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information:** Dezember 2014. *Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460.*



Science For A Better Life

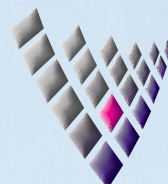
1 x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto®
rivaroxaban

* Details siehe FKI
LAT.01.2015.1586
Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Biomarker bei neurodegenerativen Demenzformen

G. Regelsberger, G. G. Kovacs

Kurzfassung: Neurodegenerative Erkrankungen sind durch fortschreitenden Verlust von Nervenzellen und die Ablagerung von pathologischen Konformeren von β -Amyloid, Prion-Protein, TDP-43, Tau oder α -Synuclein charakterisiert. Die Biomarkerforschung konzentriert sich auf die Erfassung der Veränderungen dieser Proteine und die Analyse von Biomarkern, die mit pathogenetischen Prozessen verbunden sind. Zurzeit sind $A\beta_{1-42}$, totales Tau, Phospho-Tau und 14-3-3-Protein im Liquor nachweisbar und werden in der diagnostischen Praxis verwendet. Durch die Analyse dieser Marker, kombiniert mit der klinischen Präsentation, neuropsychologischen Untersuchungen, Neuroimaging, EEG und der genetischen Analyse von Polymorphismen und Mutationen, können Hauptgruppen von Demenzformen

(Alzheimer-Erkrankung, rasch progrediente Demenz wie bei Prionenerkrankungen und weiters frontotemporale Demenz) mit hoher Wahrscheinlichkeit unterschieden werden.

Schlüsselwörter: Alzheimer, β -Amyloid, α -Synuclein, Biomarker, Demenz, Prion-Protein, Tau, TDP-43

Abstract: Biomarkers for Neurodegenerative Dementias. Neurodegenerative diseases are characterised by progressive neuronal loss and deposition of pathological conformers of β -amyloid, prion protein, TDP-43, tau, or α -synuclein. Biomarker research focuses on the

detection of the modifications of these proteins complemented by biomarkers associated with pathogenetic processes. Currently, 4 markers detectable in the cerebrospinal fluid are used in diagnostic practice: $A\beta_{1-42}$, total and phospho-Tau, and protein 14-3-3. By means of the evaluation of these markers, combined with the clinical presentation, neuropsychological examination, neuroimaging, EEG, and genetic analysis of polymorphisms and mutations, major groups of dementia (Alzheimer-type, rapidly progressive as in prion diseases, and frontotemporal dementia) can be distinguished with high likelihood. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (1): 8–15.**

Key words: Alzheimer, β -amyloid, α -synuclein, biomarker, dementia, prion protein, tau, TDP-43

■ Einleitung und Zielsetzungen

Neurodegenerative Erkrankungen sind durch einen progredienten Verlust von Nervenzellen sowie eine Konformationsänderung bestimmter Proteine charakterisiert [1]. Das klinische Bild der jeweiligen Erkrankung hängt dabei von der betroffenen Hirnregion ab. Die häufigsten klinischen Symptome neurodegenerativer Erkrankungen sind (1) kognitiver Abbau, Demenz einschließlich der so genannten frontotemporalen Demenz; (2) Bewegungsstörungen, einschließlich L-Dopasensitiven oder atypischen Parkinson-Syndromen, reiner Akinesie mit „Freezing“-Phänomen, supranukleärer Blickparese, kortikobasalem Syndrom und weiters hyperkinetischer Symptome, reiner Ataxien oder Motoneuronenerkrankung-assoziierte Veränderungen und (3) die Kombination verschiedener Symptome.

In der Praxis werden die klinische Klassifikation von Erkrankungen und neuropsychologische Untersuchungen zusammen mit dem Ausschluss von nichtneurodegenerativen Störungen durch Neuroimaging- und Labormethoden verwendet. In der vorliegenden Übersicht werden wir uns auf Biomarker in Körperflüssigkeiten beschränken. In der klinischen Praxis existiert ein Widerspruch zwischen der großen Zahl an Patienten und der geringen Nachfrage nach Biomarkern. Dies könnte durch folgende Gegebenheiten bedingt sein: (1) Der Großteil der verfügbaren Biomarker kann nur aus dem Liquor cerebrospinalis bestimmt werden. (2) Es gibt keine ursächliche Therapie bei Demenzerkrankungen. (3) Durch Klinik, Neuropsy-

chologie und Bildgebung können die wichtigsten Formen der Erkrankungen mit ausreichender Sicherheit bestimmt werden.

(4) Die momentan verfügbaren Biomarker liefern nur eine geringe zusätzliche Information für die Diagnosestellung. Entwicklungen in der jüngeren Vergangenheit eröffnen neue Perspektiven zur besseren klinischen Einteilung von Patienten für eine verbesserte Prognose, für klinische Therapieversuche, zur Vermeidung unerwünschter Nebeneffekte (z. B. Neuroleptika bei Lewy-Körperchen-Demenz) oder für das öffentliche Gesundheitswesen (Prionenerkrankungen). Einige dieser Entwicklungen sind bereits umgesetzt und andere werden es in naher Zukunft sein. Der vorliegende Artikel hat daher 2 Ziele: (1) Es soll ein Überblick über die derzeit verfügbaren Biomarker in Körperflüssigkeiten gegeben werden. (2) Es sollen neue Perspektiven zusammengefasst werden, um den Klinikern eine angemessene Interpretation zu ermöglichen, sobald neue Verfahren verfügbar sind.

Zurzeit werden Biomarker in Körperflüssigkeiten hauptsächlich bei Demenzerkrankungen verwendet, wobei sie mit denjenigen überlappen, die bei Bewegungsstörungen nützlich sind. Wir werden uns aber in dieser Übersicht auf Demenzerkrankungen beschränken, die wir wie folgt gruppiert haben: Alzheimer-Krankheit (AK), rasch progrediente Demenz und frontotemporale Demenz (FTD).

■ Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen: Auswirkungen auf die Entwicklung neuer Biomarker

Die basalen Mechanismen der Neurodegeneration sind der programmierte Zelltod, synaptische Degeneration, Versagen der intrazellulären Detoxifikationsmechanismen und die Akkumulation von nicht abbaubaren fehlgefalteten Proteinen [1]. Diese beinhalten abnorme Protein-Protein-Interaktionen, die zur Aggregation und damit Bildung von Fibrillen führen. Die molekularpathologische Klassifikation neurodegenerativer

Eingelangt am 4. Juni 2013; angenommen nach Revision am 22. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 21. November 2013

Aus dem Klinischen Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc. Prof. PD Dr. Gabor G. Kovacs, Klinisches Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gabor.kovacs@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Auflistung von Proteinen, mit neurodegenerativen Krankheiten assoziierte Modifikationen sowie Krankheiten und dominierende Proteinablagerungen.

Protein	Relevante Modifikationen	Krankheit	Dominierende Proteinablagerung	Bemerkung
A β	Spaltprodukte Oligomerformen	M. Alzheimer	Extrazellulär und vaskulär	Liquor A β_{1-42} : alltägliche Diagnostik
Prionprotein	PK-Resistenz, Glykosylierung, Oligomerformen	CJK FFI GSS	Extrazellulär, selten intrazellulär	Totales PrP im Liquor nachweisbar, noch keine Routineuntersuchung
α -Synuclein	Phosphorylierung Oligomerformen	M. Parkinson Lewy-Körperchen-Demenz Multiple Systematrophie	Nervenzelle >> Glia Nervenzelle >> Glia Glia >> Nervenzelle	Totales α -Synuclein im Liquor nachweisbar, noch keine Routineuntersuchung
Tau	Phosphorylierung Isoformen (3R, 4R)	M. Pick PSP CBD Silberkörnerkrankheit Tauopathie mit globulären glialen Inklusionen M. Alzheimer, NFT-Demenz	Nervenzelle Nervenzelle + Gliazelle Nervenzelle + Gliazelle Nervenzelle + Gliazelle Glia >> Nervenzelle Nervenzelle	t-Tau: alltägliche Diagnostik p-Tau: alltägliche Diagnostik Isoformen werden noch untersucht Oligomere und phosphorylierte Formen werden noch untersucht
TDP-43	Phosphorylierung	FTLD-TDP (1–4 Subtypen) MNEK-TDP FTLD-MNEK-TDP	Nervenzelle + Gliazelle Nervenzelle + Gliazelle Nervenzelle + Gliazelle	Totales und phosphoryliertes TDP-43 in Liquor und Plasma nachweisbar, noch keine Routineuntersuchung

CBD: kortikobasale Degeneration; CJK: Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; FFI: fatale familiäre Insomnie; GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit; FTLD: frontotemporale Lobärdegeneration; MNEK: Motoneuronerkrankung; NFT: neurofibrilläre Bündel; PSP: supranukleäre Blickparese.

Erkrankungen basiert auf der konformationellen Änderung bestimmter Proteine [1]. Die wichtigsten Proteine umfassen Tau, β -Amyloid (A β), α -Synuclein, TDP-43 („TAR-DNA-binding protein“) und das Prion-Protein (PrP). Diese Proteine lagern sich im Gehirn bei sporadischen („idiopathischen“) und genetischen Erkrankungen ab. Ein weiteres Protein, FUS („fused in sarcoma“), ist mit einer seltenen Form einer sporadischen frontotemporalen Lobärdegeneration sowie einer seltenen Form einer familiären Motoneuronerkrankung assoziiert. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Suche nach neuen Biomarkern einerseits auf Proteine fokussiert ist, die direkt mit den neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sind (z. B. A β und Tau bei AK, α -Synuclein bei Lewy-Körperchen-Demenz), andererseits auf Marker des neuronalen Zelltodes (z. B. Signalpeptide, neuroinflammatorische Marker, Komponenten des proteinprozessierenden Systems) [2]. Biomarker können den Klinikern in 2 Bereichen hilfreich sein: einerseits bei der Einteilung der Erkrankungen (auf der Grundlage der für die Neurodegeneration relevanten Proteine entsprechend der neuropathologischen Klassifikation mit differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten) und andererseits bei der Beurteilung der für die Pathogenese relevanten Proteine (um die Dynamik und Prognose der Erkrankung zu bewerten oder auch für die Verlaufskontrolle der Therapie).

In Bezug auf die für die Neurodegeneration bedeutsamen Proteine muss hier gesagt werden, dass es momentan keine Antikörper gibt, die die Konformationsänderung aufspüren. Daher sind Antikörper notwendig, die biochemische Veränderungen der Proteine aufdecken, sodass die neurodegenerativen Erkrankungen untereinander sowie von nichtneurodegenerativen Erkrankungen unterschieden werden können. Für die Detektierbarkeit eines Proteins ist auch dessen Lokalisation ent-

scheidend: einerseits in welchen Zelltypen (z. B. Nervenzelle, Gliazelle oder extrazellulär), andererseits in welchen subzellulären Kompartimenten (z. B. Kern, Zytoplasma, Zellfortsätze) es vorhanden ist. Es ist offensichtlich, dass Proteine, die innerhalb der Neuronen Ablagerungen bilden, über andere Transportwege in Körperflüssigkeiten gelangen können als Proteine, die in Gliazellen oder extrazellulär abgelagert werden [1]. Die Hauptaspekte der klinischen und molekularpathologischen Klassifikation in Bezug auf Biomarker werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei vielen neurologischen Erkrankungen spielen Entzündungsreaktionen im Gehirn eine wichtige Rolle, wobei an der Pathogenese inflammatorische Proteine beteiligt sind. Mikrogliazellen können Zytokine (z. B. IL-1 β , IL-6, TNF- α , Interferon- γ), Chemokine (z. B. MIP1 α , MIP1 β , CXCL8), Wachstumsfaktoren (z. B. M-CSF), Komplement-Bestandteile (z. B. C1q, C3, C4, C9) und reaktive Sauerstoffspezies ausschleiden. Erhöhte Konzentrationen dieser Moleküle findet man daher auch in pathologisch veränderten Regionen des Gehirns von AK-Patienten [3]. Toll-ähnliche Rezeptoren (TLR) können zur Aktivierung von Gliazellen führen und neurodegenerative Veränderungen herbeiführen, andererseits kann eine durch TLR bedingte Aktivierung von Mikrogliazellen auch bei der Beseitigung von A β eine Rolle spielen [4]. Reaktive Astrozyten umgeben bei AK-Patienten die A β -Ablagerungen und trennen sie somit vom gesunden Gewebe ab [5]. Sie zeigen dabei intrazellulär eine erhöhte Expression von insulinabbauendem Enzym (IDE), wenn sie Kontakt mit A β haben [6]. Die Bildung von Entzündungsfaktoren in reaktiven Astrozyten bedingt wahrscheinlich neuropathologische Veränderungen im Gehirn. Zum Beispiel kann die vermehrte Sekretion von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen zu ei-

nem Eindringen von peripheren Leukozyten führen und damit Entzündungsreaktionen verstärken [7]. Bisher haben mehrere Studien versucht, einen Zusammenhang zwischen der Änderung von inflammatorischen Proteinen und dem Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen herzustellen. So wurden z. B. mittels immunologischer Methoden 120 Signalproteine im Blutplasma von AK-Patienten analysiert, davon wurden 18 als vielversprechend eingestuft. Nachfolgende Untersuchungen konnten diese Ergebnisse aber nicht bestätigen [8]. Ein Übersichtsartikel stellt die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse der Quantifizierung von verschiedenen inflammatorischen Proteinen in Liquor, Serum und Plasma von AK-Patienten zusammen. Viele Studien zeigten darin Veränderungen inflammatorischer Metabolite, jedoch nur Clusterin und α -2-Makroglobulin scheinen als Marker für Diagnose, Krankheitsverlauf und Wirksamkeit einer Behandlung geeignet [9].

■ Biomarker bei unterschiedlichen Demenzformen

Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung: Untersuchungen im Liquor

Bei der Alzheimer-Erkrankung spielen 2 Formen von Proteinaggregaten im Gehirn eine wichtige Rolle: einerseits die extrazellulären Plaques, die vor allem aus dem β -Amyloid-Peptid $A\beta_{1-42}$ bestehen und andererseits die intrazellulären neurofibrillären Bündel (NFT), die vor allem hyperphosphoryliertes Tau-Protein enthalten. Es konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der Konzentration von gesamtem Tau (t-Tau), phosphoryliertem Tau (p-Tau) und dem $A\beta_{1-42}$ im Liquor unter Berücksichtigung des klinischen Kontextes für die Diagnose eines Morbus Alzheimer von Bedeutung ist [10]. Die Bestimmung dieser Parameter erlaubt die Differenzierung zwischen der AK und normalen Alterungsprozessen bzw. neurologischen Erkrankungen. Die Quantifizierung erfolgt durch einen enzymgebundenen Immunosorbent-Assay (ELISA) unter Verwendung von 2 antigenspezifischen Antikörpern. Der Liquor sollte dabei nicht blutig sein. Nur Polypropylenröhrchen sind für die Aufbewahrung des Liquors geeignet, um eine Adsorption der Liquorproteine an die Gefäßoberfläche zu vermeiden und damit die nachfolgenden Analysen nicht zu verfälschen. Durch eine 10-minütige Zentrifugation bei 2000 g werden Zellen und unlösliche Bestandteile abgetrennt. Der Liquor kann bei Raumtemperatur innerhalb von 48 Stunden oder gefroren auf Trockeneis verschickt werden.

$A\beta$ kommt vor allem in 2 Varianten vor, die sich am C-Terminus der Peptidkette unterscheiden und aus 40 oder 42 Aminosäuren bestehen. $A\beta_{1-42}$ besitzt dabei die deutlich höhere Fähigkeit, Aggregate und damit Plaques zu bilden. Zur Detektion verwendet man somit Antikörper, die den C-terminalen Abschnitt des $A\beta_{1-42}$ erkennen. Eine hohe Zahl an Plaques in Neokortex und Hippokampus korreliert mit einer niedrigen Konzentration von $A\beta_{1-42}$ im Liquor [11]. AK-Patienten zeigen üblicherweise einen Abfall der $A\beta_{1-42}$ -Konzentration auf etwa 50 % jener von Kontrollen. Normale Konzentrationen findet man bei psychiatrischen Erkrankungen wie Depression oder bei der Parkinson-Erkrankung, während neben AK auch andere Demenzen erniedrigte Werte aufweisen können. Somit ist es mit dem $A\beta_{1-42}$ -Wert selbst nicht möglich, verschiedene Demenzformen zu unterscheiden, aber ein Wert im Normal-

bereich deutet auf das Vorliegen eines neurodegenerativen Krankheitsprozesses hin, der nicht vom Alzheimer-Typ ist.

Beim Tau-Protein sind 2 Formen wichtig, einerseits das so genannte totale Tau (t-Tau), andererseits phosphoryliertes Tau (p-Tau). Die Zunahme der Konzentration von t-Tau ist bei neuronaler und axonaler Degeneration (z. B. Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Schlaganfall, Trauma) am höchsten und bei AK-Patienten etwa 3× höher als bei Gesunden, dagegen weisen Patienten mit Depression („Pseudodemenz“) eine normale t-Tau-Konzentration auf. Während t-Tau einen Marker für neuronale Schäden darstellt, findet man keine Erhöhung von p-Tau bei einem Schlaganfall oder der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Antikörper gegen Epitope mit phosphoryliertem Serin oder Threonin dienen zur Quantifizierung von p-Tau. Die Konzentration von p-Tau spiegelt den Phosphorylierungsgrad von Tau wider und damit die Bildung von NFTs bei der AK. Hohe Konzentrationen von p-Tau werden bei AK-Patienten gefunden. Patienten mit Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, Depression, vaskulärer, Lewy-Körperchen- oder frontotemporaler Demenz (abhängig vom Subtyp, siehe unten) weisen dagegen normale Konzentrationen auf. Die 3 Parameter im Liquor ($A\beta_{1-42}$, t-Tau, p-Tau) weisen bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung („mild cognitive impairment“ [MCI]), die im Laufe der Jahre zu AK-Patienten werden, ähnliche Werte auf wie AK-Patienten und unterscheiden sich bei Patienten mit stabiler MCI [12]. Die diagnostische Zuverlässigkeit ist für die Kombination der 3 Parameter höher als für jeden alleine. Die klinische Diagnose der AK sollte aber immer neben der biochemischen Analyse auch die klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren einschließen. Eine Studie mit Teilnehmern, die ein erhöhtes Risiko für die autosomal dominante Alzheimer-Erkrankung besitzen, ergab, dass $A\beta_{1-42}$ im Liquor bereits 25 Jahre vor den ersten klinischen Symptomen abnimmt und Tau 15 Jahre vorher zunimmt [13]. Dies unterstreicht, dass die Suche nach Biomarkern für die präklinischen Stadien der Erkrankung von Nutzen ist. Tatsächlich schlagen jüngste Empfehlungen vor, dass 3 Stadien der AK (hier definiert als Demenzerkrankung mit Ablagerung von $A\beta$ -Plaques und intrazellulären Tau-positiven Fibrillerveränderungen) unterschieden werden sollten: präklinische AK, durch AK bedingte MCI und AK mit Demenz [14]. Im präklinischen Stadium zeigen Patienten eine $A\beta$ -Pathologie, aber noch keine neuronale Degeneration (MRT oder t-Tau im Liquor). Als nächstes folgt dann das MCI-Stadium, das eine heterogene Störung darstellt. Eine niedrige Liquorkonzentration von $A\beta$, eine hohe von Tau und das Auftreten von p-Tau im Liquor unterscheidet die durch AK bedingte MCI von einer stabilen MCI oder einer MCI anderer Ursache.

Zusammenfassend können Biomarker eine höhere Zuverlässigkeit gewährleisten, ob nun eine AK-bezogene Pathologie vorliegt oder nicht, jedoch gibt es derzeit keine Biomarker für Demenzen, die nicht zum AK-Typ gehören. Die Vorhersagekraft der Biomarker im Liquor nimmt mit länger andauernder Verlaufskontrolle zu und mit dem Alter ab. Entsprechend den NIA-AA-Kriterien [15] ist die Verwendung von Biomarkern unter 3 Umständen sinnvoll, um die Sicherheit eines AK-pathophysiologischen Prozesses zu erhöhen: Bei Forschungsstudien, klinischen Therapiestudien und als optionales klinisches

Werkzeug, wo es verfügbar ist und vom Kliniker als geeignet erachtet wird.

Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung: Genetische Analyse

Zwei Aspekte müssen hier erwähnt werden: Wenn eine Einverständniserklärung für die Durchführung einer genetischen Analyse erteilt wurde, sollte bei früh einsetzenden Formen der genetische Hintergrund abgeklärt werden. In einem ersten Schritt sollten bei der früh einsetzenden oder familiären Form der AK-Demenz die Gene APP, PSEN1 und PSEN2 analysiert werden [16]. Wenn das Ergebnis keinen Hinweis auf einen Defekt liefert, sollte ein Gespräch angeboten werden, welche weiteren Gene analysiert werden sollten oder ob in manchen Fällen eine Exom-Sequenzierung sinnvoll ist. Es gibt mehrere Beispiele von familiären Demenzerkrankungen, wo die Familie erleichtert war, nachdem die genaue genetische Ursache definiert war, da sie viele Jahre der Unsicherheit über die Erkrankung bei Familienmitgliedern ausgesetzt war. Bei sporadischen Formen oder bei älteren Patienten kann nach Polymorphismen in verschiedensten Genen gesucht werden. Obwohl viele Studien zeigten, dass unterschiedliche Polymorphismen mit einem geringfügig erhöhten Risiko für AK assoziiert sind (z. B. SORL1, ABCA7, BIN1, CD33, CD2AP, CLU, CR1, EPHA1, MS4A4E/MS4A6A und PICALM [16]), wird derzeit in der klinischen Praxis nur die Analyse des APOE-Gens verwendet. Das Genprodukt, Apolipoprotein E (ApoE), spielt beim Transport von Lipiden eine wichtige Rolle. Im Gehirn wird es vor allem in Astrozyten gebildet und transportiert Cholesterin über LDL-Rezeptoren in Neuronen. Das APOE-Gen tritt in 3 Allelen auf, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$, wobei die Häufigkeit des $\epsilon 4$ -Allels bei AK-Patienten deutlich erhöht ist. Das $\epsilon 4$ -Allel stellt somit einen der größten Risikofaktoren für die Entstehung einer AK dar. Die weltweite Häufigkeit beträgt 8,4 % ($\epsilon 2$), 77,9 % ($\epsilon 3$) und 13,7 % ($\epsilon 4$) [17]. ApoE ist ein Protein aus 299 Aminosäuren und einer Größe von 34 kDa. Die 3 Isoformen unterscheiden sich in den Aminosäuren 112 und 158, ApoE2 mit Cys112 und Cys158, ApoE3 mit Cys112 und Arg158, sowie ApoE4 mit Arg112 und Arg158. Diese Unterschiede in der Sequenz führen zu strukturellen Veränderungen und damit verbunden zu veränderten Bindungseigenschaften gegenüber Lipiden, Rezeptoren und dem A β [18]. Die Anwesenheit eines $\epsilon 4$ -Allels erhöht das AK-Risiko um das 2–3-Fache, 2 $\epsilon 4$ -Allele erhöhen es um das 5-Fache. Weiters verringert jedes $\epsilon 4$ -Allel den Beginn der AK um 6–7 Jahre [19]. Allerdings berücksichtigen die Empfehlungen der Arbeitsgruppe des „National Institute on Aging – Alzheimer’s Association“ (NIA-AA) kaum den APOE-Genotyp bei der Diagnose der AK [15].

Es stehen mehrere Methoden zur Genotypisierung des APOE-Gens zur Verfügung. Ausgangsmaterial ist genomische DNA, die z. B. aus Blut isoliert wurde. Bei der Analyse mittels Restriktionsfragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) wird aus dem Bandenmuster auf das Vorliegen der entsprechenden Allele geschlossen [20]. Die Methode der reversen Hybridisierung wird von der Firma Innogenetics angeboten (INNO-LiPA ApoE [21]). Allelspezifische Oligonukleotid-Sonden für APOE in einer Nitrozellulosemembran dienen zum Nachweis. Die SNaPshot-Analyse verwendet allelspezifische Primer unterschiedlicher Länge, die eine Base vor dem Polymor-

phismus enden. Die Auftrennung der PCR-Produkte im DNA-Sequenzierer liefert Informationen über den APOE-Genotyp [22]. Die Fluoreszenz-Polarisation (FP) nutzt mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markierte Nukleotide, die in die DNA-Kette eingebaut werden, zur APOE-Genotypisierung [23]. Die beiden letztgenannten Methoden erlauben einen hohen Probendurchsatz, erfordern aber eine teure apparative Ausstattung.

Zukunftsperspektiven der Alzheimer-Diagnostik

Neben den für eine Krankheit charakteristischen neuropathologischen Veränderungen können zusätzliche Läsionen vorhanden sein, die den Krankheitsverlauf beeinflussen oder abändern. Es kann daher zusätzlich eine Gefäßerkrankung auftreten oder es liegen weitere Proteinopathien vor [24]. Entsprechend neuen Beobachtungen wäre es korrekter, die AK als „Multi-Proteinopathie“ zu bezeichnen [1, 2]: α -Synuclein kommt in ca. 20–40 % der AK-Fälle, TDP-43 in 25–40 % der AK-Fälle vor; weiters findet man zusätzliche Tauopathie-Formen [24, 25]. Die Auswertung einer Kombination mehrerer Proteine (TDP-43, α -Synuclein, sowie verschiedene Phospho-Tau-Formen oder Tau-Isoformen) aus Körperflüssigkeiten in Zusammenschau mit neuroradiologischen Merkmalen und der Konstellation der klinischen Symptome sowie genetische Polymorphismen wird zu einer besseren Gruppierung der Patienten führen [26]. Hierdurch ist eine verbesserte Prognoseeinschätzung möglich, welche in weiterer Folge eine bessere symptomatische Therapiestrategie ermöglichen wird. TDP-43, Phospho-TDP-43, sowie α -Synuclein (einschließlich Oligomer-Formen) können bereits in Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden [27–30]. Bei AK ist eine Erhöhung der α -Synuclein-Konzentration (totales α -Synuclein) im Liquor beschrieben worden, wenngleich bei Lewy-Körperchen-Krankheiten eher eine Verminderung zu beobachten ist (siehe dazu die Übersicht in [30]). Die Entdeckung von Markern für krankheitsassoziierte Formen von α -Synuclein (z. B. Oligomere oder Phospho- α -Synuclein) würde eine bessere Unterteilung von Krankheiten mit α -Synuclein-Ablagerungen ermöglichen. Wir haben kürzlich einen Antikörper entwickelt, der selektiv krankheitsassoziiertes α -Synuclein bindet [31] und derzeit in Körperflüssigkeiten getestet wird. Die Untersuchung von A β -Peptidmustern (z. B. A β_{1-37} , A β_{1-38} , A β_{1-39} , A β_{1-40} und A β_{1-42}) im Liquor könnte Krankheitsformen unterscheiden [32] oder die Umwandlung von durch AK bedingter MCI in AK mit Demenz beurteilen helfen [19]. Die gemeinsame Analyse mehrerer Proteine im Liquor, inklusive Ubiquitin, der zentralen Komponente des Protein-prozessierenden Systems in der Zelle, könnte somit Untergruppen von AK-Patienten mit unterschiedlichen klinischen Profilen definieren [33].

Im Blutplasma wurden bisher > 20 Untersuchungen durchgeführt, um die Konzentration von A β_{1-40} und A β_{1-42} als diagnostischen oder biologischen Risikofaktor zu überprüfen (Übersicht in [34]). Die Ergebnisse zeigten, dass erhöhte Plasmawerte von A β_{1-42} ein vorausgehender Risikofaktor für AK sind, während abnehmende Plasmawerte von A β_{1-42} oder eine Verminderung des A β_{1-42} /A β_{1-40} -Verhältnisses den Beginn der Erkrankung anzeigen. Einige weitere Moleküle wurden untersucht, ob sie als Plasma-Biomarker für AK geeignet sind, wie Homocystein, Proteine von Entzündungsreaktionen (z. B. C-reaktives Protein, IL-1 β , TNF, IL-6, TGF- β) und Choleste-

rin (für eine Übersicht siehe [19]). Diese Moleküle haben jedoch bei unterschiedlichen Studien widersprüchliche Ergebnisse geliefert.

Diagnostik bei rasch progredienter Demenz: Molekulare Diagnostik von Prionenerkrankungen

Menschliche Prionenerkrankungen zeigen einen schnellen und progressiven Verlust von Neuronen, der mit einer Vakuolisierung im Neuropil verbunden ist. Ursache ist die Umwandlung des physiologischen zellulären Prion-Proteins (PrP^C) in das pathologische Prion-Protein (PrP^{Sc}), wobei es zu einer Fehlfaltung und somit Änderung der Konformation des Proteins kommt. Prionenerkrankungen sind übertragbare spongiforme Enzephalopathien, sodass eine möglichst frühe Diagnose essenziell ist [35]. Unterschiedliche Typen von PrP^{Sc}, die sich in der Fragmentgröße nach Behandlung mit Proteinase K oder im Glykosylierungsmuster unterscheiden und nachweisbar sind, stehen gemeinsam mit der Konstellation im polymorphen Kodon 129 (Methionin/Valin) des PrP-Gens (PRNP) mit den verschiedenen Phänotypen der Erkrankung in Beziehung. Bei der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) unterscheidet man zumindest 6 Phänotypen, die mit verschiedenen Prionenstämmen unterschiedlicher physikochemischer Eigenschaften in Beziehung stehen [36]. Es wird daher die Untersuchung des PRNP-Gens empfohlen, da seltene molekulare Subtypen einen atypischen Verlauf aufweisen können, einschließlich fehlender triphasischer Wellen im EEG oder einer Krankheitsdauer > 12 Monate [35]. Weiters treten genetische Prionenerkrankungen nicht selten mit ähnlichen Symptomen und Krankheitsverlauf wie sporadische Formen auf bzw. kann die familiäre Anamnese fehlen. Diese Fakten unterstreichen die wichtige Rolle der genetischen Untersuchung bei der Diagnostik der Prionenerkrankungen. Derzeit ist die definitive Diagnose einer Prionenerkrankung nur aus einer Gehirnbiopsie bzw. -autopsie möglich [35] und es gibt keinen verlässlichen Test, der eine Prionenerkrankung vor dem Tod diagnostizieren könnte. Die zuverlässigste *In-vivo*-Methode stellt momentan die Kombination von klinischen Symptomen, EEG (periodische Komplexe, triphasische Wellen), kranialer MRI (Hochsignal in den Stammganglien bzw. im Thalamus oder in kortikalen Regionen, bei T2, FLAIR und insbesondere bei diffusionsgewichteter Bildgebung), Detektion des 14-3-3-Proteins im Liquor und Genotypisierung des PRNP dar. 14-3-3 stellt einen generellen Marker für neuronale Schädigungen dar und liefert ein positives Ergebnis bei Enzephalitis (inklusive paraneoplastischer Formen), subarachnoidaler Blutung, epileptischen Anfällen und Schlaganfall, sodass dieser Marker daher immer in Zusammenschau mit der klinischen Konstellation beurteilt werden muss. Für die Analyse des 14-3-3-Proteins werden der Liquor lyophilisiert und die Liquorproteine durch Polyacrylamid-Gelelektrophorese aufgetrennt. Nach dem Transfer auf eine Membran erfolgt die Detektion mit einem Anti-14-3-3-β-Antikörper [37]. Die Bestimmung von t-Tau bietet eine weitere Möglichkeit, Nervenzellverlust zu diagnostizieren [38]. Die Kombination von 14-3-3 und t-Tau sollte die diagnostische Sensitivität für die Bestimmung einer CJK erhöhen. Als weiterer Kandidat im Liquor wurde Ubiquitin durch einen Proteomics-basierten Ansatz gefunden [39]. Die Zunahme von Ubiquitin im Liquor von CJK-Patienten könnte auf eine Rolle von Ubiquitin im Entstehungsprozess

der Krankheit hindeuten, allerdings wird die Bestimmung von Ubiquitin noch nicht routinemäßig angewendet. Zusammenfassend werden bei der Diagnostik rasch progredienter Demenzen folgende Untersuchungen empfohlen: im Liquor die Proteine 14-3-3, Tau (t- und p-Tau) und Aβ₁₋₄₂, weiters EEG und MRI und schließlich die genetische Untersuchung des PRNP-Gens, insbesondere Kodon 129. Bei der Interpretation der erhobenen Daten stehen die Mitarbeiter des österreichischen Referenzzentrums für menschliche Prionenerkrankungen gerne zur Verfügung (<http://www.meduniwien.ac.at/kin/>).

Zukunftsperspektiven der Prionendiagnostik

Studien zur Detektion des krankheitsassoziierten PrP im Liquor werden seit 1992 durchgeführt, aber bisher ohne Erfolg. Obwohl eine Technik, die die Mikroskopie und Fluoreszenz verwendet, die Detektion von PrP-Aggregaten im Liquor erlaubt, liegt die Sensitivität nur bei 20 % [40]. Kürzlich konnte die Anwesenheit von gesamtem PrP in menschlichem Liquor bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen gezeigt werden. Eine deutliche Abnahme der Gesamtmenge an PrP ist in ausgetesteten neurodegenerativen Erkrankungen (CJK, AK, Lewy-Körperchen-Demenz, Parkinson-Erkrankung) im Vergleich zu nichtneurodegenerativen Erkrankungen und gesunden Kontrollen beobachtet worden [41]. Zwei Methoden zur Detektion von PrP^{Sc} im Blut sind in der Entwicklung: Die ELISA-basierte Methode verwendet keine Behandlung mit Proteinase K und wurde von der Firma Amorfix in einer großen Studie an Plasmaproben getestet, eine hohe Spezifität wurde berichtet [42]. Die zweite Methode verwendet das Prinzip der zyklischen Vermehrung fehlgefalteter Proteine („protein-misfolding cyclic amplification“ [PMCA]). Durch PMCA kann die Konzentration eines pathologischen Proteins so erhöht werden, dass es nachweisbar wird. Dadurch könnte zukünftig ein Test im Blut möglich sein [43]. Kürzlich berichteten Edgeworth et al. über eine blutbasierte Methode zur Detektion einer Prioneninfektion bei der neuen Variante der CJK [44].

Diagnostik bei frontotemporaler Demenz mit und ohne Bewegungsstörungen

Die frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) stellt eine Gruppe von klinisch und pathologisch heterogenen Störungen dar. Klinisch präsentiert sie sich in Form einer frontotemporalen Demenz (FTD), die auch mit der progressiven supranukleären Blickparese (PSP), dem kortikobasalen Syndrom (CBS), amyotropher Lateralsklerose oder atypischem Parkinsonismus als Bewegungsstörungskomponente assoziiert sein kann. FTLD stellt eine neuroradiologische oder neuropathologische Bezeichnung dar – die FTD ist das klinische Korrelat [1]. FTD ist mit mindestens 3 neurodegenerationsassoziierten Proteinen verbunden: TDP-43, Tau und selten FUS. Die Hauptformen werden als FTLD-Tau (z. B. M. Pick, PSP, kortikobasale Degeneration, Silberkörnerkrankheit, Tauopathie mit globulären glialen Inklusionen), FTLD-TDP, FTLD-FUS, FTLD-UPS (Inklusionen sind nur mit Antikörpern gegen das UPS [Ubiquitin-Proteasom-System] detektierbar) und FTLD-ni (ni bedeutet, dass keine zellulären Proteininklusionen vorliegen) bezeichnet. Momentan kann nur Tau-Protein routinemäßig im Liquor bestimmt werden. In der klinischen Praxis wird die korrekte Einordnung durch eine detaillierte neuropsychologische Untersuchung, das Muster der Atrophie beim MRI und genetische Analysen gestützt. Nimmt man alle möglichen

Tabelle 2: Auflistung von Protein-Biomarkern und weiteren Untersuchungen bei verschiedenen Demenzformen.

Biomarker/Untersuchung	Alzheimer	Demenzform	
		Rasch progredient (CJK)	Frontotemporal
Protein-Biomarker			
A β ₁₋₄₂ (Liquor)	↓	=	=
p-Tau	↑	=	=
t-Tau	↑	↑	↓ oder =*
14-3-3-Protein	—*	+	—**
Zusätzliche Untersuchungen			
MRT	vB	vB	vB
Neuropsychologie	vB	wb	vB
EEG	wb	vB	wb
Genanalyse			
Polymorphismen	APOE	PRNP (Kodon 129)	—
Mutationen	APP, PSEN1, PSEN2	PRNP	C9orf72, MAPT, GRN, TARDBP, CHMP2B, VCP

CJK: Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; ↓: erniedrigt; =: nicht verändert; ↑: erhöht; —: negativ; +: positiv; vB: von Bedeutung; wb: weniger bedeutend; *: noch keine ausreichende Erfahrung bei verschiedenen Tauopathien bzw. TDP-43-Proteinopathien; **: kann bei rasch progredienten Formen auch positiv sein.

Kombinationen von klinischen Syndromen und die FTLD-Pathologie zusammen, wurde vorgeschlagen [45], FTLD-Patienten entsprechend ihren hauptsächlichen pathologischen Substraten einzuteilen, durch biochemische Biomarker für AK und FTLD oder andere Beobachtungen, die auf die Pathologie hinweisen (wie eine abnorme Elektromyographie oder eine begleitende subklinische ALS). Hinsichtlich der Biomarker in Körperflüssigkeiten ist eine Bestimmung von TDP-43 derzeit möglich, auch im Blutplasma [27, 28], jedoch noch nicht in der Praxis etabliert, da seine Zuverlässigkeit noch überprüft werden muss. Die Analyse des Tau-Proteins bei der FTLD mit Tau-Pathologie zeigte unterschiedliche Ergebnisse [45], hauptsächlich durch die geringe Zahl an pathologisch gesicherten Fällen in den verschiedenen Studien und die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden bedingt. Zusammenfassend ergibt sich, dass unter den Patienten mit mutmaßlichem klinischem FTLD-Syndrom ein normales AK-Biomarkerprofil im Liquor durch den Ausschluss einer AK-Pathologie auf eine FTLD hindeutet. In dieser Hinsicht ist es interessant, dass geringere t-Tau-Konzentrationen im Liquor bei FTLD-Fällen, die durch Autopsie als solche bestätigt wurden, im Vergleich zu AK erhalten wurden [46]. Eine Analyse genetischer Veränderungen kann hilfreich sein, da einige Mutationen auch in „sporadischen“ Fällen auftreten können. Die folgenden Gene sind mit FTLD assoziiert: MAPT (Tau), TARDBP (TDP-43), CHMP2B, GRN (Progranulin), C9orf72, und VCP („valosin-containing protein“; meistens mit Einschlusskörpermyopathie und Morbus Paget assoziiert). Von diesen sind Mutationen von C9orf72, GRN und MAPT am häufigsten mit FTLD assoziiert [1, 47].

Zukunftsperspektiven der FTLD-Diagnostik

Ein positiv prädiktiver Biomarker für FTLD (anstelle der Abwesenheit eines positiven Biomarkers für AK) ist für einen liquordiagnostischen Algorithmus zum Nachweis von FTLD unbedingt notwendig. Wie bereits erwähnt kann auch TDP-43 in Liquor und Plasma nachgewiesen werden. Es ist jedoch momentan noch fraglich, ob sich die Gesamtkonzentration von TDP-43 im Plasma oder Liquor eignet, die FTLD-Fälle von Kontrollen zu unterscheiden. Jedoch könnten sensitive

Messungen von unterschiedlich phosphoryliertem TDP-43 nutzbare Zusammenhänge liefern. Da FTLD-TDP häufig mit Mutationen im GRN-Gen assoziiert ist, die zu einer Protein-Haploinsuffizienz führen, wurde die Konzentration von Progranulin bei Patienten mit FTLD-assoziierten klinischen Syndromen gemessen [45]. Während Progranulin im Plasma von FTLD-Patienten und asymptomatischen Familienmitgliedern erniedrigt ist, die eine Mutation im GRN-Gen tragen, liegen die Werte bei Patienten mit FTLD-assoziierten Störungen ohne GRN-Mutationen im Bereich von Kontrollen [45]. Die Muster von Phospho-Tau und der Nachweis von Tau-Isoformen könnten helfen, die Fälle mit FTLD-Tau zu unterscheiden. Tatsächlich gibt es Methoden, die die Messung von 3R- und 4R-Isoformen von Tau im Liquor ermöglichen [48]. Es wurden weitere Marker entdeckt, die mit der Diagnose einiger Formen der FTD verbunden sind, jedoch müssen diese Studien noch bestätigt werden. Einige dieser Studienergebnisse könnten in die klinische Praxis einfließen, daher sei eine kurze Übersicht gegeben (siehe dazu auch die ausführlichere Übersicht in [45]): Die Analyse struktureller Proteine wie S100B oder das Neurofilament (leichte und schwere Kette) können die Diagnose einer FTLD unterstützen; proSAAS („granin-like neuroendocrine precursor“), PEDF („pigment epithelium-derived growth factor“), Chromogranin B oder Cystatin C untermauern den klinischen Verdacht einer FTD; Angiopoietin-2, AgRP („agouti-related peptide“) oder ACTH (adrenokortikotropes Hormon) können bei FTLD-TDP hilfreich sein, während veränderte Orexin-Konzentrationen die klinische Diagnose von PSP und CBS wahrscheinlich machen. Von den inflammatorischen Proteinen könnten IL-17, MDC („macrophage-derived chemokine“), MCP-1 („monocyte chemoattractant protein-1“), FAS und TRAIL-R3 bei der Diagnose einer FTLD-TDP von Bedeutung sein, während IL-23 bei FTLD-Tau verändert zu sein scheint.

■ Schlussfolgerungen

Wie in dieser Übersicht zu sehen ist, gibt es zahlreiche Kandidaten für Biomarker, aber nur wenige, die wirklich brauchbar sind. Wir schlagen vor, dass Kliniker die Entwicklung von

neuen Biomarkern aufmerksam verfolgen und den Kontakt mit jenen intensivieren, die die biochemischen, genetischen und eventuell neuropathologischen Analysen durchführen, um die Ergebnisse besser interpretieren zu können (ähnlich den kliniko-onko-neuropathologischen Treffen). Wenn man die Zuverlässigkeit von Biomarkern überprüft, ist man mit zahlreichen Herausforderungen konfrontiert, bevor der Biomarker auf den Markt kommt. Einige davon sind: Heterogenität der Erkrankung, Unterschiede im Ausmaß der Neurodegeneration bei den verschiedenen Erkrankungsformen, Einfluss von Alter und medikamentöser Behandlung, methodologische Unsicherheiten oder die Rolle von Kontaminationen durch Blut (im Liquor). In zukünftigen Projekten wird die Untersuchung von Patienten ohne medikamentöse Behandlung und von Patienten mit frühen Symptomen, die über einen langen Zeitraum beobachtet werden können, sowie eine bessere klinische und neuroradiologische Unterteilung von Bedeutung sein, um neue Biomarker nutzbar zu machen. Ohne Qualitätskontrolle und einen multidisziplinären Ansatz mit aktiver Zusammenarbeit von Klinikern und Labormedizinern ist die Möglichkeit gering, einen relevanten Biomarker zu definieren.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Relevanz für die Praxis

Ein vorgeschlagener Algorithmus zur diagnostischen Beurteilung der verschiedenen Demenzformen ist in Tabelle 2 zu sehen. Biomarker in Körperflüssigkeiten sind bei der Diagnose einer Demenz momentan noch nicht weit verbreitet. Am häufigsten werden derzeit A β , Tau und 14-3-3-Protein im Liquor bestimmt. Unter speziellen klinischen Konstellationen kann aus der niedrigen A β -Konzentration, erhöhter t-Tau-Konzentration, Anwesenheit von p-Tau und besonders aus dem Verhältnis dieser zueinander geschlossen werden, dass die zugrunde liegende Pathologie mit AK in Beziehung steht, was zusammen mit der klinischen Untersuchung und Imaging-Methoden eine relativ hohe diagnostische Genauigkeit ergibt. Jedoch erhält man keine Information über das Vorhandensein anderer neurodegenerativer Störungen, die die Prognose verändern. Außerdem ist es gegenwärtig noch schwierig, die Ergebnisse genetischer Analysen in den richtigen Zusammenhang zu bringen.

Literatur:

- Kovacs GG. Neurodegenerative Erkrankungen: aktuelle Konzepte. P-aktuell 2012; 3: 1–15.
- Kovacs GG, Botond G, Budka H. Protein coding of neurodegenerative dementias: the neuropathological basis of biomarker diagnostics. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 389–408.
- Landreth GE, Reed-Geaghan EG. Toll-like receptors in Alzheimer's disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 336: 137–53.
- Drouin-Ouellet J, Cicchetti F. Inflammation and neurodegeneration: the story 'retolled'. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 542–51.
- Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 7–35.
- Leal MC, Dorfman VB, Gamba AF, et al. Plaque-associated overexpression of insulin-degrading enzyme in the cerebral cortex of aged transgenic tg2576 mice with Alzheimer pathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 976–87.
- Moynagh PN. The interleukin-1 signalling pathway in astrocytes: a key contributor to inflammation in the brain. *J Anat* 2005; 207: 265–9.
- Björkqvist M, Ohlsson M, Minthon L, et al. Evaluation of a previously suggested plasma biomarker panel to identify Alzheimer's disease. *PLoS One* 2012; 7: e29868.
- Bhamra MS, Ashton NJ. Finding a pathological diagnosis for Alzheimer's disease: are inflammatory molecules the answer? *Electrophoresis* 2012; 33: 3598–607.
- Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 605–13.
- Strozyk D, Blennow K, White LR, et al. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003; 60: 652–6.
- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302: 385–93.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 795–804.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280–92.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–9.
- Schellenberg GD, Montine TJ. The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 305–23.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997; 278: 1349–56.
- Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 106–18.
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 137–52.
- Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990; 31: 545–8.
- Nishimura T, Takeda M, Shinosaki K, et al. Basic and clinical studies on ApoE gene typing by line probe assay (LiPA) as a biological marker for Alzheimer's disease and related disorders: multicenter study in Japan. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998; 20: 793–9.
- Makridakis NM, Reichardt JK. Multiplex automated primer extension analysis: simultaneous genotyping of several polymorphisms. *Biotechniques* 2001; 31: 1374–80.
- Chen X, Levine L, Kwok PY. Fluorescence polarization in homogeneous nucleic acid analysis. *Genome Res* 1999; 9: 492–8.
- Kovacs GG, Milenkovic I, Wöhrer A, et al. Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 365–84.
- Kovacs GG, Molnár K, László L, et al. A peculiar constellation of tau pathology defines a subset of dementia in the elderly. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 205–22.
- Kovacs GG. Clinical stratification of subtypes of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11: 839–41.
- Foulds PG, Davidson Y, Mishra M, et al. Plasma phosphorylated-TDP-43 protein levels correlate with brain pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 647–58.
- Kasai T, Tokuda T, Ishigami N, et al. Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 55–62.
- Paleologou KE, Kragh CL, Mann DM, et al. Detection of elevated levels of soluble alpha-synuclein oligomers in post-mortem brain extracts from patients with dementia with Lewy bodies. *Brain* 2009; 132: 1093–101.
- Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 131–40.
- Kovacs GG, Wagner U, Dumont B, et al. An antibody with high reactivity for disease-associated α -synuclein reveals extensive brain pathology. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 37–50.
- Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, et al. CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Brain* 2006; 129: 1177–87.
- Iqbal K, Flory M, Khatoon S, et al. Subgroups of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid molecular markers. *Ann Neurol* 2005; 58: 748–57.
- Mayeux R, Schupf N. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: plasma A β 40 and A β 42, and genetic variants. *Neurobiol Aging* 2011; 32 (Suppl 1): S10–S19.
- Quadrio I, Perret-Liaudet A, Kovacs GG. Molecular diagnosis of human prion disease. *Expert Opin Med Diagn* 2011; 5: 291–306.
- Parchi P, Saverioni D. Molecular pathology, classification, and diagnosis of sporadic human prion disease variants. *Folia Neuropathol* 2012; 50: 20–45.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335: 924–30.
- Hamlin C, Puoti G, Berri S, et al. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2012; 79: 547–52.
- Steinacker P, Rist W, Swiatek-de-Lange M, et al. Ubiquitin as potential cerebrospinal fluid marker of Creutzfeldt-Jakob disease. *Proteomics* 2010; 10: 81–9.
- Bieschke J, Giese A, Schulz-Schaeffer W, et al. Ultrasensitive detection of pathological prion protein aggregates by dual-color scanning for intensely fluorescent targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 5468–73.
- Meyne F, Gloeckner SF, Ciesielczyk B, et al. Total prion protein levels in the cerebrospinal fluid are reduced in patients with various neurological disorders. *J Alzheimers Dis* 2009; 17: 863–73.
- Guntz P, Walter C, Schosseler P, et al. Feasibility study of a screening assay that identifies the abnormal prion protein PrP^{Sc} in plasma: initial results with 20,000 samples. *Transfusion* 2010; 50: 989–95.
- Castilla J, Saá P, Soto C. Detection of prions in blood. *Nat Med* 2005; 11: 982–5.
- Edgeworth JA, Farmer M, Sicilia A, et al. Detection of prion infection in variant

Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay. *Lancet* 2011; 377: 487–93.

45. Hu WT, Trojanowski JQ, Shaw LM. Biomarkers in frontotemporal lobar degenerations – progress and challenges. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 636–48.

46. Bian H, Van Swieten JC, Leight S, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology* 2008; 70: 1827–35.

47. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 353–72.

48. Luk C, Compta Y, Magdalinou N, et al. Development and assessment of sensitive immuno-PCR assays for the quantification of cerebrospinal fluid three- and four-repeat tau isoforms in tauopathies. *J Neurochem* 2012; 123: 396–405.

Assoc. Prof. PD Dr. med. Gabor G. Kovacs

Geboren 1969. Studium der Medizin in Budapest, Ungarn, Promotion 1994. Facharzt für Neurologie und Neuropathologie. 2010 Habilitation für Neuropathologie in Wien. Seit 2011 Leiter des Österreichischen Referenzzentrums menschlicher Prionenerkrankungen. Seit 2012 Assoc. Professor am Klinischen Institut für Neurologie der Medizinischen Universität Wien.



PD Mag. Dr. Günther Regelsberger

Geboren 1967. Studium der Biochemie in Wien, 1995 Promotion, 2013 Habilitation für Biochemie. 1992–2002 Universitätsassistent, Post-Doc und Lektor am Institut für Chemie der Universität für Bodenkultur, Wien, seit 2002 Universitätsassistent am Klinischen Institut für Neurologie der Medizinischen Universität Wien.



Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern²

SIGNIFIKANTE REDUKTION von Schlaganfällen/ systemischen Embolien vs. einem VKA*¹

SIGNIFIKANTE REDUKTION von schweren Blutungen vs. einem VKA*^{1†}

Eliquis®
Apixaban

ELIQUIS® VERBINDET BEIDES

ELIQUIS® bietet eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen/ systemischen Embolien und schweren Blutungen vs. Warfarin.^{1†}

 **Bristol-Myers Squibb** 

ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II), angezeigt ist.²

* Warfarin

† Primärer Wirksamkeitsendpunkt in ARISTOTLE war Schlaganfall oder systemische Embolie; das Auftreten einer schweren Blutung war der primäre Sicherheitsendpunkt, und die Gesamtmortalität war ein wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie. Diese Endpunkte wurden entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test-Strategie getestet, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten. Auch die Gesamtmortalität war in der Apixaban-Gruppe signifikant geringer als in der Warfarin-Gruppe (3,52%/Jahr vs. 3,94%/Jahr; HR 0,89; p=0,047).

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.

Fachkurzinformation siehe S. 35

Update: Neuromuskuläre Erkrankungen

W. Löscher, J. Wanschitz

Kurzfassung: Neueste Studienergebnisse, die eine Relevanz für die Diagnose und Therapie neuromuskulärer Erkrankungen haben, werden diskutiert.

In der Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) waren alle neuen Therapiestudien negativ, aber ein neuer ALS-Score wurde entwickelt. Untersuchungen in mehreren Ländern haben gezeigt, dass eine C9ORF72-Hexanukleotid-Repeat-Expansion die häufigste Ursache der familiären und sporadischen ALS ist.

Bei der Autoimmun-Myasthenie wurde ein Antikörper gegen LPR4 entdeckt. In der Therapie der Myasthenia gravis mehrten sich die Daten, dass Rituximab in schweren und therapierefraktären Fällen eine wirkungsvolle Alternative darstellt. Erste Hinweise für die Wirksamkeit von Eculizumab wurden an 14 Patienten erbracht.

Mutationen im HINT1-Gen wurden in mehreren Familien mit autosomal rezessiver axonaler CMT gefunden. Diese CMT-Variante zeichnet sich neben dem typischen Bild einer CMT durch klinische und elektrophysiologische Eigenschaften einer Neuromyotonie aus. Für eine andere hereditäre Neuropathie, die Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ, wurde in einer großen randomisierten Studie die Wirksamkeit von Tafamidis zur Behandlung neuropathischer Symptome im frühen Krankheitsstadium nachgewiesen.

In der Behandlung der idiopathischen CIDP scheint intravenöses (i.v.) Immunglobulin verglichen mit i.v. Methylprednisolon wirksamer und besser verträglich zu sein, während der Effekt von i.v. Methylprednisolon länger anhält.

Statine können neben selbstlimitierenden toxischen Myopathien selten auch immunmedierte nekrotisierende Myopathien auslösen, die durch Antikörper gegen 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase verursacht werden. Auch bei der Einschlusskörpermyositis wurde bei 30 % der Patienten eine Assoziation mit einem hochspezifischen Antikörper gegen 5'-Nukleotidase-1A gefunden. Bei den im Erwachsenenalter beginnenden rezessiven Gliedergürteldystrophien dürften Mutationen im ANO5-Gen eine relativ häufige Ursache darstellen.

Schlüsselwörter: Amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenie, CMT, immunmedierte nekrotisierende Myopathie, Einschlusskörpermyositis, Gliedergürteldystrophie

Abstract: Neuromuscular Disorders – An Update on Recent Developments. This update discusses clinically relevant new developments in the diagnosis and treatment of neuromuscular disorders.

Recent treatment studies of ALS failed to show positive effects on disease progression. In the course of these studies, however, a new scoring system was developed, which might better reflect treatment effects in future ALS studies. A hexanucleotide repeat expansion of C9ORF72 has been shown to be the most frequent genetic cause of familial and sporadic ALS.

In autoimmune myasthenia (MG), a new antibody, which is directed against the LPR4 protein, has been detected. A small study suggests that eculizumab might be effective in treating MG. Rituximab seems to be of long-lasting effect in severe and treatment-resistant MG cases.

A new gene (HINT1) causing autosomally recessive axonal CMT was found. Beside classical CMT features, these patients demonstrate clinical and electrophysiological signs of neuromyotonia. In familial transthyretin amyloid neuropathy, treatment with tafamidis, a transthyretin-stabilizing compound, was found to be mildly effective at early stages of the disease. In the treatment of CIDP monthly intravenous immunoglobulins was more effective when compared to monthly intravenous methylprednisolone.

Statins have been shown to rarely induce an immune-mediated necrotizing myopathy by triggering the production of antibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. In inclusion body myositis, an association with a highly specific antibody against cytosolic 5'-nucleotidase 1A has been found in 30 % of patients. Within the heterogeneous group of limb girdle muscle dystrophies mutations of the ANO5 gene appear to be a common cause of adult-onset forms. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (1): 16–22.**

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis, CMT, immune-mediated necrotizing myopathy, inclusion body myositis, limb girdle muscular dystrophy

■ Einleitung

Mit diesem Update wollen wir einige der unserer Ansicht nach wichtigsten Highlights der vergangenen 1–2 Jahre auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen darstellen. Der Schwerpunkt wurde auf diagnostische und therapeutische Aspekte gelegt, um die Umsetzung der neuesten Forschungsergebnisse in den klinischen Alltag zu ermöglichen. Interessierte finden Genauerer zu den einzelnen Themen in den entsprechenden Literaturstellen. Naturgemäß ist eine solche Darstellung unvollständig und durch einen gewissen Selektionsbias gekennzeichnet; ebenso ist die Darstellung von einzelnen Krankheitsbildern nicht Thema dieses Updates.

Eingelangt am 7. Juni 2013; angenommen nach Revision am 22. August 2013; Pre-Publishing Online am 24. September 2013

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Department Neurologie und Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Löscher, Universitätsklinik für Neurologie, Department Neurologie und Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, A–6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: wolfgang.loescher@i-med.ac.at

■ Amyotrophe Lateralsklerose

Therapie

Drei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) wurden abgeschlossen. Die erste Studie, LiCALS, untersuchte die Wirksamkeit von Lithium [1]. Lithium soll durch Förderung der Autophagie eine neuroprotektive Wirkung besitzen und war im Mausmodell wirksam [2]. Primärer Outcomeparameter der LiCALS-Studie war die Überlebenszeit nach 18 Monaten Behandlungsdauer. 214 Patienten wurden randomisiert, doch nach 18 Monaten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Lithium- und Placebogruppe.

Die endgültigen Ergebnisse der Studie mit Ceftriaxon (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00349622>) sind zum Zeitpunkt des Online-Erscheinens dieses Artikels (September 2013) noch nicht publiziert. Ceftriaxon erhöht die Expression des Glutamat-Transporters (EAAT2), dessen Dysfunktion in der Pathophysiologie einer ALS eine Rolle spielen soll [3]. In einem 3-stufigen Design [4] wurde in Stufe 1 die Liquorgängigkeit, in Stufe 2 die Verträglichkeit und in Stufe 3 die Wirksamkeit getestet. Die Ergebnisse waren positiv für Liquorgängigkeit und Verträglichkeit. Die primären Endpunkte der kli-

nischen Studie, in die 513 Patienten eingeschlossen wurden, waren Überlebenszeit und Veränderung der Funktion, gemessen mit der „revised ALS Functional Rating Scale“ (ALSFRS-R). Im August 2012 wurde diese Studie allerdings von der NINDS aufgrund negativer Zwischenergebnisse frühzeitig gestoppt (<http://alsn.mda.org/news/phase-3-trial-ceftriaxone-als-stopped>).

Die letzte Studie, EMPOWER, untersuchte die Wirksamkeit von Dexamipexol in der Behandlung der ALS (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01281189?term=dexamipexole+ALS&rank=3>). Dexamipexol scheint in etliche, in der ALS-Pathophysiologie relevante Mechanismen einzugreifen: Es stabilisiert die mitochondriale Membran, es mindert die Aktivierung der Apoptose und erhöht die Überlebenswahrscheinlichkeit von Zellen gegenüber verschiedenen Neurotoxinen [5]. Erste Ergebnisse mit Dexamipexol waren vielversprechend [6], wobei in dieser klinischen Studie nur ein kombinierter Score aus Überleben und Funktion signifikant war. Daraus wurde ein neuer Endpunkt entwickelt, der für die EMPOWER-Studie als primärer Endpunkt definiert wurde, der CAFS: „Combined Assessment of Function and Survival“ [7]. Der CAFS vergleicht das Outcome jedes Patienten mit dem der anderen Studienteilnehmer, basierend sowohl auf funktionellen Parametern (der ALSFRS-R) als auch Überlebenszeit. Patienten werden anschließend gereiht und den am längsten mit guter Funktion Überlebenden werden hohe Ränge zugeteilt, denen mit der kürzesten Überlebenszeit die niedersten Ränge. Nachdem sowohl Überleben als auch Funktion relevante Parameter in der ALS-Therapie sind, wird dieser Endpunkt wahrscheinlich in zukünftigen Studien Verwendung finden. In der EMPOWER-Studie wurden 942 Patienten randomisiert und der CAFS nach 12-monatiger Behandlungsdauer evaluiert. Im Jänner 2013 wurde in einer Presseaussendung bekanntgegeben, dass der Trial sowohl für den primären als auch für alle sekundären Endpunkte negativ war (http://www.biogenidec.com/PRESS_RELEASE_DETAILS.aspx?ID=5981&ReqId=1770780).

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass wiederum 3 vielversprechende Substanzen die Erwartungen in RCTs nicht erfüllt haben. Allerdings wurde mit dem CAFS ein neuer Score-Endpunkt entwickelt, der zwar teilweise umstritten ist, aber wahrscheinlich in zukünftigen Studien als primärer Endpunkt Anwendung finden wird, nachdem er Funktion und Überleben in einem Messwert zusammenfasst.

Genetik

Die Liste der ALS-verursachenden (und möglicherweise -modifizierenden) Gene ist in den vergangenen Jahren immer länger geworden (<http://alsod.iop.kcl.ac.uk>). Metaanalysen [8] zeigen, dass ca. 5,1 % aller ALS-Fälle familiär auftreten (fALS). In einer Untersuchung an 480 Patienten mit sporadischer ALS (sALS) wurden ALS-verursachende Mutationen in 11 % gefunden [9]. Unter den vielen Genen sind nur einige wenige für die Mehrzahl der fALS-Fälle verantwortlich: C9ORF72, SOD1, TARDBP und FUS [10]. Wenn daher eine genetische Testung bei fALS angestrebt wird, ist es sinnvoll, die genannten zu untersuchen, was auch kommerziell möglich ist.

Insbesondere der Hexanukleotid-Expansion des C9ORF72-Gens auf Chromosom 9 scheint besondere Bedeutung zuzukommen. Diese Expansion in einer nichtkodierenden Genregion wurde gleichzeitig von 2 Gruppen beschrieben [11, 12] und stellt derzeit die häufigste Ursache für sowohl familiäre und sporadische ALS als auch frontotemporale Demenzen (FTLD) dar. Es scheint eine besondere genetische Epidemiologie vorzuliegen [13]. Das klinische Bild entspricht im Wesentlichen dem der klassischen ALS, wobei sich allerdings häufiger eine ALS-FTD findet [14]. Das Erkrankungsalter der C9ORF72-ALS ist etwas früher und die Überlebenszeit kürzer als bei Patienten ohne diese Expansion [15, 16]. Die beobachteten Vererbungsmodi waren variabel: autosomal dominant mit entweder nur FTLD, nur ALS oder sowohl FTLD als auch ALS in der Verwandtschaft [17]. In der Mehrheit der Fälle waren bei einem autosomal dominanten Erbgang sowohl FTLD als auch ALS innerhalb einer Familie zu beobachten. Aber auch sporadische Fälle und Fälle mit inkompletter Penetranz wurden gefunden [17].

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist somit derzeit die Hexanukleotid-Expansion in C9ORF72 die häufigste genetische Ursache sowohl für fALS- als auch für sALS-Fälle. Nachdem innerhalb einer Familie der Phänotyp zwischen ALS und FTLD wechseln kann, ist dies in der Erhebung der Familienanamnese zu berücksichtigen. Die genetische Beratung ist aufgrund der variablen Penetranz problematisch.

■ Myasthenia gravis

Antikörper

Die Pathophysiologie der nun seit ca. 10 Jahren bekannten MuSK-Antikörper in der Entstehung der Myasthenie ist nach wie vor unklar [18], unter anderem dürften sie aber die MuSK-abhängige Clusterbildung von Acetylcholinrezeptoren (AChR) an der Endplatte beeinträchtigen. Doch damit MuSK aktiviert wird, sind weitere Proteine notwendig. Daher scheint es naheliegend, dass bei doppelt seronegativer Myasthenie (keine AChR- und keine MuSK-Antikörper) Antikörper gegen einige dieser Proteine gefunden werden. Eines dieser Proteine ist das „lipoprotein-related“ (auch „lipoprotein receptor-related“) Protein 4 (LRP4), welches an MuSK bindet und zur MuSK-Aktivierung notwendig ist [19].

Antikörper gegen LRP4 wurden nun tatsächlich in doppelt seronegativer Myasthenie gefunden, wobei die Häufigkeiten in den Studien variieren. In einer Studie an 120 dieser doppelt seronegativen Patienten wurden LRP4-AK in 9,2 % gefunden [20]. Eine kleine deutsche Untersuchung [21] fand diese Antikörper in 8 von 15 Fällen, eine japanische Arbeit fand LRP4-AK in nur 3 % von 300 AChR-negativen Myastheniefällen [22].

Ob klinisches Bild, Verlauf, Therapieansprechen und Assoziation mit Thymuspathologie dieser neuen Myasthenievariante sich von der AChR-AK- und MuSK-AK-positiven Myasthenie unterscheiden, muss zum jetzigen Zeitpunkt noch offen bleiben.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass in näherer Zukunft weitere Antikörper bei erworbener Myasthenie gefun-

den werden. Inwieweit diese auch Diagnose und Therapie beeinflussen werden, muss derzeit noch offen bleiben.

Therapie

In der Therapie der Myasthenia gravis häufen sich die Berichte, dass Rituximab eine sichere und auch langfristig wirksame Behandlungsalternative darstellt. Unabhängig davon, ob die Standardtherapie wirksam ist, lässt sich mit Rituximab eine steroidfreie klinische Remission in bis zu 50 % der Patienten erzielen [23]. Die Wirkung von Rituximab scheint bei MuSK-AK-positiver Myasthenie länger anhaltend zu sein als bei AchR-AK-positiver Myasthenie, wo wiederholte Infusionen häufiger notwendig zu sein scheinen [24]. Obwohl die Datengrundlage noch eher spärlich ist, scheint der frühe Einsatz von Rituximab in der Behandlung der therapierefraktären und schweren Myasthenie doch immer wieder indiziert zu sein.

Ein weiterer monoklonaler Antikörper wurde in einer Phase-II-Studie für die Therapie der refraktären generalisierten Myasthenie untersucht [25]: Eculizumab hemmt die Bildung des terminalen Komplementkomplexes, welcher in der Pathogenese der Autoimmun-Myasthenie eine wichtige Rolle spielt. In dieser kleinen placebokontrollierten Crossover-Studie an 14 Patienten zeigte sich eine klinisch signifikante Besserung in den 16 Wochen dauernden Behandlungsphasen. Leider wurde die Studie aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten gestoppt, sodass eine Phase-III-Studie unwahrscheinlich erscheint.

Nach wie vor ist Azathioprin Mittel der ersten Wahl zur Steroideinsparung in der Behandlung der Myasthenie, Daten zu den möglichen Alternativen sind spärlich. Eine randomisierte placebokontrollierte Studie untersuchte das steroidsparende Potenzial von Tacrolimus an 80 Patienten mit Myasthenie [26], fand jedoch nur einen spärlichen, für den primären Endpunkt nicht signifikanten Effekt.

Der steroidsparende Effekt einer weiteren Substanz, Methotrexat (17,5 mg 1× pro Woche), wurde in einer einzelverblindeten kleineren Studie an 24 Patienten untersucht [27]. Die durchschnittliche Steroiddosis unterschied sich in einem 24-monatigen Beobachtungszeitraum nicht zwischen der Methotrexat- und der Azathioprin-Gruppe und unterstützt somit die steroidsparende Wirkung von Methotrexat.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt sich, dass der frühe Einsatz von Rituximab vor allem bei MuSK-AK-positiver Myasthenie gerechtfertigt sein dürfte. Eine Alternative in der Behandlung der therapierefraktären Myasthenie könnte in Zukunft Eculizumab werden. Methotrexat ist als etablierte steroidsparende Option anzusehen, wenn Azathioprin nicht eingesetzt werden kann.

■ Neuropathie

Hereditäre Neuropathien: Genetik

Eine neue Form einer autosomal-rezessiv vererbten, hereditären axonalen Neuropathie wurde beschrieben, die neben den typischen Merkmalen einer Neuropathie auch klinische und elektrophysiologische Merkmale der Neuromyotonie auf-

weist [28]. Ursächlich sind homozygote bzw. compound-heterozygote Mutationen im HINT1-Gen, die unabhängig in Österreich und Belgien in 11 % von 262 nicht verwandten Patienten mit axonaler rezessiver oder sporadischer Neuropathie gefunden wurden. Die Funktion des HINT1-Proteins ist derzeit unklar, aber es scheint eine Funktion im peripheren Nervensystem zu haben, da es im N. ischiadicus der Maus exprimiert wird. Funktionelle Studien haben auch gezeigt, dass die HINT1-Mutationen „Loss-of-function“-Mutationen sind. Die Rolle von HINT1-Mutationen in der Pathophysiologie dieser CMT-Form ist allerdings noch unklar.

Der Beginn der Erkrankung liegt zwischen dem 3. und 20. Lebensjahr; Gangunsicherheit sowie distale Schwäche der Beine und später auch der Arme stehen im Vordergrund, während sensible Symptome mild sind. Als Besonderheit bestehen prominente Krämpfe in Armen und Beinen und ein Steifigkeitsgefühl. In der klinischen Untersuchung findet sich gelegentlich eine verlangsamte bzw. erschwerte Öffnung der Hand nach kräftigem Faustschluss, ähnlich einer Myotonie. Eine Perkussionsmyotonie ist nicht nachweisbar. Die Neurographie zeigt eine axonale sensible und motorische Schädigung, im EMG findet man kurze hochfrequente Entladungen im Sinne einer Neuromyotonie, aber auch myokyme Entladungen. Entsprechend wurde das Akronym ARAN-NM (autosomal rezessive axonale Neuropathie mit Neuromyotonie) vorgeschlagen [28].

In einer weiteren Untersuchung an einem spezifischen Subset von 31 Patienten mit einer axonalen rezessiven oder sporadischen Neuropathie mit Neuromyotonie wurden 21 Patienten mit HINT1-Mutationen gefunden, was für eine sehr starke Genotyp-Phänotyp-Korrelation spricht [28]. In Österreich wurden bisher 4 Familien mit dieser neuen Neuropathie identifiziert.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sollte bei axonaler rezessiver (oder sporadischer) CMT spezifisch nach myotonen Symptomen gefragt und auch eine EMG-Untersuchung durchgeführt werden, um nach neuromyotonen und myokymen Entladungen zu suchen.

Hereditäre Neuropathien: Therapie

Während sich Ascorbinsäure in der Behandlung der CMT1A in mehreren RCTs als wirkungslos erwies [29–32], wurde für eine andere hereditäre Neuropathie erstmals eine medikamentöse Therapie zugelassen: Tafamidis zur Behandlung der familiären Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP). Tafamidis stabilisiert das bei der TTR-FAP instabile Transthyretin und soll so die progressive Erkrankung verlangsamen bzw. aufhalten. In die RCT mit einer Dauer von 18 Monaten wurden 125 Patienten eingeschlossen, wobei aufgrund einer erwarteten hohen Dropout-Rate neben einer „Intention-to-treat“- (ITT-) Auswertung auch eine Analyse derjenigen Patienten geplant war, die die Studie beendeten („efficacy-evaluable“ [EE]). Die Anzahl der Patienten, die sich im Neurologischen Impairment-Score der unteren Extremitäten (NIS-LL) um > 2 Punkte verschlechterten und ein neuropathie-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen (Norfolk Quality of Life – abgeleitet von der diabetischen Neuropathie) waren die

ko-primären Endpunkte. In der ITT-Gruppe wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden, in der EE-Analyse war jedoch in der Tafamidis-Gruppe sowohl die neurologische Verschlechterung geringer als auch die Lebensqualität besser. Ähnliches wurde in der Auswertung der sekundären Endpunkte gefunden. *In-vitro*-Daten zeigten, dass sich Transthyretin bei 98 % der behandelten Patienten stabilisiert hat, während dies im Placeboarm nie der Fall war [33].

Zusammenfassung

Zusammenfassend steht somit für die TTR-FAP, für die bisher die Lebertransplantation die einzige Behandlungsmöglichkeit darstellte, erstmals eine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung, welche die Erkrankung zwar nicht heilt, aber die Progredienz verzögert.

Autoimmun-Neuropathie: Therapie

Intravenöse Immunglobuline (ivIg), Steroide und Plasmaapherese (PE) sind akzeptierte und wirksame Methoden zur Behandlung der idiopathischen, chronisch inflammatorischen, demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) [34]. Retrospektive Untersuchungen haben gezeigt, dass das Ansprechen auf diese Therapien ähnlich ist, wobei das Ansprechen auf PE am schlechtesten zu sein scheint [35]. Eine neuere Studie verglich die Wirksamkeit von ivIg mit i.v. Methylprednisolon über einen Zeitraum von 12 Monaten [36]. Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurden monatlich entweder 0,5 g ivIg/kg/Tag oder 0,5 g Methylprednisolon/Tag über jeweils 4 Tage infundiert. Anschließend folgte ein weiterer 6-monatiger Beobachtungszeitraum. Primärer Outcome-Parameter war die Anzahl der Patienten, die die Therapie aufgrund von Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen abbrechen. Es wurden 45 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Es zeigte sich, dass signifikant mehr Patienten in der Methylprednisolon-Gruppe die Therapie vorwiegend aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben (52 % vs. 13 %). Nach Beendigung der Therapie verschlechterten sich allerdings mehr Patienten in der ivIg-Gruppe (38 % vs. 0 %) und benötigten erneut ivIg.

Während die CIDP in der Regel gut zu behandeln ist, stellt sich die Therapie paraproteinämischer Neuropathien häufig schwierig dar. Rituximab wird immer häufiger zur Behandlung der verschiedensten paraproteinämischen Neuropathien verwendet [37–40], wobei größere Studien bisher gefehlt haben. Leger et al. [41] untersuchten nun in der bisher größten RCT die Wirksamkeit von Rituximab in der Behandlung von 54 Patienten mit einer paraproteinämischen Immunneuropathie mit IgM-Antikörpern gegen das Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG). Rituximab wurde 4× im Abstand von einer Woche infundiert und der primäre Outcome war der „INCAT Sensory Score“ (ISS) nach 12 Monaten. Der ISS misst die sensiblen Qualitäten Spitz/Stumpf, Vibration und 2-Punkt-Diskrimination an den oberen und unteren Extremitäten. Nach 12 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied im ISS zwischen Placebo- und Rituximab-Gruppe gefunden. In einer „Per-Protocol“-Analyse der sekundären Endpunkte zeigte sich allerdings, dass sich signifikant mehr Rituximab-Patienten um ≥ 2 Punkte im ISS verbesserten und sich deren Selbsteinschätzung und 2 SF-36-Subscores ebenfalls verbesserten. In absoluten Zahlen ausgedrückt verbesserten sich

4 von 20 Rituximab-Patienten, aber keiner der 27 Patienten in der Placebogruppe.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die Verwendung von ivIg nach wie vor das Mittel der ersten Wahl in der Behandlung der idiopathischen CIDP. Obwohl der RCT von Rituximab zur Behandlung von MAG-positiven paraproteinämischen Neuropathien negativ war, wird unserer Ansicht nach in Einzelfällen doch der Einsatz von Rituximab aufgrund der positiven sekundären Endpunkte und des Fehlens wirksamer Alternativen zu diskutieren sein.

■ **Myopathie**

Immunmedierte nekrotisierende Myopathie

Die Gruppe der idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM; Dermatomyositis, Polymyositis und Einschlusskörpermyositis) wurde in den vergangenen Jahren um eine neue eigenständige Subgruppe, die immunmedierte nekrotisierende Myopathie (IMNM), erweitert [42]. Klinisch ist die IMNM durch eine subakute, progressive, symmetrische proximale Muskelschwäche und eine ausgeprägte CK-Erhöhung ($> 10\times$ über dem oberen Normwert) charakterisiert. Hautmanifestationen treten nicht auf, eine Beteiligung der Schlundmuskulatur ist häufiger als bei anderen IIMs, wodurch die Patienten aspirationsgefährdet sind. Myalgien können prominent sein und wurden bei 66–80 % der Patienten beschrieben [43]. Die Ätiologie ist multifaktoriell, als mögliche Auslöser wurden Virusinfekte oder bestimmte Medikamente (z. B. Statine) identifiziert, Assoziationen mit Tumoren und Kollagenosen treten ebenfalls auf [44].

In der Muskelbiopsie finden sich Muskelfasernekrosen und gelegentlich Ablagerungen von Komplement [45], jedoch im Gegensatz zu anderen IIMs keine signifikanten entzündlichen Infiltrate [44]. Durch das unspezifische histologische Bild kann die Abgrenzung zu toxischen Myopathien schwierig sein, allerdings ist die IMNM noch Monate nach Absetzen potenziell toxischer Substanzen (z. B. Statine) progredient.

In zahlreichen Fällen mit IMNM besteht eine Assoziation mit Antikörpern gegen „signal recognition particle“ (SRP), einen zytoplasmatischen Proteinkomplex, welcher den Transport von Polypeptiden in das endoplasmatische Retikulum während der Proteinsynthese reguliert [43]. Die anti-SRP-assoziierte IMNM betrifft häufiger Frauen im mittleren Erwachsenenalter und ist oft durch einen aggressiven Verlauf mit kardialer Beteiligung gekennzeichnet [46]. SRP-Antikörper können in zahlreichen Laboratorien mittels „Immunoblot“ routinemäßig bestimmt werden.

Die Patienten zeigen ein zumindest teilweises Ansprechen auf hochdosierte Steroidgabe (1 mg/kg Körpergewicht [KG]). Die Therapie ist jedoch häufig langwierig mit hoher Rezidivrate bei Steroidreduktion, sodass die Gabe steroidsparender Immunsuppressiva bzw. eine Therapieeskalation mit Plasmaapherese, intravenösen Immunglobulinen oder Rituximab erforderlich sein kann. Kontrollierte Studien dazu existieren bisher allerdings nicht.

Bei prädisponierten Personen können Statine eine IMNM auslösen, die trotz des Absetzens des Medikamentes weiter fortschreitet und auf eine Immuntherapie anspricht [47]. Als Ursache wird eine statininduzierte Aufregulation von 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGCR) in regenerierenden Muskelfasern angenommen, die eine Antikörperproduktion gegen das Enzym auslöst [48]. Allerdings wurden diese Antikörper auch in Myositisfällen ohne Statinexposition gefunden, sodass sie wahrscheinlich einen eigenständigen spezifischen Myositis-Antikörper darstellen [49]. Die Antikörperspiegel korrelieren mit dem Schweregrad der Paresen und der Höhe der CK-Werte [50].

Einschlusskörpermyositis

Die sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM) stellt unter den IIMs eine Sonderform dar, da neben entzündlichen Veränderungen auch eine progrediente Degeneration von Muskelfasern auftritt, deren Ursache noch ungeklärt ist. Es handelt sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einer geschätzten Prävalenz von 7,06/100.000 der > 50-jährigen Kaukasier [51]. Typischerweise treten asymmetrische Paresen und Atrophien des M. quadriceps und der langen Fingerbeuger auf, die auch unter immunmodulierender Therapie fortschreiten [52]. Ein Faktor für das fehlende Ansprechen der sIBM auf Therapie könnte eine verzögerte Diagnose sein, die häufig erst einige Jahre nach Beginn der Erkrankung gestellt wird. Vor wenigen Monaten wurde über Antikörper gegen eine im Zytosol vorkommende 5'-Nukleotidase-1A berichtet, die in einer Serie von 200 Patienten mit entzündlichen und degenerativen Muskelerkrankungen eine 70%ige Sensitivität und 92%ige Spezifität für die sIBM aufwiesen. Ansammlungen der 5'-Nukleotidase-1A konnten perinukleär und in geränderten Vakuolen von degenerierenden Muskelfasern in Biopsien von Patienten mit Einschlusskörpermyositis nachgewiesen werden. In archivierten Serumproben von einigen Patienten, die retrospektiv analysiert wurden, waren Anti-5'-Nukleotidase-1A-Antikörper bereits früh im Krankheitsverlauf vorhanden [53]. Eine unabhängige Forschergruppe aus den Niederlanden konnte ebenfalls hohe Konzentrationen spezifischer Antikörper gegen rekombinante 5'-Nukleotidase-1A in Seren von 33 % der untersuchten sIBM-Patienten nachweisen [54]. Die Etablierung für die Routinediagnostik und der Vorteil für die Früherkennung der sIBM bzw. therapeutische Implikationen bleiben noch abzuwarten.

Zusammenfassung

Zusammenfassend erweitert sich das Antikörperspektrum der entzündlichen Myopathien um die HMGCR-Antikörper bei nekrotisierender Myositis und cN-1A-Antikörper bei der sIBM.

Gliedergürteldystrophien

Muskeldystrophien sind progrediente Muskelerkrankungen mit einem breiten klinischen und genetischen Spektrum, deren gemeinsamer histologischer Nenner eine progressive Degeneration von Muskelfasern und Ersatz durch Fett und Bindegewebe ist. Krankheitsverursachend sind Mutationen in Genen, die für die Integrität und Reparatur der Muskelfasermembran und extrazellulären Matrix, der zellulären Homöostase sowie der nukleären Transkription verantwortlich sind. Besonders die Gliedergürteldystrophien (LGMD) sind kli-

nisch und genetisch sehr heterogen und deren Charakterisierung stetig im Fluss [55]. Der Vererbungsmodus ist autosomal dominant (LGMD1) oder autosomal rezessiv (LGMD2). Die häufigsten Formen der LGMD2 in Nordamerika und Europa sind die LGMD2A (Mutationen im CAPN3-Gen), LGMD2B (DYSF, Dysferlin) und LGMD2I (FKRP-Gen) – siehe Übersicht in [55].

Als ebenfalls relativ häufige AR-Form in Nordeuropa und Deutschland wurde rezent die LGMD2L identifiziert, die auf Mutationen im ANO5-Gen beruht [56]. Der Krankheitsbeginn der LGMD2L oder „Anoctaminopathie“ liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr und manifestiert sich mit einer langsam progredienten proximalen Muskelschwäche der unteren Extremitäten, die häufig asymmetrisch ist. Selten ist auch eine vorwiegend distale Manifestation möglich. Die Kreatinkinase (CK) ist stark erhöht [57]. Männer sind häufiger betroffen, eine kardiale oder respiratorische Beteiligung tritt in der Regel nicht auf. Eine isolierte Hyper-CK-tämie oder ein sehr später Krankheitsbeginn erweitern das klinische Spektrum [56]. Myotone Entladungen im EMG und Amyloidablagerungen in Muskelbiopsien von Patienten mit Mutationen im ANO5-Gen wurden ebenfalls berichtet [58]. Bei unklaren Gliedergürtelsyndromen sollte differenzialdiagnostisch auch an einen M. Pompe (Glykogenose Typ II) gedacht werden. Die Erkrankung wird durch einen genetischen Defekt des lysosomalen Enzyms saure Alpha-1,4-Glukosidase verursacht. Eine Bestimmung der Enzymaktivität der Alpha-1,4-Glukosidase in Leukozyten und die genetische Testung sind anhand von Trockenblutkärtchen einfach möglich.

Zusammenfassung

Zusammenfassend scheinen Mutationen im ANO5-Gen häufig die Ursache einer im Erwachsenenalter beginnenden rezessiven LGMD zu sein.

■ Relevanz für die Praxis

Dieses Update versucht, die neuesten Studienergebnisse in der Diagnose und Therapie neuromuskulärer Erkrankungen zu diskutieren. Dies soll die rasche Umsetzung dieser neuen Daten in die klinische Praxis fördern.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. UKMDL-LiCALS Study Group; Morrison KE, Dhariwal S, Hornabrook R, et al. Lithium in patients with amyotrophic lateral sclerosis (LiCALS): a phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 339–45.
2. Fornai F, Longone P, Cafaro L, et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2052–7.
3. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature* 2005; 433: 73–7.
4. Berry JD, Shefner JM, Conwit R, et al; Northeast ALS Consortium. Design and initial results of a multi-phase randomized trial of ceftriaxone in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS ONE* 2013; 8: e61177.
5. Gribkoff VK, Bozik ME. KNS-760704 [(6R)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine dihydrochloride monohydrate] for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 215–26.
6. Cudkowicz M, Bozik ME, Ingersoll EW, et al. The effects of dexamipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Med* 2011; 17: 1652–6.
7. Berry JD, Miller R, Moore DH, et al. The Combined Assessment of Function and Sur-



**Susanne
MANGELNDE
THERAPIETREUE**



**Joachim
KOMORBITÄT**



**Michael
HOHES ALTER**



**Günther
NIERENFUNKTIONS-
STÖRUNG**



**Tülay
UNTERGEWICHT**

PATIENTENGERECHTE ANTIKOAGULATION

STANDARD ODER ZUKUNFTSMUSIK?

- vival (CAFS): a new endpoint for ALS clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14: 162–8.
8. Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82: 623–7.
9. Lattante S, Conte A, Zollino M, et al. Contribution of major amyotrophic lateral sclerosis genes to the etiology of sporadic disease. *Neurology* 2012; 79: 66–72.
10. Sabatelli M, Conte A, Zollino M. Clinical and genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Genet* 2013; 83: 408–16.
11. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9orf72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72: 245–56.
12. Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72: 257–68.
13. Van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Rademakers R. How do C9orf72 repeat expansions cause amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 689–700.
14. Byrne S, Elamin M, Bede P, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 232–40.
15. van Rhee W, van Blitterswijk M, Huisman MHB, et al. Hexanucleotide repeat expansions in C9orf72 in the spectrum of motor neuron diseases. *Neurology* 2012; 79: 878–82.
16. Cooper-Knock J, Hewitt C, Highley JR, et al. Clinico-pathological features in amyotrophic lateral sclerosis with expansions in C9orf72. *Brain* 2012; 135: 751–64.
17. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9orf72. *Brain* 2012; 135: 765–83.
18. Konecny I, Cossins J, Vincent A. The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. *J Anat* 2014; 224: 29–35.
19. Takamori M. Structure of the neuromuscular junction: function and cooperative mechanisms in the synapse. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1274: 14–23.
20. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012; 69: 445–51.
21. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; 259: 427–35.
22. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011; 69: 418–22.
23. Collongues N, Casez O, Lacour A, et al. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: A retrospective multicenter study. *Muscle Nerve* 2012; 46: 687–91.
24. Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; 78: 189–93.
25. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, et al.; MG Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013; 48: 76–84.
26. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82: 970–7.
27. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in axonal neuropathy with neuromyotonia. *BMC Neurol* 2011; 11: 97.
28. Zimoň M, Baets J, Almeida-Souza L, et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012; 44: 1080–3.
29. Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, et al.; CMT-TRIAL, CMT-TRAUK groups. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 320–8.
30. Micallef J, Attarian S, Dubourg O, et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1103–10.
31. Burns J, Ouvreir RA, Yiu EM, et al. Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 537–44.
32. Verhamme C, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *BMC Med* 2009; 7: 70.
33. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–92.
34. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 1–9. Erratum in: *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 373.
35. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 289–94.
36. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al.; IMC Trial Group. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 493–502.
37. Löscher WN, Woertz A, Wallnöfer M, et al. Successful treatment of CANOMAD with IVlg and rituximab. *J Neurol* 2013; 260: 1168–70.
38. Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1291–8.
39. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009; 65: 286–93.
40. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Long-term effect of rituximab in anti-mag polyneuropathy. *Neurology* 2008; 71: 1742–4.
41. Léger JM, Viala K, Nicolas G, et al.; for the RIMAG Study Group (France and Switzerland). Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2013; 80: 2217–25.
42. Dimachkie M, Barohn R. Idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 2012; 32: 227–36.
43. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1961–71.
44. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 83–105.
45. Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert Opin Med Diagn* 2010; 4: 241–50.
46. Hengstman GJD, ter Laak HJ, Vree Egberts WTM, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1635–8.
47. Grable-Espósito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41: 185–90.
48. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 713–21.
49. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve* 2013; 48: 477–83.
50. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4087–93.
51. Wilson FC, Ytterberg SR, St Sauver JL, et al. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis and polymyositis in Olmsted County, Minnesota. *J Rheumatol* 2008; 35: 445–7.
52. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 2011; 134: 3176–84.
53. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013; 73: 408–18.
54. Pluk H, van Hoeve BJA, van Dooren SHJ, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013; 73: 397–407.
55. Flanagan KM. The muscular dystrophies. *Semin Neurol* 2012; 32: 255–63.
56. Sarkozy A, Hicks D, Hudson J, et al. ANO5 gene analysis in a large cohort of patients with anoctaminopathy: confirmation of male prevalence and high occurrence of the common exon 5 gene mutation. *Hum Mutat* 2013; 34: 1111–8.
57. Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, et al. A founder mutation in anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. *Brain* 2011; 134: 171–82.
58. Liewluck T, Winder TL, Dimberg EL, et al. ANO5-muscular dystrophy: clinical, pathological and molecular findings. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1383–9.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Löscher

Geboren 1963. Medizinstudium in Graz; 4 Jahre Assistent am Physiologischen Institut Graz; Ausbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie in Salzburg und Graz. Zweijähriger Forschungsaufenthalt am Department of Neuroscience, Karolinska-Institut, Stockholm, Schweden, mit Abschluss eines PhD in Neurowissenschaften. Seit 2001 Leitung der EMG- und EVP-Labore und der Neuromuskulären Ambulanz an der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck.

Klinische und Forschungsschwerpunkte: klinische Neurophysiologie, „motor control“ und klinische Aspekte neuromuskulärer Erkrankungen.



Spontane Subarachnoidalblutungen mit negativem Angiogramm

G. Kleinpeter, K. Kalipcian

Kurzfassung: *Indikation:* Die nichtaneurysmatische, angiographisch negative Subarachnoidalblutung hat einen meist benignen Verlauf. Ziel unserer Untersuchung war es, die Gründe dafür zu finden und die Subgruppen aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB), perimesenzephalale Subarachnoidalblutung (pSAB) und angiographisch negative Subarachnoidalblutung (nSAB) auf ihr Risikoprofil hin zu untersuchen

Methode: Wir wählten aus zwei 4-jährigen Beobachtungszeiträumen (1994–1998 sowie 2009–2012) und 2 Zentren jeweils 185 bzw. 228 konsekutive Fälle von Subarachnoidalblutungen aus und untersuchten retrospektiv den Einfluss möglicher Risikofaktoren auf den Krankheitsverlauf. Insbesondere verglichen wir die 38 (20 %) bzw. 39 (17 %) Patienten, die angiographisch negativ waren.

Ergebnis: (1) Risikofaktorvergleich aSAB und pSAB: Patienten mit perimesenzephalaler SAB unterscheiden sich von denjenigen mit typischer aneurysmatischer Blutung vor allem hinsichtlich Blutdruck ($p = 0,019$) und hämorrheologischen Faktoren. Die geringere Frequenz von wirksamen Risikofaktoren und damit negativen Einflüssen auf den Krankheitsverlauf ist in Übereinstimmung mit der allseits berichteten Gutartigkeit der pSAB.

(2) Risikofaktorvergleich pSAB und nSAB: Wir konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisen, auch wenn Modifikationen

im Risikoprofil beschrieben werden können. Zusammen genommen haben beide Subgruppen eine deutlich günstigere Prognose als die Subgruppe aSAB.

Zusammenfassung: Ein unterschiedliches Risikoprofil bei den verschiedenen Subgruppen von Subarachnoidalblutungen konnte bestätigt werden. Ganz allgemein scheint ihr Einfluss in den angiographisch negativen Fällen deutlich geringer zu sein.

Schlüsselwörter: Nichtaneurysmatische Subarachnoidalblutung, perimesenzephalale Blutung, Risikofaktoren

Abstract: Spontaneous Subarachnoid Hemorrhages with Negative Cerebral Angiography. *Indication:* Non-aneurysmatic, angiographically negative subarachnoid hemorrhages usually take a benign course. The aim of our research

was to find out the reason for this phenomenon as well as to examine the risk profile of the subgroups (a) aneurysmatic subarachnoid hemorrhage (aSAH), (b) perimesencephalic subarachnoid hemorrhage (pSAH), and (c) angiographically negative subarachnoid hemorrhage (nSAH).

Method: Over two 4-year-long observation periods (1994–1998 as well as 2009–2012) we selected 185 and 228 consecutive cases of subarachnoid-hemorrhage patients from 2 centers

and retrospectively examined the influence of possible risk factors on the course of the disease. In particular, we compared 38 (20 %) and then 39 (17 %) patients who were angiographically negative.

Results: (1) Risk factor comparison aSAH and pSAH: patients with perimesencephalic SAH were distinguished from those after typical aneurysm bleeding mainly due to their blood pressure values ($p = 0.019$) and hemorrheological factors. The lower frequency of active risk factors and therefore the negative influence on the course of the disease accord with the commonly reported benignity of pSAH.

(2) Risk factor comparison pSAH and nSAH: we could not find any evidence to prove a statistical difference even when modifications in the risk profiles could be described. Together, both subgroups had a definitely more favorable prognosis than the sub-group aSAH.

Summary: A differentiated risk profile in the different sub-groups of subarachnoid hemorrhage could be confirmed. Generally speaking, its influence on the negative cases appears to be considerably lower. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (1): 23–8.**

Key words: non-aneurysmatic subarachnoid hemorrhage, perimesencephalic hemorrhage, risk factors

■ Einleitung

Die Bedrohung von Leben und Gesundheit durch eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) ist bekannt. Vor der Zeit der Schnittbildgebung waren die typische Klinik und die Bestätigung durch eine Lumbalpunktion und Angiographie die einzigen Möglichkeiten, eine aSAB zu diagnostizieren. Bei angiographisch negativer Subarachnoidalblutung erfolgte keine genauere Kategorisierung des Krankheitsbildes. Prognostische Verweise blieben damals außerhalb der Evidenz.

Seit der Entwicklung neuer Bildgebungsmethoden (CCT, MRT) befunden wir nach aneurysmatischer SAB (aSAB; Abb. 1) ein typisches Blutverteilungsmuster innerhalb der basalen Liquorräume mit oft schon lokalisatorischen Hinweisen auf den Blutungsort. Neben diesem häufigsten Typ der aSAB (80 %) kann nun ein spezielles perimesenzephalales Verteilungsmuster (pSAB; Abb. 2) als ein eigenständiges Syndrom einer nicht aneurysmatisch bedingten Subarachnoidalblutung

definiert werden [1–3]. In der typischsten Form zeigt die CCT-Untersuchung umschriebene Blut beschränkt auf einige wenige subarachnoidale Zisternen (Z. interpeduncularis, Z. ambiens, Z. quadrigemina, selten nach vorne bis in die Z. chiasmatis). Die weiteren subarachnoidalen Räume sind ausgespart. Die folgende Panangiographie bleibt immer negativ. Die Erkrank-

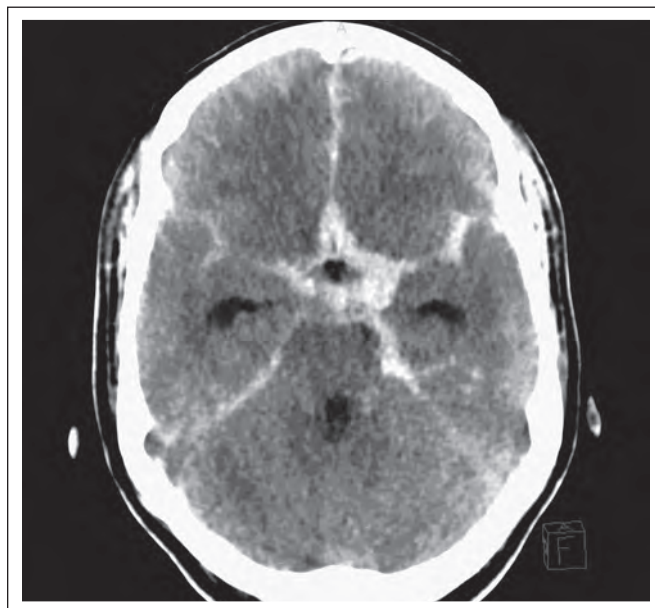


Abbildung 1: Aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB).

Eingelangt am 3. Dezember 2013; angenommen am 6. Dezember 2013; Pre-Publishing Online am 22. Jänner 2014

Aus der Neurochirurgischen Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Günther Kleinpeter, Neurochirurgische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, A-1030 Wien, Juchgasse 25; E-Mail: guenther.kleinpeter@wienkav.at

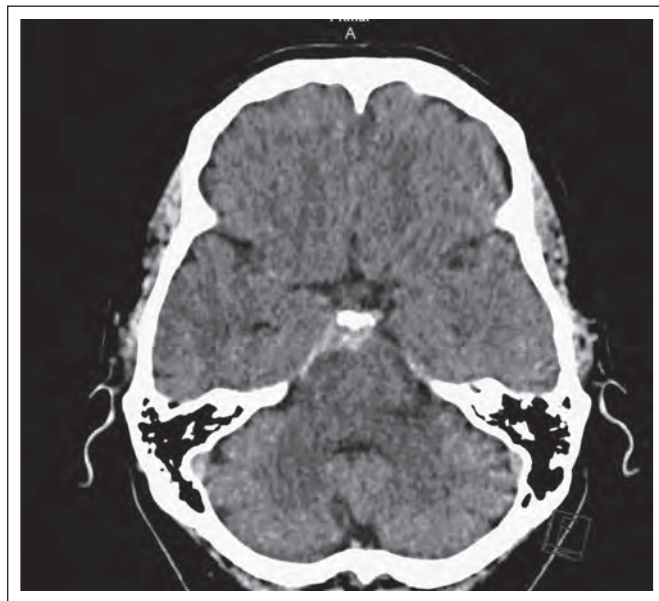


Abbildung 2: Perimesenzephalische Subarachnoidalblutung (pSAB).

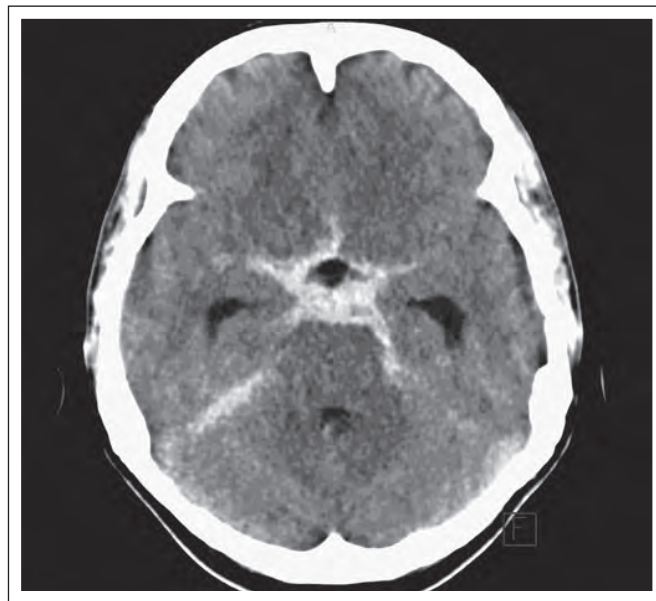


Abbildung 3: Angiographisch negative Subarachnoidalblutung (nSAB).

kung hat mit 1/100.000/Jahr eine Inzidenzrate von 7–10 % aller Subarachnoidalblutungen. Anders betrachtet fällt etwa die Hälfte aller Fälle mit negativem Angiogramm in die Kategorie perimesenzephalische Subarachnoidalblutungen. Eine Nachblutung kommt nicht vor und eine gute Prognose ist zu erwarten [4–7]. Auf eine Zweitangiographie wird heute meist verzichtet [8, 9]. Auch eine weitere Gruppe von Patienten mit angiographisch negativen Subarachnoidalblutungen (nSAB; Abb. 3) kann definiert werden. Diese haben ein typisches Verteilungsmuster des subarachnoidalen Blutes und wir finden trotz 2-maliger Angiographie keine Blutungsquelle. Auch diese Patientengruppe macht etwa 8–10 % der SABs aus, allerdings ist der Krankheitsverlauf oft schwerer und die Prognose unsicherer [10–13].

Die anatomischen und pathophysiologischen Ursachen der angiographisch negativen SAB sind nicht bekannt. Wir wollten daher Risikofaktoren für diese Patientensubgruppen identifizieren und allfällige Unterschiede im Risikoprofil und in der Behandlung von pSAB und nSAB erstellen. Unter Verwendung retrospektiv zusammengestellter Daten wurde die Hypothese untersucht, dass es unterschiedliche Risikofaktoren bei den beiden Subgruppen gibt.

■ Patienten und Methoden

Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien und Subgruppen

Nach einem definierten Algorithmus des Behandlungsmanagements (Abb. 4) konnten wir in zwei 4-jährigen Beobachtungszeiträumen (1994–1998 sowie 2009–2012) an 2 Zentren jeweils 185 bzw. 228 konsekutive Fälle von Subarachnoidalblutungen auswählen und retrospektiv untersuchen. Dabei können wir zeigen, dass die Patientenverteilung in den einzelnen Subgruppen über die Jahre gleich blieb (Tab. 1).

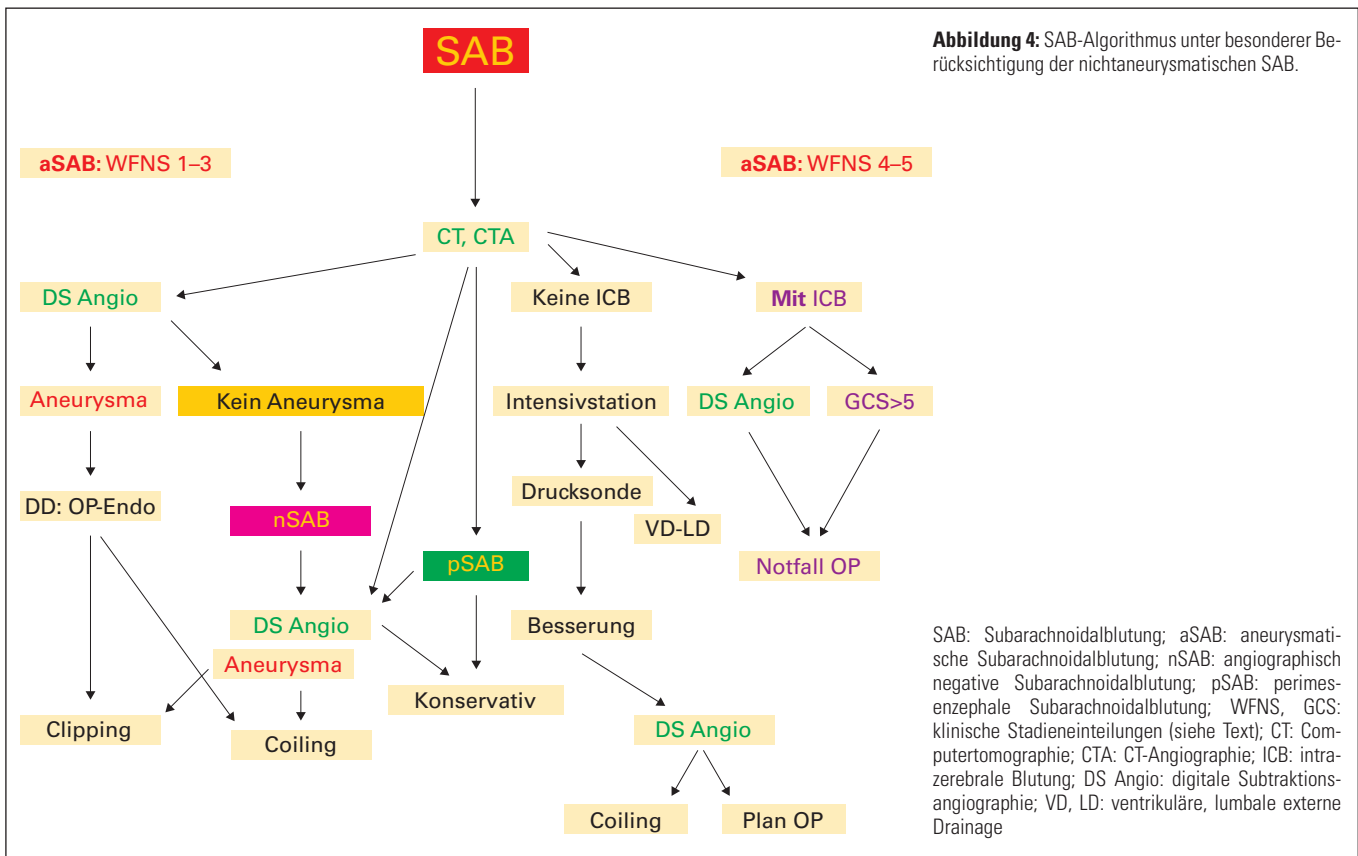
Die erste Untersuchung, eine Risikofaktorstudie, beinhaltete 185 Patienten aus den Jahren 1994–1998 [14]. Bei 146 Patienten mit aneurysmatischer SAB konnte der präzise Blutungsgrund 141× geklärt werden; durch eine Operation in 125 Fäl-

len, durch eine Autopsie in 16 Fällen. Fünf Patienten waren im klinisch schlechtesten Zustand, starben ohne nachfolgende Obduktion und wurden daher exkludiert. Daneben definierten wir 23 Fälle von perimesenzephalischer Blutung (pSAB) sowie weitere 15 Patienten mit typischer Blutung in allen basalen Zisternen und 2 negativen Angiographien (nSAB). Ein Patient erlitt eine SAB aus einer AV-Malformation.

In diesem Teil der Studie definierten wir 8 Faktoren (Hypertonie, Alter, Geschlecht, Rauchen, Body-Mass-Index [BMI], Hämatokrit, Fibrinogen, Leukokrit) und verglichen die Risikoprofile der beiden Gruppen aSAB und pSAB. Patienten wurden als hypertensiv definiert, wenn ihre Blutdruckmessungen vor der Erkrankung wiederholt > 160 mmHg systolisch und > 95 mmHg diastolisch lagen und/oder wenn sie bereits antihypertensiv behandelt wurden. Als Raucher wurden alle definiert, die zumindest 1 Zigarette, Zigarre oder Pfeife pro Tag konsumierten und das in den vergangenen 3 Monaten. Der Körpermassenindex ($BMI = \text{kg Körpergewicht} / [\text{Größe in cm}]^2$) definierte das relative Gewicht, „übergewichtig“ als Risiko wurde ab einem $BMI > 27,5$ für beide Geschlechter angenommen. Die Blutabnahmen wurden in der Regel innerhalb 1 Stunde nach Aufnahme durchgeführt. Die ersten möglichen Ergebnisse von Hämatokrit (HCT), Fibrinogen (FIB) und Leukokrit (WBC) wurden für die Untersuchung genutzt. Hämatokrit als Risikofaktor wurde bei Werten > 49 Vol.-% definiert, Hyperfibrinogenämie bei Werten > 350 mg/dl und als thrombogener Risikofaktor der Leukokrit > $10 (\times 10^3/\mu\text{l})$.

185 Kontrollpatienten vom gleichen Geschlecht und in annähernd gleichem Alter (± 5 Jahre) mit einem ebenfalls akuten Krankheitsbeginn (einer Bandscheibenerkrankung) und annähernd dem gleichen Aufnahmetag (± 5 Tage) wurden aus der Aufnahmeliste identifiziert. Sie wurden mit den SAB-Patienten zu geschlechts- und altersgleichen Paaren verbunden („matched“) und ihre Krankengeschichten ebenfalls nach den Risikofaktorkriterien untersucht (Fall-Kontroll-Studie).

Für den zweiten Teil der Studie untersuchten wir die 228 konsekutiven SAB-Patienten aus dem Beobachtungszeitraum



2009–2012. Neben 183 Patienten mit aSAB (80 %) sind für diese Arbeit vor allem die 18 Patienten mit pSAB und 21 Patienten mit nSAB auf mögliche Unterschiede untersucht worden. Für die Beschreibung des Risikoprofils definierten wir 8 Faktoren (Hypertonie, Alter, Geschlecht, Rauchen, Hijdra-Score, BMI, Hämatokrit und Leukokrit). Dabei hielten wir uns an das von Hijdra [15] beschriebene Bewertungssystem für die Menge ausgetretenen Blutes. Neben den 3 Patienten-gruppen aSAB, pSAB und nSAB fanden sich noch 4 Patienten mit traumatischer SAB und 2 Blutungen aus einem C0-Angiom.

Nachkontrollen und Ausgang

Der Krankheitsausgang wurde durch klinische Kontrolluntersuchungen nach mindestens 3 Monaten seit Krankheitsbeginn bestimmt. Die Kontrolle wurde ambulant durchgeführt und nach 6 Monaten wiederholt. Definitiv wurden die Patienten dann nach einem Jahr entsprechend der Glasgow Outcome Scale (GOS) [16] in 5 Kategorien eingeteilt.

Statistik

Mit der statistischen Untersuchung wurde versucht, den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Ereignis Subarachnoidalblutung zu bestimmen. Dafür wurde eine stufenweise logistische Regressionsuntersuchung verwendet. In der ersten Untersuchungsreihe wurden die Risikofaktoren BMI, HCT, FIB, LEUK, Bluthochdruck und Rauchen untersucht und im multivariaten Modell für diese Risikofaktoren Odds-Wahrscheinlichkeiten angegeben. An statistischen Methoden wurden im ersten Teil der 2-seitige T-Test, ANOVA, der Chi-Quadrat-, der Fisher-Exakt- und der Mantel-Hänsel-Test verwendet. Die Berechnungen wurden mit dem SAS-System durchgeführt.

■ Ergebnisse

Die ausgewählten 185 Patienten der Jahre 1994–1998 [14] setzten sich aus 116 Frauen (62,7 %) und 69 Männern (37,3 %) zusammen. Das Durchschnittsalter war 54,8 Jahre und reich-

Tabelle 1: Verteilung der Patienten nach Subarachnoidalblutung in den 2 Beobachtungszeiträumen 1994–1998 und 2009–2012.

	SAB	aSAB	nSAB	pSAB	tSAB	Angiom C0
1994–1998						
n	185	146	15	23	0	1
%	100	79	8	12	0	1
2009–2012						
n	228	183	21	18	4	2
%	100	80	9	8	2	1

aSAB: aneurysmatische Subarachnoidalblutung; nSAB: angiographisch negative Subarachnoidalblutung; pSAB: perimesenzephalische Subarachnoidalblutung; tSAB: traumatische Subarachnoidalblutung; Angiom C0: Blutung aus einem Angiom des kraniozervikalen Übergangs

Tabelle 2: Vergleich möglicher Risikofaktoren (vorhanden vs. fehlt, in %) bei perimesenzephaler (pSAB) und aneurysmatischer (aSAB) Blutung in den Jahren 1994–1998 (n = 185).

	pSAB	aSAB	p (χ^2 -Test)
n	23	141	–
Hypertonie	30,4	56,7	0,01 *
Alter (> 50)	73,9	60,3	0,21
Frau	47,8	65,9	0,09
Rauchen	30,4	44,7	0,20
BMI (> 27,5)	26,1	39,7	0,21
HCT (> 49)	0	2,1	0,48
FIB (> 350)	30,4	29,0	0,89
WBC (> 10)	60,9	65,9	0,60

pSAB: perimesenzephalische Subarachnoidalblutung; aSAB: aneurysmatische Subarachnoidalblutung; BMI: Body-Mass-Index; HCT: Hämatokrit; FIB: Fibrinogen; WBC: Leukokrit; * signifikant

te von 24–84 Jahren. Die Subarachnoidalblutung wurde in allen Fällen durch eine CCT-Untersuchung bei der Aufnahme bestätigt. Die allgemeinen medizinischen Daten der Patienten wurden unter Bezugnahme auf den klinischen Zustand bei der Aufnahme erstellt. Dabei wurden die Patienten gemäß der WFNS-Klassifizierung [17] (einer Kombination von Hunt & Hess und Glasgow Coma Scale) folgendermaßen eingeteilt: 40,5 % im Stadium 1 (n = 75), 15,1 % im Stadium 2 (n = 28), 8,6 % im Stadium 3 (n = 16), 17,9 % im Stadium 4 (n = 33) und ebenfalls 17,9 % im Stadium 5 (n = 33). Durch die Angiographie konnte in 141 Fällen ein Aneurysma als Blutungsursache bewiesen werden, bei 5 Patienten in schlechtem Zustand wurde über das CT hinaus auf die weitere Abklärung verzichtet. Bei 38 Patienten konnte in der Angiographie keine Blutungsquelle gefunden werden, 15 mit typischer Blutung (nSAB) wurden 2-fach untersucht, 23 waren vom perimesenzephalen Typ (pSAB).

Für die weitere Analyse haben wir die 2 Subgruppen von Patienten (aSAB und pSAB) untersucht. Tabelle 2 zeigt das unterschiedliche Vorkommen der möglichen Risikofaktoren innerhalb dieser beiden Gruppen. Einzig für den Faktor Bluthochdruck erreichen diese Unterschiede Signifikanz mit $p = 0,01$. In Tabelle 3 wurden die Blutdruckwerte dieser beiden Subgruppen noch in einer Fall-Kontroll-Studie verglichen. Auch dabei findet sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) bezogen auf die beiden Subgruppen. Vergleicht man pSAB und aSAB, war dies $p = 0,019$, beim Vergleich aSAB und Kontrollgruppe $p = 0,001$ und im Gegensatz dazu kaum ein Unter-

schied zwischen pSAB und der Kontrollgruppe ($p = 0,9$). Vergleicht man die beiden Subgruppen und die Kontrollgruppe in Bezug auf die 3 Blutparameter (Tab. 3), zeigen sich ebenfalls Unterschiede. Dies gilt für Hämatokrit ($p = 0,0001$) zwischen aSAB und Kontrollgruppe und für den Leukokrit ($p = 0,0001$) im beidseitigen Vergleich, nicht aber für das Fibrinogen ($p = 0,2$). Verglichen mit den im direkten Vergleich erzielten Ergebnissen (Tab. 2) ist wiederum der Blutdruckstatus der signifikanteste Unterscheidungsfaktor. Für die Patienten nach pSAB wurde eine niedrigere Inzidenz an hypertonen Individuen gefunden (30,4 %). Damit entspricht diese Patientengruppe weitgehend dem Risikoprofil einer gesunden Zufallsgruppe. Somit unterscheidet sich die Gruppe der Patienten mit pSAB auffällig vom typischen Risikoprofil der zerebrovaskulär Erkrankten. Diese geringe Frequenz von wirksamen Risikofaktoren und damit negativen Einflüssen auf den Krankheitsverlauf ist in Übereinstimmung mit der allseits berichteten „Gut-artigkeit“ dieser Krankheit.

In den Jahren 2009–2012 zählten wir 228 konsekutive Patienten mit Subarachnoidalblutung. Davon waren 149 Frauen (65 %) und 79 Männer (35 %). Das Durchschnittsalter war 55,2 Jahre und reichte von 21–86 Jahren. Die Subarachnoidalblutung wurde in allen Fällen durch eine CCT-Untersuchung bei der Aufnahme bestätigt. Die Einteilung der Patienten gemäß der WFNS-Klassifizierung ergab: 41,5 % im Stadium 1 (n = 94), 23 % im Stadium 2 (n = 53), 12,5 % im Stadium 3 (n = 28), 21,5 % im Stadium 4 (n = 49) sowie 1,5 % im Stadium 5 (n = 4). Durch die Angiographie konnte in 183 Fällen ein Aneurysma als Blutungsursache bewiesen werden. Bei 39 Patienten konnte in der Angiographie keine Blutungsquelle gefunden werden, 21 mit typischer Blutung (nSAB) wurden 2-fach untersucht, 18 waren vom perimesenzephalen Typ (pSAB) und wurden nur 1× angiographiert.

Der demographische Vergleich (Tab. 4) der 3 Subgruppen weist auf einige Besonderheiten hin: Beim mittleren Erkrankungsalter unterscheiden sich die 3 Gruppen kaum. Anders ist das beim Geschlechterverhältnis: Ein Überwiegen von Frauen in der aSAB-Gruppe entspricht einem genau umgekehrten Verhältnis in der nSAB-Gruppe mit Männerdominanz, während die pSAB-Subgruppe annähernd ausgeglichen erscheint. Patienten mit perimesenzephaler SAB sind zu Erkrankungsbeginn klinisch weniger betroffen (vorwiegend im besten klinischen Zustand WFNS 1) als solche der Subgruppen nSAB (WFNS-Score-Mittel 1,3) und aSAB (Mittel 2,4). Das zeigt sich auch im Outcome-Score: Patienten nach pSAB erholen sich fast gänzlich und erreichen den besten Zustand (GOS 5), nSAB- (mittlerer GOS 4,7) und aSAB-Patienten (mittlerer GOS 3,5) sind deutlich schlechter.

Beim Vergleich (Tab. 5) der Risikofaktoren (unter Hinzunahme einer Kategorisierung der ausgetretenen Blutmenge = Hijdra-Score) sind die Unterschiede in den Hauptkategorien Alter, Geschlecht, Hypertonie und Rauchen nicht signifikant. Dies gilt auch für BMI und Hämatokrit. Erwartungsgemäß ist die Menge ausgetretenen Blutes bei der nSAB (Hij-

Tabelle 3: Unterschiede von Blutdruckstatus und von 3 hämorrhheologischen Faktoren bei den Subgruppen pSAB (n = 23) und aSAB (n = 141) verglichen mit einer Kontrollgruppe (n = 185).

	pSAB	Kontrollgruppe	aSAB
Hypertonie* (%)	30,4	29,2 (*)	56,7
FIB (mg/dl $\pm$ SD)	305,17 $\pm$ 86,20	298,49 $\pm$ 83,33	313,45 $\pm$ 91,3
HCT* (Vol.-% $\pm$ SD)	40,50 $\pm$ 4,50	40,44 $\pm$ 4,27 (*)	38,0 $\pm$ 5,22
WBC* ($\times 10^3/\mu\text{l}$ $\pm$ SD)	10,49 $\pm$ 2,39 (*)	7,47 $\pm$ 2,40 (*)	12,53 $\pm$ 4,65

pSAB: perimesenzephalische Subarachnoidalblutung; aSAB: aneurysmatische Subarachnoidalblutung; FIB: Fibrinogen; HCT: Hämatokrit; WBC: Leukokrit; * signifikanter Unterschied $p < 0,01$

Tabelle 4: Demographische Zusammenfassung und klinisches Outcome der Subgruppen aSAB, pSAB und nSAB von 2009–2012 (n = 228).

	aSAB	pSAB	nSAB
n	183	18	21
Alter (Mittel)	54,7	55,3	52,6
Geschlecht (f:m)	2,5:1	1:1	1:2,5
WFNS (Mittel)	2,4	1	1,33
GOS (Mittel)	3,5	5	4,7

aSAB: aneurysmatische Subarachnoidalblutung; pSAB: perimesenzepale Subarachnoidalblutung; nSAB: angiographisch negative Subarachnoidalblutung; WFNS: „World Federation of Neuro-Surgeons“-Klassifizierung: 1 (beste) bis 5 (schlechteste); GOS: Glasgow Outcome Score von 5 (exzellent) bis 1 (tot).

dra-Score-Mittel 10,3) signifikant größer als bei der perimesenzepalen Blutung (Hijdra-Score-Mittel 6,7). Auch die reaktive Erhöhung des Leukokrits reflektiert signifikant den Unterschied des ausgetretenen Blutvolumens. Die typischen Folgekomplikationen einer Subarachnoidalblutung fanden sich in beiden Subgruppen nur vereinzelt: Jeweils 2 Patienten zeigten Zeichen einer mittelfristigen Liquorzirkulationsstörung und nur bei einer Patientin aus der nSAB-Subgruppe fand sich eine Flussbeschleunigung in den zerebralen Gefäßen als Hinweis auf Vasospasmen. Aus der nSAB-Gruppe verstarb ein Patient mit WFNS-Grad 4 und einer erreichte nur einen mäßigen klinischen Zustand (GOS 3), während alle anderen Patienten aus beiden Gruppen fast vollkommen restituiert die Krankheit überstanden (GOS 5).

■ Diskussion

Unsere Studie zeigte, dass sich die beiden Subgruppen von angiographisch negativen Subarachnoidalblutungen (pSAB und nSAB) unterscheiden. Wir konnten bestätigen, dass Patienten mit pSAB eine benigne Subgruppe der bedrohlichen Subarachnoidalblutung mit niedriger Inzidenz möglicher Risikofaktoren und deutlich besserer Prognose darstellen. Darüber hinaus weisen Patienten mit aSAB und nSAB ein annähernd übereinstimmendes Risikoprofil auf, das wiederum vergleichbar ist mit dem von typischen Gefäßpatienten (Bluthochdruck, Adipositas, Nikotin).

Das Risikoprofil von pSAB und nSAB wurde bis jetzt wenig untersucht. Canhao et al. [18] berichteten zwar in ihrer Nachuntersuchung, dass Bluthochdruck bei ihrer Patientengruppe nach pSAB recht häufig sei (44 %), bezweifelten aber andererseits den möglichen Einfluss dieses Umstands auf die Entstehung der Erkrankung. Shephard [19] untersuchte hypertone und normotone Individuen in seiner Gruppe von nichtaneurysmatischen Subarachnoidalblutungen, aber der Begriff pSAB war zu seiner Zeit noch nicht etabliert. Der Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden Hypertonie und einem möglichen schlechteren Ergebnis wurde öfters berichtet [4, 20], in vielen weiteren Arbeiten findet dieser Umstand aber nicht Erwähnung. Der günstigere Verlauf der pSAB verglichen mit der aSAB wird beschrieben [6, 9–13]. Wann immer das Auftreten der Hypertonie im Zusammenhang mit der Subarachnoidalblutung im Fokus einer Untersuchung stand, schien diese Tatsache auch Einfluss auf den Verlauf der Krankheit zu nehmen

Tabelle 5: Risikofaktorvergleich Subarachnoidalblutungen der angiographisch negativen Subgruppen pSAB und nSAB von 2009–2012 (vorhanden vs. fehlt, in %; n = 228).

	pSAB	nSAB	p (χ^2 -Test)
n	18	21	–
Hypertonie	44,4	33,3	n. s.
Alter (> 50)	72,2	47,6	n. s.
Frau	50,0	28,5	n. s.
Nikotin	11,1	33,3	n. s.
Hijdra (> 10)	11,1	52,3	0,0413*
BMI (> 27,5)	50,0	23,8	n. s.
HCT (> 49)	5,5	4,7	n. s.
WBC (> 10)	33,3	61,9	0,0126*

pSAB: perimesenzepale Subarachnoidalblutung; nSAB: angiographisch negative Subarachnoidalblutung; Hijdra-Score: Bewertung der ausgetretenen Menge Blutes von 0–30 Punkten; BMI = Body-Mass-Index; HCT: Hämatokrit; WBC: Leukokrit; * signifikant

[21]. In der Kooperativen Studie bestätigten Nishioka et al. [4], dass der Bluthochdruck die Prognose des Langzeitüberlebens der Blutungen aus unklarer Ursache verschlechterte. Die Daten von Shephard [19] bieten, was den Einfluss von Hypertonie auf den Verlauf einer angiographisch negativen SAB betrifft, am meisten Information. Er fand bei hypertonen Patienten 22 % Komorbidität verglichen mit 8 % bei Normotonen. Das gilt auch für die Mortalität (20 % vs. 3 %) und neurologische Defizite (22 % vs. 6,7 %). Die Rate der normal Arbeitsfähigen war bei ersteren 71 %, bei den Patienten mit normalem Blutdruck 91 %.

Der Zusammenhang des rheologischen Verhaltens des Blutes mit verschiedenen Gefäßerkrankungen ist gut begründet. Dabei spielen verschiedene wechselwirkende Parameter eine Rolle. Darunter sind auch Hämatokrit, Fibrinogen sowie Leukokrit, die den Blutfluss auf makro- und mikrozirkulatorischem Niveau beeinflussen und damit auch für die Entstehung und Ruptur von Aneurysmen verantwortlich zeichnen könnten. Diese Parameter sind zudem in der Routineuntersuchung der aufgenommenen Patienten leicht erhältlich, weswegen wir unsere Untersuchung auch auf diese 3 beschränkten. Bezogen auf Schlaganfälle [22] ist die Erhöhung des HCT im peripheren Blut als Risikofaktor oft erwähnt und seine Behandlung soll zur Senkung der Schlaganfallmortalität und -mortalität beitragen [23]. Für das Risiko und die Prognose der SAB konnte dieser Zusammenhang aber nicht gefunden werden. Die Erhöhung der Leukozyten nach dem Ereignis einer SAB muss mehr als eine Akutphasenfolge [24] denn als Risikofaktor aufgefasst werden, was wir mit unseren Zahlen auch bestätigen konnten. Neil-Dwyer und Cruickshank [25] konnten bei erhöhtem WBC einen negativen Effekt auf den Verlauf zeigen. Wir haben keine quantitative Untersuchung in dieser Hinsicht durchgeführt, konnten aber daraus keinen prognostischen Einfluss ableiten.

Die Ergebnisse dieser Studie sind limitiert durch die kleinen Fallzahlen in den Subgruppen. Die angiographisch negativen Patientengruppen betragen in den 2 Studienzeiten nur 38 vs. 39 im Vergleich zu 185 vs. 228 Patienten nach aneurysmatischer SAB. Die annähernd gleichbleibende Verteilung der Subgruppen und der Vergleich von Verlauf und Komplikationen sowie des Outcome bestätigen, dass angiographisch ne-

gative Subarachnoidalblutungen eigenständige Krankheitsbilder sind. Die eigenen Daten, aber auch die Ergebnisse der anderen Gruppen [26, 27] zeigen ein differenzierteres Bild des Risikoprofils von pSAB und nSAB. Auch wenn Unterschiede vorhanden sind, so scheint auch unsere Studie zu bestätigen, dass angiographisch negative Subarachnoidalblutungen einen benignen Verlauf aufweisen.

Ungelöst ist weiterhin die Frage nach den Ursachen der angiographisch negativen Subarachnoidalblutung. Eine Fülle von Gründen wurde angeführt, um diese ungeklärten Blutungen zu erklären. Andrioli et al. [28] und Spallone et al. [29] denken, die Quelle sei eine vaskuläre Mikromalformation mit Spontanheilung nach Blutung. Alexander et al. [30] vermuten eine Ruptur von ventrikulostriären oder thalamusperforierenden Gefäßen, van Gijn et al. [1] nehmen eine venöse Quelle an. Hayward [31] dachte an Beeren- und Mikroaneurysmen, die während der Blutung thrombosieren. Rinkel et al. [32] verdächtigen eine Vielfalt von Ursachen: Das Spektrum reicht von okkulten Aneurysmen, dissezierenden Aneurysmen, AV-Malformationen, kapillären Teleangiektasien [33] über Traumata und Koagulopathien bis zu zervikalen Blutungsursachen.

Das inzwischen als eigenständig erkannte Krankheitsbild der perimesencephalen Subarachnoidalblutung und die angiographisch negative SAB unterscheiden sich zwar deutlich voneinander. Es verbindet sie aber die deutlich bessere Prognose verglichen mit der aneurysmatischen SAB. Wir können sie daher als gutartige Erkrankungen auffassen.

Relevanz für die Praxis

Ein Patient mit Subarachnoidalblutung muss, wie beim Schlaganfall, rasch diagnostiziert und ins Spital eingewiesen werden. Die SAB stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar (Mortalität 25–50 %). Das angiographisch negative Fünftel von Patienten verteilt sich auf 2 unterschiedliche Subgruppen: Eine Patientengruppe ohne wesentliche Risikofaktoren, deren Krankheitsverlauf äußerst günstig ist und deren Blutung ein Einzelereignis bleibt: die perimesencephale Blutung (pSAB). Bei Patienten mit typischen subarachnoidalen Blutungen und 2× negativer Angiographie (nSAB) ist das anders: Diese haben ein der aSAB ähnliches Risikoprofil und oft auch einen Krankheitsverlauf mit mehr Komplikationen. Von beiden Subgruppen ist die ursächliche Blutungsquelle bis heute nicht aufgeklärt.

Danksagung

Dank an Stefan Lehr und Ernst Schuster für die statistischen Berechnungen.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, et al. Perimesencephalic hemorrhage: A non-

aneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1985; 35: 493–7.

2. Rinkel GJE, Wijdevicks EFM, Hasan D, et al. Outcome in patients with subarachnoid

hemorrhage and negative angiography according to pattern of hemorrhage on computed tomography. *Lancet* 1991; 338: 964–8.

3. Kallmes DF, Clark HP, Dix JE, et al. Ruptured vertebralbasilar aneurysms: Frequency of the nonaneurysmal perimesencephalic pattern of hemorrhage on CT scans. *Radiology* 1996; 201: 657–60.

4. Nishioka H, Torner JC, Graf CJ, et al. Co-operative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: A long-term prognostic study. III. Subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology. *Arch Neurol* 1984; 41: 1147–51.

5. Flaherty ML, Haverbusch M, Kissela B, et al. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 14: 267–71.

6. Greebe P, Rinkel GJE. Life expectancy after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 1222–4.

7. Pyysalo LM, Niskakangas TT, Keski-Nisula LH, et al. Long term outcome after subarachnoid hemorrhage of unknown aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1264–6.

8. Dong-Woo Y, Young-Jin J, Byung-Yon C, et al. Hemorrhage with negative baseline digital subtraction angiography: is repeat digital subtraction angiography necessary? *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2012; 14: 210–5.

9. Khan AA, Smith JD, Kirkman MA, et al. Angiogram negative subarachnoid hemorrhage: Outcomes and the role of repeat angiography. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 1470–5.

10. Besicoglu K, Pannes S, Steiger HJ, et al. Long-term outcome and quality of life after nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 2010; 152: 409–16.

11. Cánovas D, Gil A, Jato M, et al. Clinical outcome of spontaneous non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 108 patients. *Eur J Neurol* 2012; 19: 457–61.

12. Dalyai R, Chalouhi N, Theofanis T, et al. Subarachnoid hemorrhage with negative initial catheter angiography: a review of 254 cases evaluating patient clinical outcome and efficacy of short and long-term repeat angiography. *Neurosurgery* 2012; 72: 646–52.

13. Moscovici S, Fraifeld S, Ramirez-de-Noriega F, et al. Clinical relevance of negative initial angiogram in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2013; 35: 117–22.

14. Kleinpeter G, Lehr S. Characterization of risk factor differences in perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Minim Invas Neurosurg* 2003; 46: 142–8.

15. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, et al. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990; 21: 1156–61.

16. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1: 480–9.

17. Drake CG, Hunt WE, Sano K, et al. Report of World Federation of Neurological Surgeons

Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg* 1988; 68: 985–6.

18. Canhao P, Ferro JM, Pinto AN, et al. Perimesencephalic and nonperimesencephalic subarachnoid hemorrhages with negative angiograms. *Acta Neurochir* 1995; 132: 14–9.

19. Shephard RH. Prognosis of spontaneous (non traumatic) subarachnoid hemorrhage of unknown cause. *Lancet* 1984; 1: 777–8.

20. Oder W, Kollegger H, Zeiler K, et al. Subarachnoid hemorrhage of unknown etiology: early prognostic factors for long-term functional capacity. *J Neurosurgery* 1991; 76: 601–5.

21. Kleinpeter G, Lehr S. Is hypertension a major risk factor in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 307–14.

22. Giroud M, Creisson E, Fayolle H, et al. Risk factors for primary cerebral hemorrhage: a population-based study in the Stroke Registry of Dijon. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 20–6.

23. Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJM, et al. Risk factors in stroke. A statement for physicians by the Subcommittee on Risk Factors and Stroke of the Stroke Council. *Stroke* 1984; 15: 1105–11.

24. Peltonen S, Juvela S, Kaste M, et al. Hemostasis and fibrinolysis activation after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1997; 87: 207–14.

25. Neil-Dwyer G, Cruickshank J. The blood leucocyte count and its prognostic significance in subarachnoid hemorrhage. *Brain* 1974; 97: 79–86.

26. Kong Y, Zhang JH, Qin X. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: risk factors, clinical presentations, and outcome. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 110: 197–201.

27. Miranpuri AS, Aktüre E, Baggott CD, et al. Demographic, circadian, and climatic factors in non-aneurysmal versus aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 298–303.

28. Andrioli GC, Salar G, Rigobello L, et al. Subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *Acta Neurochir* 1979; 48: 217–21.

29. Spallone A, Ferrante L, Palatinsky E, et al. Subarachnoid hemorrhage of unknown origin. *Acta Neurochir* 1986; 80: 12–7.

30. Alexander MSM, Dias PS, Uttley D. Spontaneous subarachnoid hemorrhage and negative cerebral panangiography. *J Neurosurg* 1986; 64: 359–62.

31. Hayward RD. Subarachnoid hemorrhage of unknown aetiology. *J Neurol Neurosurg Psych* 1977; 40: 926–31.

32. Rinkel GJE, van Gijn J, Wijdevicks EFM. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. *Stroke* 1993; 24: 1403–9.

33. Wijdevicks EFM, Schievink WJ. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: First hint of a cause? *Neurology* 1997; 49: 634–6.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Günther Kleinpeter

1974–1980 Studium der Medizin an der Universität Wien, 1980–1983 Turnusausbildung mit Abschluss Praktischer Arzt, 1986–1991 Facharztausbildung Neurochirurgie in der KA Rudolfstiftung. 1992 Oberarzt an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Universität Wien, 1993–1994 Oberarzt an der Abteilung Neurochirurgie, Krankenhaus Rudolfstiftung, 1994–2002 Leitender Oberarzt an der Abteilung für Neurochirurgie, SMZ-Ost. 2004 Habilitation zum Thema „Das Risiko der zerebralen Aneurysmkrankheit“. Seit 2005 Vorstand der Abteilung Neurochirurgie, Krankenhaus Rudolfstiftung.





Dual Action Against Depression

Besonders geeignet für:



Patienten mit Polypharmazie



Typ 2-Diabetiker



Onkologische Patienten

Mit Vorteilen hinsichtlich:



Leber^{1,2}



Schmerz³



Herz⁴



Gewicht^{5,6,7}



Sexualität⁸



Sicherheit^{9,10}

**GRÜNE
BOX**

**Keine
CYP450-
Interaktion**

EINE SORGE WENIGER BEI POLYPHARMAZIE!

¹ Puozzo C et al. "Lack of Interaction of Milnacipran with the Cytochrome P450 Isoenzymes Frequently Involved in the Metabolism of Antidepressants" Clin Pharmacokinet 2005; 44 (9): 977-988. ² S. Montgomery "Tolerability of Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants" CNS Spectr 2008; vol 13, no 7 (suppl 11): 27-33. ³ Zahlreiche Studien weisen auf schmerzlindernde Wirkung von Milnacipran hin. ⁴ A. Pericliou et al. "Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants" J Clin Pharmacol 2010; 50: 422-433. ⁵ H. Toplak, H. Abrahamian, "Impact of Depression on Diabetes Mellitus" Obesity Facts 2009; 2: 211-215. ⁶ 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. ⁷ 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. ⁸ 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. ⁹ Austria Codex Fachinformation. ¹⁰ A. Avedisova et al. "Effect of Milnacipran on Suicidality in Patients with mild to moderate depressive Disorder" Neuropsychiat Dis Treat 2009; 5: 415-20. IXINS1014

Grundprinzipien der existenziellen Psychotherapie

A. Längle

Kurzfassung: Die existenzielle Psychotherapie hat mit der humanistischen Psychotherapie zentrale Themen gemeinsam: personale Freiheit, Verantwortung, Sinnsuche, Authentizität. Die therapeutische Vorgangsweise ist primär phänomenologisch, d. h. auf den Einzelnen und die Einmaligkeit der Situation ausgerichtet. Begegnung der Person und Interesse an dem, was sie bewegt, steht vor der Anwendung von allgemeinen Techniken. Damit kommt die Person mit ihrer zentralen Fähigkeit, das für sie Wesentliche zu erfassen und der Entscheidung zuzuführen, in den Mittelpunkt des Geschehens. Das Auffinden der inneren Zustimmung zu dem, was man tut oder unterlässt, gilt als zentral in der Vorgangsweise der existenziellen Psychotherapie. So liegt das Interesse weniger in der Symptombefreiung als im Erreichen persönlicher Erfüllung im Leben. Die Therapie beginnt darum meist mit der Arbeit an der Annahme, am Verstehen und an der Stellungnahme zu den Problemen und Erfahrungen, die das Leid verursachen. Diese dialogische Haltung ist auch bei chronischen Krankheiten von grundlegender Bedeutung.

Psychische Störungen bzw. Krankheiten wirken sich hemmend auf den Vollzug dieser Fähigkeiten der authentischen Person aus, mit Auswirkungen vor allem auf die Qualität des (inneren und äußeren) Dialogs. Dadurch entsteht neben dem spezifischen Leiden, das Bezug auf die jeweils gestörte existenzielle Struktur nimmt, ein Mangel an innerer Erfüllung im Leben, der als existenzielles Hauptsymptom gilt. Dem erfüllenden Dialog geht eine Offenheit des Menschen voraus, in der er sich vom Leben und von der Lebenssituation hinsichtlich dessen, was seine geeignete Antwort auf die Situation wäre, befra-

gen lässt. Nicht ausreichend gelebte Pflege und Sorge um die Grundstrukturen der Existenz wirken sich hemmend auf die Voraussetzungen für erfüllendes Leben aus: auf die personalen Fähigkeiten der Wahrnehmung, des Fühlens, Entscheidens und sich mit den Kontexten Abstimmens. Ein verminderter dialogischer Austausch mit sich und der Welt ist die Folge.

Als Beispiel für eine existenzielle Vorgangsweise wird eine spezifische Form (das Struktur- und Prozessmodell der Existenzanalyse) vorgestellt und an einem Beispiel illustriert.

Schlüsselwörter: Existenzielle Psychotherapie, phänomenologische Psychotherapie, Existenzanalyse, Person, Existenz

Abstract: Basic Principles of Existential Psychotherapy. Existential psychotherapy is most often seen as a humanistic psychotherapy since they have central themes in common, such as the relevance of personal freedom, responsibility, search of meaning, and authenticity. The therapeutic procedure is primarily phenomenologically oriented, ie, it concentrates on the singularity of the person and the uniqueness of the situation. Encounter of the person and an interest in what moves them are dominant while the application of general techniques is postponed. As a consequence, the person with their central capacity to grasp what is essential in their life and to include it into their decisions comes into the center of attention. To find one's inner consent to what one does or lets go is central in the procedure of existential psychotherapy. Thus, the interest lies less in the reduction of symp-

toms than in gaining personal fulfillment in life. As a consequence, therapy begins regularly with the work on a better acceptance, understanding, and positioning towards the pain-causing problems and experiences. This dialogical attitude is also of great relevance for chronic (psychic) disorders.

Psychic disorders or diseases develop an inhibiting influence on the realization of the specific capacities of the authentic person and exercise their effects – according to existential comprehension – mainly on the quality of the (inner and outer) dialogue. This brings up a deficit of inner fulfillment in life, which is considered to be the main symptom, apart from the suffering specific to the respective existential structure afflicted. Fulfilling dialogue is preceded by a phenomenological openness of the human being which let them be asked by their life and life's situation with respect to how they can answer appropriately to the questions of their actual situations. Not sufficiently lived care and concern for the fundamental structures of existence reduce the main prerequisites for a fulfilled life: perception, emotionality, decision-making, and harmonizing with the greater contexts. This leads to a diminished exchange (dialogue) with oneself and the world.

To exemplify this procedure a specific form (the existential analytical structural and process model) is referred to as well as it is illustrated with a short case study. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (1): 30–5.**

Key words: existential psychotherapy, phenomenological psychotherapy, existential analysis, person, existence

■ Einleitung

Psychische Probleme und Störungen werden je nach Menschenbild und Erkenntnisparadigma [1, 2] unterschiedlichen Kontexten zugeordnet. Jede Psychotherapie bedarf einer eigenen Krankheits- und Störungslehre (Ätiologiemodelle) auf der Grundlage von anthropologischen Annahmen [3]. Grundsätzlich werden 4 Hauptströmungen (Paradigmen) der Psychotherapie unterschieden [4]: (1) das innerpsychische Paradigma der Konfliktbewältigung, das auf libidinösen Strebungen beruht; (2) das auf Lernprozessen beruhende Paradigma der Adaptation an die Umwelt; (3) das auf den Folgen von Interaktionen innerhalb definierter Systeme beruhende systemische Paradigma oder (4) das auf gehemmten Wachstums- und Werdensprozessen der Person in ihrem Bezug zu ihrer Welt

basierende humanistische Paradigma [1, 5]. Im Rahmen dieser genannten Grundparadigmen der Psychotherapie stellen die existenziellen Psychotherapien eine Untergruppierung dar, die zu der hier zuletzt genannten Richtung gehören, also zu den humanistischen Verfahren [5]. Einzelne Autoren geben der existenziellen Psychotherapie jedoch mehr Gewicht und stellen sie sogar als eigene Hauptrichtung der Psychotherapie dar [3, 6]. Wie dem auch immer sei: Störungen werden in den existenziellen Verfahren etwas spezifischer gefasst als im breiten Strom der humanistischen Psychotherapie. Sie werden als Beeinträchtigungen des dialogischen Austauschs mit sich und der Welt aufgefasst, sodass es durch wiederholte stereotype Erlebnis- und Verhaltensweisen zu einem Verlust an Selbstsein und einer Einschränkung des Weltbezugs kommt [7]. Durch diesen Verlust an Offenheit sich selbst und der Welt gegenüber wird weniger auf die Eigenwertigkeit der Dinge und Menschen Bezug genommen als vielmehr auf ihren Nutzwert bzw. ihre Gefahr und Belastung. Damit fällt der Mensch einer Entfremdung seines Wesens anheim, weil dieses darin besteht, zu „existieren“ [8] – d. h. sich selbst an anderem unter Belassung des je eigenen Wertes zu vollziehen. Die Folge einer psychischen Störung ist, dass der Mensch nicht auf

Eingelangt am 11. März 2013; angenommen nach Revision am 17. September 2013; Pre-Publishing Online am 18. Oktober 2013

Aus der Internationalen Gesellschaft für Logotherapie und Existenzanalyse, Wien (Präsident PD Längle)

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Dr. phil. Alfred Längle, A-1150 Wien, Eduard-Süß-Gasse 10; E-Mail: alfried@laengle.info

der Höhe seines Personseins ist. Seine psychodynamischen Schutzmechanismen dominieren sein Erleben und/oder Verhalten, er ist vorwiegend mit sich befasst und weniger mit dem anderen, mit seiner „Welt“. Anders gesagt: Psychisch verursachte Störungen des Erlebens und Verhaltens führen zu mangelnder „Existenzialität“ (d. h. entschiedenem, persönlich gestaltetem Leben), die ihrerseits wieder über eine Feedback-Schleife auf den Selbstbezug störend zurückwirkt.

■ Beispiel

Ein 38-jähriger Mann leidet an Kollapsphobie (ICD-10: F40.2). Er ist so ängstlich, dass er in der Arbeit ständig seinen Puls prüft, ans Fenster geht, um tief durchzuatmen, ohne aber wirklich hinauszuschauen oder sich am aufkommenden Frühling zu erfreuen. Er ist zunehmend mit sich befasst, seine Arbeitsleistung sinkt. Auch zuhause dreht sich alles um seine „Lebensgefahr“, die Frau muss ihn ständig beruhigen. Sie haben kaum mehr andere Gespräche als über seine Gesundheit. Essen, Freizeitverhalten, Familienleben stehen ganz im Zeichen seiner Angst, Freunde werden seit einiger Zeit nicht mehr eingeladen (Unsicherheit, Scham). Nicht nur er selbst leidet darunter, auch die Familie und die Beziehungen zu anderen Menschen sind in Mitleidenschaft gezogen.

■ Grundprinzipien

Die existenzielle Psychotherapie hat ihren theoretischen Bezug primär zur Existenzphilosophie (um einige Namen zu nennen: Nietzsche, Kierkegaard, Heidegger, Jaspers, Scheler, Sartre, Camus, Merleau-Ponty). Daneben spielt die Phänomenologie [9, 10] eine große Rolle. Phänomenologie ist eine Erkenntnishaltung, die nicht vom empirischen Wissen ausgeht, wie es die Naturwissenschaft tut [11]. Sie steht der naturwissenschaftlichen, auf Objektivität und Messbarkeit ausgerichteten Erkenntnisform diametral gegenüber. In der Phänomenologie zählt die Subjektivität, Individualität, d. h. Einmaligkeit und Einzigartigkeit des Menschen. Diese persönliche Besonderheit des Menschen kann weder gemessen noch durch allgemeingültige Gesetze festgestellt werden, sondern bedarf der persönlichen Begegnung und des subjektiven Gespürs für das, was den anderen derzeit bewegt und was ihm wichtig ist. Allgemeinwissen über Geschlechtszugehörigkeit, Diagnosewissen usw. werden zurückgestellt, im Vordergrund steht der Zugang zum Aktuellen des Erlebens der Patienten. Dafür bedarf es des persönlichen Interesses und der Offenheit des Therapeuten im Gespräch, des persönlichen Angesprochenseins und Berührtwerdens durch den Patienten [12]. Dieser erhöhte Aufwand wird durch die persönliche Erfüllung durch die Arbeit entschädigt.

So sind in der existenziellen Psychotherapie Begriffe wie Existenz, Person, Erfüllung, Scheitern, Sinn, Absurdität, Freiheit, Verantwortung, Begegnung, Dialog, Authentizität usw. zentral.

Innerhalb einer existenziellen Tradition lassen sich pessimistischere Tendenzen, die die Grenzen und tragischen Aspekte der Existenz herausheben (Yalom), von optimistischeren Auffassungen wie zum Beispiel der Logotherapie und Existenzanalyse Frankls und der Existenzanalyse, wie sie Längle entwickelt hat, unterscheiden [3].

■ Was ist Existenz?

Ausgangspunkt existenzieller Psychotherapie ist der Begriff Existenz. Damit ist die spezifische Seinsweise des Menschen gemeint, also das, was das Dasein des Menschen kennzeichnet. Es ist dadurch charakterisiert, dass der Mensch nicht einfach „da ist“, wie etwa irgendein Gegenstand, ein Stein, eine Wolke, sondern dass Menschsein wesentlich „entscheidendes Sein“ [13] ist. Der Mensch ist in jeder Situation als Entscheidender zugegen: Er bestimmt selbst, wer er ist und was er tut. Das hat eine doppelte Auswirkung: Aufgrund dieser unaufhebbaren Freiheit trägt der Mensch eine Verantwortung für sein Leben und die ihm zur Verfügung stehenden Werte. Und aufgrund des Sich-gegeben-Seins hängt es zu weiten Teilen von ihm selbst ab, ob er zu sich stehen kann (Selbstannahme) oder in Inkongruenz zu sich kommt (Inauthentizität). Es ist zu einem guten Teil seine Aufgabe, darauf zu achten, ob das, was er tut und wie er mit dem Gegebenen umgeht, sinnvoll ist oder ihn in eine Absurdität führt [14]. Den äußersten Rahmen dieses orientierenden Bezugs seines Lebens stellt die letzte Sinnfrage dar, die eine spirituelle Haltung inkludiert: Ein Gefühl dafür, ob Leben als Ganzes eher einen Sinn hat, der dem Leben zugrunde gelegt ist (und nicht so sehr von der eigenen Handlung abhängt [15]), oder letztlich absurd ist (Position des französischen Existenzialismus von Sartre, Camus [16]).

Als Schlüsselbegriff existenzieller Psychotherapie kann auf diesem Hintergrund der Begriff der persönlichen Zustimmung genommen werden [4]: Existenzielle Psychotherapie arbeitet grundsätzlich daran, dem Menschen zu einem Leben zu verhelfen mit innerer Zustimmung zu dem, was er tut. Ziel der existenziellen Psychotherapie ist es, zu einer inneren persönlichen Erfüllung im Leben zu verhelfen. Dazu ist die eigene Entschiedenheit auf Basis von Sinn, Verantwortung und Authentizität erforderlich. Somit richtet sich der Fokus existenzieller Psychotherapie auf die Person im Menschen, die sich als Identität mit sich selbst selbstverantwortlich und sich selbst-orientierend verhält.

Psychische Störungen und Krankheiten sind aus existenzieller Perspektive dadurch gekennzeichnet, dass das dialogische Gleichgewicht zwischen dem Eigenen und dem Anderen, zwischen dem Innen und Außen gestört ist. Das heißt mit anderen Worten, dass Freiheit, Sinn und Authentizität im Vollzug eingeschränkt sind. Das bedeutet weiters, dass ein Verlust an „existenzieller Potenz“ (Existenzialität) zur Gestaltung des Lebens besteht. Zur Behebung der Ursachen psychischen Leids wird dem existenziellen Verständnis zufolge oft zuerst versucht, personale Ressourcen zu mobilisieren, um sich so von der Umklammerung durch die (automatischen) psychodynamischen Reaktionen und Schutzmechanismen etwas zu lösen. Die Mobilisierung personaler Ressourcen besteht im Herangehen an das ganz persönliche Erleben, Fühlen, an Halt und Selbstbezug, an die eigenen Stellungnahmen und an das Aufnehmen des Dialogs [14]. Das soll zu einer Restrukturierung der zum Thema gehörenden, grundlegenden existenziellen Dimensionen führen.

Die Arbeit mit der Psychodynamik besteht einerseits im Erlernen und Üben eines besseren Umgangs mit ihr (z. B. Affekt-

kontrolle), vor allem aber in der Suche nach dem Verstehen ihrer Ursachen. Diese sind sowohl im Struktur- als auch im Prozessmodell zu orten. Beachten von Lernprozessen und systemische Betrachtungen der Vernetzungen sind dafür ebenfalls wichtige Hilfsmittel. Existenzielle Psychotherapie arbeitet in Offenheit für andere Psychotherapieverfahren bzw. methodische Elemente, die zur eigenen, primär phänomenologisch-dialogischen Vorgangsweise passen [4].

Zwar strebt die existenzielle Psychotherapie Symptomfreiheit, Arbeits- und Genussfähigkeit für die Patienten ebenso an wie wohl alle Psychotherapien. Dennoch liegt die Akzentuierung des Therapieziels im existenziellen Verständnis auf der Restrukturierung der existenziellen Dimensionen (deren Störung als Ursache der Psychopathologie verstanden wird) und auf der Mobilisierung ätiologiespezifischer personaler Ressourcen. Die damit verbundene personale Entwicklung anhand z. B. einer Angstkrankheit wird als bedeutsamer für das Leben angesehen als die Befreiung vom Symptom selbst, das als Hinweis auf tiefer liegende Defizite verstanden wird. Das Ziel der Symptomfreiheit, Arbeits- und Genussfähigkeit wird daher mehr in das Licht eines Nebeneffektes gerückt, der sich vorwiegend von selbst einstellen soll. Der Haupteffekt wird im Wachsen, Reifen, Vertiefen der Existenz (in ihren Strukturen, im Verständnis, in den personalen Prozessfähigkeiten) gesehen, was insbesondere auch dann möglich ist, wenn chronische Krankheiten vorliegen. Zwar hängt innere Erfüllung teilweise von den äußeren Bedingungen der Existenz ab, aber diese machen die Existenz nicht aus. Geistig-personale Einstellungen können im Leben über weite Strecken Erfüllung ermöglichen, selbst im Falle chronifizierter psychischer Leiden, und so kann versucht werden, Verzweiflung durch entsprechende Haltungen abzufangen [15]. Die Konfrontation von Scheitern, Angst, Schwere des Lebens (Depressivität), Schuld, Leid, Selbstentfremdung (Histrionismus), Einsamkeit, Absurdität, Abhängigkeit, Schicksal, Vergänglichkeit und Tod gehört ebenso zu den explizit existenziellen Themen wie (ressourcenorientiert gesprochen) der Umgang mit Vertrauen und Halt, Hoffnung, Glaube, Wert des Lebens, Begegnung, Dialog (-fähigkeit), Selbstfindung, Freiheit, Verantwortung, Sinn im Leben und Sinn des Lebens.

■ Existenzielle Haltung

Die existenzielle Psychotherapie vermittelt den Patienten dieselbe Haltung, mit der in ihr vornehmlich gearbeitet wird: die Haltung der phänomenologischen Offenheit. Krankheit ist zwar eine Störung, aber sie ist für den Menschen mehr als dies: Sie ist eine Herausforderung, sie als Ausdruck von inneren und äußeren unfertigen oder lädierten Prozessen anzunehmen, zu verstehen und sich ihr zu stellen. So ist jede Störung eine Herausforderung, die eigene Situation in der Welt besser verstehen zu lernen und sich erneut und anders auf das, was z. B. Angst macht, einzulassen, um daran zu wachsen [4, 7, 14, 16–18] (für einen aktuellen Überblick [19]).

Die phänomenologische Offenheit als Lebenshaltung hat Frankl [17] als existenzielle Wende bezeichnet. Diese Haltung des Sich-befragen-Lassens vom Leben in Bezug auf das, was das Leben in dieser Situation von einem selbst will, anstatt sich in der Fragehaltung zu fixieren, was das Leben ei-

nem jetzt noch bieten könne, hat er als Grundlage zur existenziellen Sinnfindung beschrieben.

■ Fallbeispiel: Mit Entschiedenheit leben

Eine 36-jährige Frau, verheiratet, Mutter von 3 Kindern (Volksschule und Kindergarten) litt seit Jahren unter dysthymen Verstimmungen (ICD-10: F34.1). Im Laufe des vergangenen Jahres wurde sie zunehmend depressiver. Auf Drängen des Hausarztes begann sie eine Psychotherapie, weil nun auch das mittlere Kind (vermutlich unter dem Leiden der Mutter) mit seinen 7 Jahren einzunässen und sogar einzukoten begann. Neben ihren depressiven Versagens- und Minderwertigkeitsgefühlen und einem Übergewicht von 20 kg litt sie auch unter Symptomen einer akuten Belastungsreaktion (ICD-10: F43.0) mit Schlafstörungen, Unruhe und Getriebensein, Gereiztheit und zügellosem Appetit.

Das vordringlichste Problem war ein Psychoterror vonseiten der „Freundin“ des pflegebedürftigen Vaters, der in einem Heim wohnte. Diese drängte den gutmütigen Mann zur Heirat, doch die Patientin und ihre Schwester waren gegen diesen „Erbschaftsdeal“. Die Freundin übte massiven Druck auf die Patientin aus, rief ständig bei ihr an oder klingelte nachts, um mit ihr zu sprechen. Anrufe nach Mitternacht waren die Regel (aus einer beruflichen Bereitschaftsposition heraus konnte sie das Telefon nicht abschalten). Die Polizei lehnte eine Intervention ab. Sie war der Gier dieser Frau hilflos ausgeliefert.

Existenzielle Therapie versucht, die Entschiedenheit zu klären: Was will sie selbst, was möchte sie ihr eigentlich sagen, was hindert sie, dies zu tun? Nicht die Aggression, die hier offensichtlich gehemmt war, war der Ansatzpunkt, sondern „sie als Person“, die lernen sollte, zu sich zu stehen. Darin wurde der Sinn der Symptome gesehen. Ihr Wille war ihr klar: Sie möchte, dass die „Freundin“ Ruhe gibt. Aber der Wille kann sich nur auf das eigene Handeln beziehen, nicht auf das der anderen. Was konnte sie tun, um sich zu schützen? Bestimmt auftreten, sich abgrenzen und ihr klar sagen: „Ich gehe auf kein Gespräch mehr ein – ich nehme kein Telefonat mehr an, das von Ihnen kommt, und mache Ihnen die Tür nicht mehr auf. Sie brauchen es nicht einmal mehr versuchen! Und jetzt lege ich auf.“ Es kostete sie einige Kraft, dies zu tun, und sie zweifelte an der Wirkung. Doch das konsequente Stehen zu ihrem (realistischen) Willen brachte die Interventionen der „Freundin“ nach ein paar weiteren frustrierten Versuchen zum Erliegen. Die Patientin konnte ungestört schlafen.

Die momentane Entlastung förderte weitere Probleme zum Vorschein, die auf eine Anpassungsstörung (ICD-10: F43.2) hindeuteten. Sie erschöpfte sich kontinuierlich mit der Pflege des alten Vaters, besuchte ihn täglich über mehrere Stunden, kochte für ihn und fütterte ihn. Sie litt unter Selbstvorwürfen, dass es ihr zu viel war und sie auch schon Widerwillen dabei empfand, und nicht eben einfach nur Liebe. Sie litt unter dem Mitgefühl für ihn, unter ihrer Schlechtigkeit, unter dem Druck der Schwester, die von ihr diese Hilfe „verlangte“. Vor allem aber wollte sie so dem Vater gegenüber ihre Liebe zum Ausdruck bringen – ein schwieriges Unterfangen mit 3 kleinen Kindern zuhause und einer Halbtagsstätigkeit im Kleinunternehmen des Mannes.

Die existenzielle Vorgangsweise hat das In-der-Welt-Sein und den dialogischen Austausch mit der Welt im Blick. Daher wurde nun einerseits der existenzielle Rahmen (Wie notwendig sind diese Besuche wirklich? Der Vater ist ja in einem Pflegeheim!) fokussiert und andererseits die eigene personale Entschiedenheit. Es ergab sich zum einen eine Relativierung der Notwendigkeit für diese Besuche: Der Vater erhält im Heim alle Pflege. Die Besuche waren ihr aber ein persönliches Bedürfnis, um dem Vater seine Lieblingsspeisen zu kochen, bei ihm zu sein und ihm so ihre Liebe zu zeigen, und ihre depressive Angst zu beruhigen, er könnte sich nicht geliebt fühlen und von ihr enttäuscht sein. Auf diesen sachlichen Hintergrund wurde die Frage gestellt: „Wie oft möchten Sie Ihren Vater besuchen, wenn Sie sich wirklich ganz frei machen und sich fragen, für wie oft habe ich eigentlich innere Zustimmung? Bei aller Liebe, bei allem Schönen, aber auch in Anbetracht der Kinder und ihres sonstigen Lebens? Ist es wirklich stimmig, ihn täglich und so lange zu besuchen?“ Nach einem inneren Kampf gestand sie mit gedämpfter Stimme, als hätte sie ein schlechtes Gewissen ob so viel „Egoismus“, dass sie für 5 Besuche pro Woche die Zustimmung hätte, wenn sie sich das zu fragen erlaubte. Nun musste geklärt werden, ob dies den Vater enttäuschte. Der sah darin aber kein Problem. Und es musste die Situation mit der Schwester geregelt werden. Nach einem Monat Erfahrung fand die Patientin, dass 2 Besuche in der Woche ausreichend wären; nach einem halben Jahr hatte sie alles ihrer kinderlosen Schwester übergeben und besuchte den Vater gelegentlich, ohne ihn deswegen weniger zu lieben. Ihre Tochter war schon einen Monat nach Therapiebeginn der Mutter (und ohne eigene Therapie) symptomfrei geworden – ein äußeres Zeichen der Veränderung der Mutter.

Mit der Entwicklung ihrer Autonomie ging eine Gewichtsabnahme parallel einher (unterstützt durch eine angeleitete 3-wöchige Fastenkur). Nun stand auch eine berufliche Neuorientierung an, die anfangs zu einigen Ehekonflikten führte, aber schließlich das Leben der ganzen Familie erneuerte.

■ Die zentralen Themen des Mensch-Seins aus der Sicht der Existenzanalyse

In der Logotherapie Frankls (z. B. [15, 17]) sind die Grundprinzipien der Vorgangsweise das Operieren mit der Geistigkeit, Freiheit und Verantwortung. Praktisch geht es in diesem Menschenbild um die Installation von Selbst-Distanzierung (Spielraum schaffen gegenüber Trieben, Unfreiem, Abstand zur Psychodynamik und zu Leid) und um die Erarbeitung von Selbst-Transzendenz (über sich hinausgehen, sich auf Sinn und Werte in der Welt einlassen, sich auf andere und anderes beziehen können und in Begegnung treten).

Die heutige Existenzanalyse geht dieser Frage weniger anthropologisch nach, sondern mehr strukturanalytisch und prozessorientiert. Auf die Frage, womit sich der Mensch grundsätzlich auseinandersetzen muss, was als wirkliches Sein des Menschen ist, wurden in ihr 4 fundamentale Dimensionen der menschlichen Wirklichkeit beschrieben. Sie werden als die 4 Grunddimensionen der Existenz beschrieben [4] und nehmen Bezug auf Welt, Leben, Person und Kontext (Sinn).

Die Restrukturierung des personalen Bezugs zu diesen Grunddimensionen der Existenz stellt allgemein den Kernteil existenzieller Psychotherapie dar [16]. In der existenzanalytischen Formulierung geht es konkret um folgende Inhalte:

1. Der Bezug zur Realität, zu ihren (einschränkenden) Gegebenheiten und (eröffnenden) Möglichkeiten, ist zu festigen. Das bedeutet im Wesentlichen Arbeit am Annehmen-Können des Gegebenen. Eine anhaltende Störung dieser Dimension wird als drohendes „Nicht-sein-Können“ empfunden, was als existenzielle Grundlage für die Entwicklung von Angst- und Zwangsstörungen und des psychologischen Anteils der Schizophrenie verstanden wird.
2. Es ist der Bezug zum Leben wiederherzustellen. Das bedeutet, in Beziehungen zu stehen und eine freie Emotionalität leben zu können. Letztlich geht es darum, den Wert des Lebens persönlich zu fühlen. Das bedarf der Fähigkeit zur Nähe und zur Zuwendung. Ist diese Dimension der Existenz gestört, mündet der subjektiv empfundene Wertemangel in einen Beziehungsverlust zum Leben, und die Abkehr vom Leben hat als existenzielle Konsequenz zur Folge, eine Grundlage für depressive Störungen darzustellen.
3. Ein weiterer Bezug, den es zu bearbeiten gilt, ist jener zum Selbstsein. Jeder Mensch braucht einen inneren Bezug zu sich (Selbstbild, Selbstwert, Authentizität) und nach außen (Identität, Ansehen, Wertschätzung). So ist personales Leben nach innen und nach außen hin möglich, was ihm die große Verarbeitungskapazität des inneren Dialogs ermöglicht und ihn begegnungsfähig mit anderen macht. Eine Störung dieser Grundbedingung der Existenz schafft den Boden für die Entwicklung von histrionischen Bildern und der meisten Persönlichkeitsstörungen.
4. Schließlich kann kein Mensch ohne größeren Kontext leben (System, Zusammenhang wie Familie, Arbeitsplatz). Ihn zu erkennen, auszuwählen, zu gestalten ist ein weiteres existenzielles Basic, um sich darauf in selbsttranszendenter Weise beziehen zu können. Dies verleiht dem Dasein Sinn in Form von Erleben, Schaffen und Sich-Einstellen (Frankl). Das Defizit wirkt sich insbesondere in Form von Suizidalität aus und scheint die Disposition für Abhängigkeitserkrankungen zu erhöhen.

Im Zentrum der existenziellen Vorgangsweise steht das Wesen des Menschen – die Person. Ihr soll vermehrt zum Durchbruch verholfen werden, das Dasein also „personiert“ werden (z. B. indem der Umgang mit sich selbst und anderen persönlicher und begegnend gestaltet wird). Da sich die Person aber als „das Freie im Menschen“ [15] nicht festschreiben lässt, ist das Mittel der Wahl, um sie auffinden und in die Arbeit einbinden zu können, eine phänomenologische Vorgangsweise. Die voraussetzungslose Herangehensweise an die Patienten (und an sich selbst!), das Ziel, des „Wesens“ dessen ansichtig zu werden, worum es den leidenden Menschen gerade geht und was sie bereits erfasst haben, ohne es zu wissen, ist methodisch in der Personalen Existenzanalyse (PEA) erfasst [20]. Dies ist ein phänomenologisch basiertes Prozessmodell, mit dessen Hilfe Blockaden und Unverständnisse behoben werden können. Es beginnt mit dem Andocken an den emotionalen und affektiven (auch psychodynamischen) Inhalten des subjektiven Erlebens. Auf dieser Basis wird der subjektive

Zusammenhang des Erlebten herausgeschält und eine persönliche Stellungnahme dazu erarbeitet („Was halten Sie von dem, was Ihnen da wiederfahren ist?“). Schließlich wird das persönliche Ausdrucksverhalten definiert und strategisch umgesetzt.

In der Daseinsanalyse [21–24], die vor allem in der Schweiz angesiedelt ist, werden die psychoanalytischen Grundkonzepte Freuds aufgegriffen und existenzphilosophisch interpretiert. Es handelt sich dabei nicht um ein humanistisches Verfahren, sondern um eine Psychoanalyse, die existenziell operiert [24]. Im Unterschied zu Freud wird etwa der psychische Konflikt nicht nur als ein „Leiden an Reminiszenzen“ (d. h. an unverarbeiteten Kindheitserfahrungen), sondern auch als ein „Leiden am eigenen Sein“ (d. h. an Grundbedingungen menschlicher Existenz) verstanden.

■ Diskussion

Existenzielle Psychotherapie ist eine (vor allem in der Phänomenologie begründete und von der Philosophie inspirierte) Vorgangsweise, die sich auf Probleme in der Struktur der menschlichen Existenz zentriert. *„Der Vorteil eines solchen Verständnisses ist, dass es mit vielen anderen Psychotherapie-richtungen kompatibel ist, wenn auch die Lebensgeschichte als traumatisierender Faktor in ihrer Bedeutung gegenüber subjektiven Einstellungen und Haltungen in den Hintergrund tritt und die therapeutische Beziehung eine Form existenzieller Begegnung nahe legt, somit dem Modell des abstinenter Therapeuten entgegengesetzt ist“* [3]. Das heißt, dass in der existenziellen Psychotherapie der direkte Dialog aufgenommen wird, man operiert nicht etwa nur mit Spiegeln oder Zuhören. Als primär phänomenologisch operierende Vorgangsweise erhält die Persönlichkeit des Therapeuten vermehrt Gewicht, während Methoden und Techniken in den Hintergrund treten. Entsprechend stehen empirisch-statistische Forschungen nur spärlich (und auch hier hauptsächlich auf die Methoden bezogen) zur Verfügung [25]. Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit finden sich zum Beispiel in [26–31].

Die Vorgangsweise hat keine „Technik“ im eigentlichen Sinne aufzuweisen, kann man doch schwerlich personale Begegnung, Dialog, das Antreffen der Person oder das Erleben von Beziehung als Technik bezeichnen. Diese zentralen Elemente humanistischer Psychotherapie werden nicht als Instrumente gesehen, sondern als humaner Lebensvollzug und daher „authentisch gelebt“. Sie stellen also Realisierungen personal-existenzieller Potenziale *in actu* dar, die gerade durch dieses unvermittelte Erleben-Können erheblich zur Wirksamkeit der Therapie beitragen dürften, jedenfalls von den Patienten oft dankbar erwähnt werden. Angewandt werden kann diese Therapieform bei allen psychischen, psychosozialen und psychosomatischen Störungen, wie es das österreichische Psychotherapiegesetz für eine volle Anerkennung als Psychotherapieverfahren verlangt. In der Regel finden die Therapie-sitzungen wöchentlich statt, die Dauer ist diagnoseabhängig und geht von einigen Sitzungen bei reaktiven Störungen zu durchschnittlich 25 Sitzungen bei neurotischen Störungen und leichteren Süchten zu 6–7 Jahren Therapie bei Persönlichkeitsstörungen, Psychosen, schweren Süchten und traumatischen Persönlichkeitsveränderungen.

Die Logotherapie und Existenzanalyse hat zwar durch Viktor Frankl eine lange Tradition in Österreich, wurde aber erst 1983 institutionalisiert.

Die moderne Existenzanalyse (von manchen als „Personale EA“ oder „EA nach Längle“ bezeichnet) stellt eine Weiterentwicklung des klassischen Ansatzes nach Frankl dar und wurde 1992 als psychotherapeutische Schule mit der Bezeichnung „Existenzanalyse“ vom Psychotherapiebeirat anerkannt. Dies soll der Unterscheidbarkeit zur klassischen Frankl'schen Logotherapie dienen. Abschlüsse von der GLE vor 1992 (Übergangsfrist) wurden noch mit der Bezeichnung „Existenzanalyse und Logotherapie“ vom Ministerium aus-gegeben, heute nur mit dem Titel „Existenzanalyse“.

Die Daseinsanalyse ist in Österreich seit 1995 als existenzielles Verfahren institutionell vertreten.

Die weiteren existenziellen Verfahren sind in England und den USA beheimatet und in Österreich nicht vertreten.

■ Relevanz für die Praxis

In der existenziellen Vorgehensweise treten unbewusste Kräfte, die den Menschen „treiben“, oder Lernprozesse, die ihn determinieren, in den Hintergrund des therapeutischen Vorgehens. Das Augenmerk wird auf die inneren und äußeren „Werte“ gerichtet, die den Menschen „ziehen“ und für den Heilungsprozess mobilisiert werden. Als Mittel in der Therapie werden die „Ressourcen der Person“ eingesetzt, mit deren „geistiger Kraft“ auf der Erlebnisebene Psychodynamik, Lernprozesse und Psychopathologie bearbeitet werden. Dabei ist das Arbeiten mit persönlichen Stellungnahmen auf der Basis eines tieferen phänomenologischen Verständnisses der Probleme und ihrer Akzeptanz (vgl. die oben beschriebene Methode der PEA) im Sinne einer Herausforderung zur Tat grundlegend. Damit wird der Bestimmung des Individuums, selbstverantwortlicher Gestalter des Lebens zu sein und zu dem, was ist, eine authentische Stellung zu beziehen, zum Vollzug verholfen. Unter Bezugnahme auf die Dimensionen der Existenz kann dann das Verhalten mit innerer Zustimmung erfolgen, was die höchste Wahrscheinlichkeit für existenzielle Erfüllung mit sich bringt.

■ Interessenkonflikt

Es bestehen keinerlei Abhängigkeitsverhältnisse oder Interessenkonflikte.

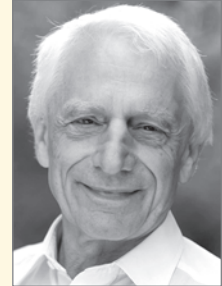
Literatur:

1. Nachmansohn M. Die Hauptströmungen der Psychotherapie der Gegenwart. Kindler, Berlin, 1965.
2. Reiter L. Wissenschaftstheoretische Probleme der Psychotherapie. In: Strotzka H (Hrsg). Psychotherapie: Grundlagen, Verfahren, Indikationen. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, Wien, 1978; 7–33.
3. Stumm G (Hrsg). Psychotherapie. Schulen und Methoden. Eine Orientierungshilfe für Theorie und Praxis. Falter, Wien, 2011.
4. Längle A. Existenzanalyse. In: Längle A, Holzhey-Kunz A (Hrsg). Existenzanalyse und Daseinsanalyse. UTB (Facultas), Wien, 2008; 29–180.
5. Kriz J. Grundkonzepte der Psychotherapie. Beltz, Weinheim, 2001.
6. van Deurzen-Smith E, Smith D. Ist Psychotherapie eine eigenständige wissenschaftliche Disziplin? In: Pritz A (Hrsg). Psychotherapie – eine neue Wissenschaft vom Menschen. Springer, Wien, 1996; 19–43.
7. Frankl V. Theorie und Therapie der Neurosen. 9. Aufl. UTB Reinhardt, München, 1956/2007.
8. Heidegger M. Brief über den ‚Humanismus‘. Gesamtausgabe, B 9. Herausgegeben

- von FW von Herrmann. 3. Aufl. Vittorio Klostermann, Frankfurt, 1947/2004.
9. Husserl E. Ideen zu einer reinen Phänomenologie und phänomenologischen Philosophie. Erstes Buch. Husserliana III, Haag, 1950.
10. Heidegger M. Die Grundprobleme der Phänomenologie. Gesamtausgabe, Bd 24. Klostermann, Frankfurt, 1975.
11. Strasser S. Phänomenologie und Erfahrungswissenschaft vom Menschen. de Gruyter, Berlin, 1964.
12. Längle A. Das Bewegende spüren. Phänomenologie in der (existenzanalytischen) Praxis. Existenzanalyse 2007; 24: 17–29.
13. Jaspers K. Der philosophische Glaube angesichts der Offenbarung. Piper, München, 1962/1984.
14. Cooper M. Existential Therapies. Sage, London, 2003.
15. Frankl V. Der leidende Mensch. Anthropologische Grundlagen der Psychotherapie. Piper, München, 1975/1990.
16. Yalom I. Existenzielle Psychotherapie. Edition Humanistische Psychologie, Köln, 1989.
17. Frankl V. Grundriss der Existenzanalyse und Logotherapie. In: Frankl V, Gebhardt V, Schultz JH (Hrsg). Handbuch der Neurowissenschaften und Psychotherapie. Bd III. Urban & Schwarzenberg, München, 1959; 663–736.
18. Schneider KJ. Existential-Integrative Psychotherapy: Guideposts to the Core of Practice. Routledge, New York, 2008.
19. Barnett L, Madison G (eds). Existential Therapy. Legacy, Vibrancy and Dialogue. Routledge, London, 2012.
20. Längle A (Hrsg). Praxis der Personalen Existenzanalyse. WUV-Facultas, Wien, 2000.
21. Binswanger L. Grundformen und Erkenntnis menschlichen Daseins. 5. Aufl. Reinhardt, München, 1942/1973.
22. Boss M. Grundriss der Medizin und Psychologie. Ansätze zu einer phänomenologischen Physiologie, Psychologie, Pathologie und Therapie und zu einer daseinsgemäßen Präventiv-Medizin. 3. Aufl. Huber, Bern, 1999.
23. Conrad G. Daseinsanalyse. Huber, Bern, 1989.
24. Holzhey-Kunz A. Daseinsanalyse. In: Längle A, Holzhey-Kunz A (Hrsg). Existenzanalyse und Daseinsanalyse. UTB (Facultas), Wien, 2008; 183–343.
25. Cooper M. Existential Research Findings in Counseling and Psychotherapy. Sage, London, 2008.
26. Ascher LM, Bowers MR, Schotte DE. A review of data from controlled case studies and experiments evaluating the clinical efficacy of paradoxical intention. In: Weeks GR (ed). Promoting Change Through Paradoxical Therapy. Dow Jones-Irwin, Homewood, IL, 1985; 216–51.
27. Becker P. Sinnfindung als zentrale Komponente seelischer Gesundheit. In: Längle A (Hrsg). Wege zum Sinn. Logotherapie als Orientierungshilfe. Piper, München, 1985; 186–207.
28. Götz A. Weitere empirische Forschungsarbeiten zur Existenzanalyse seit 1995. Existenzanalyse 2001; 18: 59–60.
29. Laireiter AR, Schirl CF, Kimeswenger I, et al. Zufriedenheit mit Existenzanalyse. Ergebnisse einer katamnestischen Feldstudie zur Patientenbeurteilung von existenzanalytisch-logotherapeutischer Psychotherapie. Existenzanalyse 2000; 17: 40–50.
30. Längle A, Götz A, Probst C, et al. Wie wirksam ist existenzanalytische Psychotherapie: ein Projektbericht zur Existenzanalyse. Psychotherapie Forum 2005; 13: 54–60.
31. Regazzo LD, Längle A, Regazzo G. Efficacia della psicoterapia analitico esistenziale: esperimento, studi e ricerche. Cleup, Padua, 2008.

PD Dr. med. Dr. phil. Alfred Längle

Geboren 1951. Studium der Medizin und Psychologie in Innsbruck, Rom, Toulouse und Wien, Arzt für Allgemeinmedizin und psychotherapeutische Medizin, klinischer Psychologe, Psychotherapeut, Lehrtherapeut (GLE), ao. Professor an der Psychologischen Fakultät der HSE Moskau, Dozent an der psychologischen Fakultät Klagenfurt, Gastprofessor an der Sigmund-Freud-Universität (Wien). Präsident der Internationalen Gesellschaft für Logotherapie und Existenzanalyse (GLE-International) mit Sitz in Wien. 2002–2008 Vizepräsident der International Federation of Psychotherapy (IFP). Psychotherapeutische Praxis in Wien.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 15

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.

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, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b). **Filmüberzug:** Lactose Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III) hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis® 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III) oxid (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 (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **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 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 EEIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 07/2014. **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.**

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Plasma L-Tryptophan Concentration in Major Depressive Disorder: New Data and Meta-Analysis

Ogawa S, et al. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: e906–e915.

Abstract

Objective: Tryptophan, an essential amino acid, is the precursor to serotonin and is metabolized mainly by the kynurenine pathway. Both serotonin and kynurenine have been implicated in the pathophysiology of major depressive disorder (MDD). However, plasma tryptophan concentration in patients with MDD has not unequivocally been reported to be decreased, which prompted us to perform a meta-analysis on previous studies and our own data.

Data Sources: We searched the PubMed database for case-control studies published until August 31, 2013, using the search terms plasma AND tryptophan AND synonyms for MDD. An additional search was performed for the term amino acid instead of tryptophan. We obtained our own data in 66 patients with MDD (DSM-IV) and 82 controls who were recruited from March 2011 to July 2012. The majority of the patients were medicated ($n = 53$). Total plasma tryptophan concentrations were measured by the liquid chromatography/mass spectrometry method.

Study Selection: We scrutinized 160 studies for eligibility. Original articles that were written in English and documented plasma tryptophan values in patients and controls were selected.

Data Extraction: We included 24 studies from the literature and our own data in the meta-analysis, which involved a total of 744 patients and 793 controls. Data on unmedicated patients ($n = 156$) and their comparison subjects ($n = 203$) were also extracted. To see the possible correlation between tryptophan concentrations and depression severity, meta-regression analysis was performed for 10 studies with the Hamilton Depression Rating Scale 17-item version score.

Results: In our case-control study, mean (SD) plasma tryptophan level was significantly decreased in the MDD patients versus the controls (53.9 [10.9] vs 57.2 [11.3] $\mu\text{mol/l}$; $p = 0.03$). The meta-analysis after adjusting for publication bias showed a significant decrease in patients with MDD with a modest effect size (Hedges g , -0.45). However, analysis on unmedicated subjects yielded a large effect (Hedges g , -0.84 ; $p = 0.00015$). We found a weak association with depression severity in the meta-regression analysis ($p = 0.049$).

Conclusions: This meta-analysis provides convincing evidence for reduced plasma tryptophan levels in patients with MDD, particularly in unmedicated patients.

Ziel: Tryptophan, eine essenzielle Aminosäure, ist der Vorläufer für Serotonin und wird hauptsächlich durch den Kynurenin-Weg metabolisiert. Sowohl Serotonin als auch Kynurenin werden mit der Pathophysiologie der Major-Depression (MD; „major depressive disorder“ [MDD]) in Verbindung gebracht. Die Plasma-Tryptophan-Konzentration bei Patienten mit MD wird allerdings nicht eindeutig als verringert berichtet, was die Autoren veranlasst hat, eine Metaanalyse über frühere Studien und eigene Daten durchzuführen.

Datenquellen: Die Autoren durchsuchten die PubMed-Datenbank nach Fall-Kontroll-Studien (veröffentlicht bis zum 31. August 2013) mithilfe der Suchbegriffe „Plasma“, „Tryptophan“ und Synonyme für „MD“. Eine weitere Suche wurde für den Begriff Aminosäure anstelle von Tryptophan durchgeführt. Die eigenen Daten wurden bei 66 Patienten mit MD (DSM-IV) und 82 Kontrollen von März 2011 bis Juli 2012 erhoben. Die Mehrheit der Patienten erhielt Arzneimittel ($n = 53$). Die Gesamtplasma-Tryptophan-Konzentrationen wurden mittels Flüssigchromatographie-/Massenspektrometrie-Verfahren gemessen.

Studienauswahl: 160 Studien wurden als geeignet ausgewählt. Originalartikel, die in Englisch verfasst worden sind und Plasma-Tryptophan-Werte von Patienten und Kontrollen dokumentierten, wurden ausgewählt.

Datenextraktion: In die Metaanalyse wurden 24 Studien aus der Literatur und eigene Daten eingeschlossen, sie inkludierte insgesamt 744 Patienten und 793 Kontrollen. Die Daten über Patienten ohne Medikation ($n = 156$) und deren Vergleichsprobanden ($n = 203$) wurden ebenfalls extrahiert. Um den möglichen Zusammenhang zwischen der Tryptophan-Konzentration und dem Schweregrad der Depression zu sehen, wurde eine Meta-Regressionsanalyse für 10 Studien mit der Hamilton-Depressionsskala 17 („Hamilton Depression Rating Scale 17-item Version Score“) durchgeführt.

Ergebnisse: In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie war der Mittelwert (SD) der Plasma-Tryptophan-Konzentration bei MD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verringert (53,9 [10,9] vs. 57,2 [11,3] $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,03$). Die Metaanalyse, bereinigt um Publikationsbias, zeigte bei MD-Patienten eine signifikante Abnahme mit bescheidener Effektstärke (Hedges g : $-0,45$); die Analyse der Patienten ohne Medikation ergab jedoch eine große Wirkung (Hedges g : $-0,84$; $p = 0,00015$). Die Autoren fanden eine schwache Assoziation mit der Depressionsschwere in der Meta-Regressionsanalyse ($p = 0,049$).

Fazit: Diese Metaanalyse liefert überzeugende Beweise für reduzierte Plasma-Tryptophan-Spiegel bei Patienten mit MD, insbesondere bei Patienten ohne Medikation.

Relevanz für die Praxis

Tryptophan gehört zu den so genannten essenziellen Aminosäuren. Eine ausgewogene Ernährung mit normalem Proteinanteil sollte eine ausreichende Versorgung mit Tryptophan gewährleisten. Für eine ausreichende Serotoninsynthese im Gehirn dürfte eine stetige Tryptophanversorgung zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke notwendig sein. Ein reduziertes Tryptophanangebot im Plasma kann also zu einer Störung des Serotoninstoffwechsels im Gehirn führen. Für Gruppen ist in dieser japanischen Studie/Metaanalyse ein signifikanter Unterschied gefunden worden. Patienten mit Major-Depression können reduzierte Plasma-Tryptophan-Spiegel aufweisen. Als diagnostisches Tool für eine Depression ist der Plasma-Tryptophan-Spiegel jedoch dadurch noch nicht geeignet, da es hier Normwerte braucht, die mit hoher Spezifität und Sensitivität zwischen

Depression und Nicht-Depression unterscheiden können. Die Überlegung einer alimentären Substitution bei reduziertem Plasma-Tryptophan-Spiegel wird aber aufgeworfen.

Korrespondenzadresse:

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



© Felicitas Matern

News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Sleep Apnea in Patients with Cluster Headache: A Case-Control Study

Evers S, et al. *Cephalalgia* 2014; 34: 828–32.

Abstract

Objective: Polysomnographic investigations have shown an unspecific association between cluster headache and obstructive sleep apnea syndrome. The aim of this study was to investigate this association in a cluster episode compared with a symptom-free interval, and to further characterize this association.

Methods: We investigated 42 patients with episodic ($n = 26$) or chronic ($n = 16$) cluster headache by means of polysomnographic screening for sleep apnea and compared the data to 28 healthy control subjects matched according to age, sex, and BMI. The patients with episodic cluster headache were screened twice, once in a cluster episode and once in a symptom-free interval.

Results: Patients with active cluster headache showed a significantly higher respiratory distress index (8.6 ± 16.0) compared with healthy control subjects (3.4 ± 2.1 ; $p = 0.002$). More patients fulfilled the criteria for an obstructive sleep apnea syndrome (29 %) than control subjects (7 %; $p = 0.018$). Patients only, but not the control subjects, had central apneas. These differences were only significant when measured during an active cluster episode but not during a symptom-free interval.

Conclusion: Cluster headache is associated with a sleep apnea syndrome only in the active cluster episode. The increased rate of central apneas might be a result of involvement of the hypothalamus in the pathophysiology of cluster headache. Out of 5 anecdotal cases treated with nasal continuous positive airway pressure, only 1 patient showed benefit with respect to cluster headache attack frequency.

Eine Assoziation zwischen Clusterkopfschmerz und dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom ist bekannt. In der vorliegenden Arbeit [1] wurde diese Assoziation in der aktiven Cluster-episode im Vergleich zum symptomfreien Intervall untersucht. Es wurden 42 Patienten mit episodischem und 16 Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz sowie 28 gesunde Kontrollen, welche nach Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index gematcht waren, eingeschlossen. Ein polysomnographisches Screening für Schlafapnoe (MESAM) wurde durchgeführt. Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz wurden in einer Clusterepisode und im symptomfreien Intervall untersucht. Signifikant mehr Patienten mit aktivem Clusterkopfschmerz (29 %) als Kontrollen (7 %) erfüllten die Diagnosekriterien für ein obstruktives Schlafapnoesyndrom. Zentrale Apnoen fanden sich ausschließlich bei Patienten. Diese Unterschiede waren nur während der aktiven Episode, nicht aber im symptomfreien Intervall feststellbar. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz in der aktiven Episode und Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz.

Die Assoziation zwischen Clusterkopfschmerz und Schlafapnoesyndrom besteht also nur während der aktiven Cluster-episode. Das Auftreten zentraler Apnoen beim Clusterkopfschmerz ist mit einer hypothalamischen Dysfunktion vereinbar. In der vorliegenden Studie profitierte nur einer von 5 Patienten von einer CPAP-Beatmung.

Kommentar und Relevanz für die Praxis

Diese Arbeit definiert den Zusammenhang zwischen Clusterkopfschmerz und Schlafapnoesyndrom näher. Eine Limitation der Studie ist, dass nicht für das Rauchen kontrolliert wurde. So fanden sich bei den Clusterkopfschmerz-Patienten signifikant mehr Raucher. Bei Patienten mit Clusterkopfschmerz und Risikofaktoren für ein Schlafapnoe-

syndrom, wie etwa Adipositas, erscheint ein entsprechendes Screening sinnvoll. CPAP-Beatmung scheint bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom auch einen günstigen Einfluss auf Migräne zu haben [2].



■ Brief Intervention for Medication-Overuse Headache in Primary Care. The BIMOH Study: A Double-Blind Pragmatic Cluster Randomised Parallel Controlled Trial

Kristoffersen ES, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Medication-overuse headache (MOH) is common in the general population. We investigated effectiveness of brief intervention (BI) for achieving drug withdrawal in primary care patients with MOH.

Methods: The study was double-blind, pragmatic, and cluster-randomised controlled. A total of 25,486 patients (age 18–50) from 50 general practitioners (GPs) were screened for MOH. GPs defined clusters and were randomised to receive BI training (23 GPs) or to continue business as usual (BAU; 27 GPs). The Severity of Dependence Scale was applied as a part of the BI. BI involved feedback about individual risk of MOH and how to reduce overuse. Primary outcome measures were reduction in medication and headache days/month 3 months after the intervention and were assessed by a blinded clinical investigator.

Results: 42 % responded to the postal screening questionnaire and 2.4 % screened positive for MOH. A random selection of up to 3 patients with MOH from each GP were invited (104 patients), 75 patients were randomised and 60 patients included into the study. BI was significantly better than BAU for the primary outcomes ($p < 0.001$). Headache and medication days were reduced by 7.3 and 7.9 (95% CI: 3.2–11.3 and 3.2–12.5) days/month in the BI compared with the BAU group. Chronic headache resolved in 50 % of the BI and 6 % of the BAU group.

Conclusions: The BI method provides GPs with a simple and effective instrument that reduces medication overuse and headache frequency in patients with MOH.

In der vorliegenden Studie [3] wurde beim Kopfschmerz durch übermäßige Medikamenteneinnahme die Effektivität eines ambulanten Schmerzmittelentzuges durch die Primärversorger, also Praktische oder Allgemeinärzte, untersucht. Es handelt sich um eine kontrollierte Studie, wobei eine Cluster-Randomisierung erfolgte. Die Cluster bestanden aus Patienten, die vom selben Allgemeinmediziner behandelt wurden. Die Allgemeinmediziner wurden in die Gruppen Kurzintervention (23 Allgemeinmediziner) oder Standardtherapie („business as usual“; 27 Allgemeinmediziner) randomisiert. In der Gruppe Kurzintervention wurde die „severity of dependence scale“ eingesetzt. In der Kurzintervention wurde darauf

Bezug genommen und Strategien zur Reduktion der Akutmedikation erarbeitet. Primäre Endpunkte waren die Reduktion der Tage mit Medikamenteneinnahme und die Reduktion der Kopfschmerztagen nach 3 Monaten, wobei die Erhebung verblindet erfolgte. Im Screening fand sich bei 2,4 % der Patienten ein Kopfschmerz durch übermäßige Medikamenteneinnahme. Von jedem Allgemeinmediziner wurden bis zu 3 Patienten eingeschlossen. Insgesamt wurden 75 Patienten randomisiert, wovon 60 in die Studie eingeschlossen wurden. Die Kurzintervention war signifikant besser als die Standardtherapie ($p < 0,001$). Die Kopfschmerztagen waren in der Kurzinterventionsgruppe um 7,3 Tage/Monat weniger als in der Standardgruppe, die Tage mit Medikation um 7,9 Tage/Monat weniger. Die Autoren schlussfolgern, dass die Kurzintervention eine einfache und effektive Maßnahme zur Reduktion von Kopfschmerztagen und Tagen mit Medikamenteneinnahme ist.

Kommentar und Relevanz für die Praxis

Diese Arbeit präsentiert einen pragmatischen Ansatz zur Behandlung des Kopfschmerzes bei übermäßiger Medikamenteneinnahme im allgemeinmedizinischen Setting. Sie unterstreicht, dass die Aufklärung über das Krankheitsbild ein wesentliches Element der Behandlung darstellt. Bereits frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass bei Patienten mit Kopfschmerz durch übermäßige Medikamenteneinnahme die Aufklärung alleine zu einer wesentlichen Verbesserung führen kann, sofern keine psychiatrischen Komorbiditäten bestehen [4]. In letzter Zeit wurde die Substanzabhängigkeit im Zusammenhang mit Kopfschmerz bei übermäßiger Medikamenteneinnahme diskutiert, wobei diese vom Substanzmissbrauch zu unterscheiden ist, der zu negativen sozialen Konsequenzen führt.

Bei der hier besprochenen Studie darf angemerkt werden, dass eine Kurzintervention („brief intervention“) mit keiner Intervention verglichen wurde; des Weiteren wurden psychiatrische Komorbiditäten nicht beachtet. Bei Patienten mit ausgeprägter Angst, Depression oder Übergebrauch weiterer Substanzen führt ein stationärer Medikamentenentzug wahrscheinlich zu einem noch besseren Ergebnis.

Literatur:

1. Evers S, Barth B, Frese A, et al. Sleep apnea in patients with cluster headache: a case-control study. *Cephalalgia* 2014; 34: 828–32.
2. Kallweit U, Hidalgo H, Uhl V, et al. Continuous positive airway pressure therapy is effective for migraines in sleep apnea syndrome. *Neurology* 2011; 76: 1189–91.
3. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 [Epub ahead of print].
4. Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, et al. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain* 2013; 14: 10.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer
Lehrbeauftragter der Universität Zürich
2. Neurologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing mit
Neurologischem Zentrum Rosenhügel
A-1130 Wien, Riedelgasse 5
E-Mail: franz.riederer@uzh.ch



Bei CIS und RRMS

DAS WAR HEUTE. WAS UNTERNEHMEN WIR MORGEN?

TEVA

IT'S ABOUT GOOD DAYS, NOT LOST DAYS



**Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung
in einer Fertigspritze**

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat*, entsprechend 18 mg Glatiramer Base pro Fertigspritze. *Glatirameracetat ist das Acetatsalz eines synthetischen Polypeptids, das vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthält: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, mit einer Molarfraktion zwischen 0,129 – 0,153, 0,392 – 0,462, 0,086 – 0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. **Anwendungsgebiete:** Copaxone ist zur Behandlung von Patienten mit hohem Risiko eine klinisch definierte multiple Sklerose (CDMS) zu entwickeln angezeigt, nachdem diese Patienten ein gut definiertes erstes klinisches Ereignis durchgemacht haben (siehe Ab-

schnitt 5.1 der Fachinformation). Copaxone ist zur Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d.h. solchen, die ohne Hilfe gehfähig sind) mit schubweise verlaufender, remittierender multipler Sklerose (MS) angezeigt. In klinischen Studien war das durch mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Copaxone ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Glatirameracetat oder Mannitol; Schwangeren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Zytokine und Immunmodulatoren; ATC-Code: L03A X13. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Eine Fertigspritze mit Copaxone-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml langen Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingekleb-

ten Nadel, einer Kunststoff-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Copaxone ist in Packungen mit 7, 28 und 30 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 90 (3 x 30) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** Teva Pharma GmbH, Graf-Arco-Straße, 389079 Ulm, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 05/2014.

Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

AU/CPX/14/0022

WISSENSCHAFTLICHES SEMINAR

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Medizinische Universität Wien, AKH Wien

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

Zeit: Sommersemester 2015, Donnerstag von 14.00 s.t. bis 15.30 Uhr

Ort: Hörsaal B, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, 1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

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

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

Thema: F4 – Neurotische Störungen

05. 03. 2015: Diagnostik und Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung

Univ.-Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Kapfhammer, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz

12. 03. 2015: Erlernte Sicherheit bei der Maus als Modell für die neuropsychiatrische Forschung

Ass.-Prof. Dr. Daniela Pollak, Institut für Neurophysiologie und Neuropharmakologie, MedUni Wien

19. 03. 2015: Was ist neu bei DSM-5?

Ass.-Prof. Dr. Peter Berger, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, MedUni Wien

26. 03. 2015: Betreuung komplexer Traumata am Beispiel der Überlebenden der NS-Verfolgung

Dr. Barbara Zeman, Psychosoziales Zentrum ESRA, Wien

09. 04. 2015: Psychotherapie bei Angst- und Zwangserkrankungen

Mag. Dr. Ulrike Demal, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, MedUni Wien

16. 04. 2015: Aktuelle Forschung

30. 04. 2015: Neue psychopharmakologische Behandlungsstrategien bei PTBS

Prof. Dr. Alexander Neumeister, Molecular Imaging Program for Anxiety & Mood Disorders, School of Medicine, New York University, New York, USA

07. 05. 2015: Neurobiologie der Psychotherapie

Ao. Univ.-Prof. DDr. Gabriele Sachs, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, MedUni Wien

21. 05. 2015: Die CI-Psychiatrie und Psychosomatik im klinisch-psychiatrischen Alltag

Prim. Dr. Margit Wrobel, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

11. 06. 2015: Psychosomatik und Geburt: Psychische Auswirkungen der neuen Reproduktionstechnologie

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Katharina Leithner-Dziubas, Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, MedUni Wien

18. 06. 2015: Psychopathologie bei Flüchtlingen

Ass.-Prof. Dr. Julia Huemer, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, MedUni Wien

25. 06. 2015: Celebrities – Vom schwierigen Glück, berühmt zu sein

Prof. Dr. Dipl.-Psych. Borwin Bandelow, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Deutschland

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite

Lyrica 25 mg/50 mg/75 mg/100 mg/150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Hartkapsel enthält 25 mg/ 50 mg/75 mg/100 mg/150 mg/200 mg/300 mg Pregabalin. **Sonstige Bestandteile:** Eine Hartkapsel enthält auch 35 mg/70 mg/8,25 mg/11 mg/16,50 mg/22 mg/33 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Talkum. Kapselhülle: 25 mg, 50 mg und 150 mg: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid, gereinigtes Wasser. 75 mg, 100 mg, 200 mg und 300 mg: Gelatine, Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(III)-oxid (E 172), gereinigtes Wasser. Druckfarbe: Schellack, Eisen(III,III)-oxid (E 172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Neuropathische Schmerzen: Lyrica wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter. Epilepsie: Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. Generalisierte Angststörungen: Lyrica wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika; ATC-Code: N03AX16. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Stand der Information:** Dezember 2014. **Verschreibungspflicht/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.**

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Diabetes Mellitus and Comorbid Depression: Improvement of Both Diseases with Milnacipran. A Replication Study (Results of the Austrian Major Depression Diabetes Mellitus Study Group)

Abrahamian H, et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8: 355–60.

Einleitung

Depression ist eine häufige Komorbidität bei Diabetespatienten mit einer im Vergleich zur nicht diabetischen Bevölkerung nahezu verdoppelten Prävalenz. Die Komorbidität von Diabetes und Depression ist mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko assoziiert als die Summe der Risiken der einzelnen Erkrankungen, sodass die Annahme einer synergistischen Interaktion naheliegt. Darüber hinaus resultiert das Vorliegen einer Depression bei Diabetes in schlechterer metabolischer Kontrolle, höherer Inzidenz von mikro- und makrovaskulären Komplikationen und beeinträchtigter Lebensqualität.

Einer der Gründe für die schlechte metabolische Kontrolle ist, dass an komorbider Depression erkrankte Diabetespatienten eine geringere Adhärenz zur verordneten Medikation und zu Lebensstilmaßnahmen zeigen. Idealerweise sollte ein Antidepressivum für Diabetespatienten keine Zunahme des Körpergewichts zur Folge haben und ein geringes Interaktionspotenzial mit den verschiedenen einzunehmenden Medikamenten aufweisen. Es sollte mit einem geringen kardiovaskulären Risiko und Blutdruckeffekten assoziiert sein, nicht sedierend wirken und die Sexualfunktion der Patienten nicht beeinträchtigen.

In einer Pilotstudie konnte bereits gezeigt werden, dass eine erfolgreiche antidepressive Behandlung mit dem SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) Milnacipran bei Diabetespatienten mit Depressionen auch zu einer signifikanten

Verbesserung der metabolischen Kontrolle, etwa des Nüchternblutzuckers (NBZ), des HbA_{1c}, aber auch des Body-Mass-Index (BMI) und der Cholesterin- und Triglyzeridwerte, führt [1].

Methode

Ziel dieser Studie [2] war es, die Ergebnisse der Pilotstudie an einer größeren Kohorte (n = 135) zu überprüfen. In das 6-monatige Protokoll wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes sowie komorbider Depression eingeschlossen. Die Studienmedikation bestand aus Milnacipran und Metformin. Zu Studienbeginn, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten wurden die metabolischen Parameter sowie die depressive Symptomatik erhoben. Zur Beurteilung der Depression wurde das „Beck Depression Inventory Manual“ (BDI-II) herangezogen, wobei ein Ansprechen auf die antidepressive Therapie als zumindest 50%ige Reduktion vom Ausgangswert und eine Remission als ein BDI-II-Wert ≤ 12 definiert wurde. An metabolischen Parametern wurden NBZ, HbA_{1c}, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Serum-Triglyzeride, Blutdruck und Körpergewicht gemessen.

Ergebnisse

Die Auswertung der Daten hat gezeigt, dass nach 3 Monaten 38,8 % der Patienten und nach 6 Monaten 72,6 % der Patienten auf die antidepressive Therapie mit Milnacipran angesprochen haben. 57,8 % waren zum Studienende in Remission.

In Bezug auf die metabolischen Parameter aller Teilnehmer zeigten sich nach 6 Monaten signifikante mittlere Verbesserungen des NBZ (–35 mg/dl), des HbA_{1c} (–0,8 %), des Körpergewichts (–3,0 kg), des systolischen (–6,1 mmHg) und diastolischen Blutdrucks (–3,2 mmHg), des Gesamtcholesterins (–17 mg/dl) und der Triglyzeride (–15 mg/dl). Während die Reduktionen des NBZ und des HbA_{1c} unabhängig davon waren, ob die Studienteilnehmer auf die antidepressive Therapie angesprochen hatten oder nicht, zeigte sich, dass bei Patienten mit Ansprechen auf Milnacipran die Reduktion des Kör-

Tabelle 1:

 [Link zur Originaltabelle](#)

pergewichts, des BMI, des Gesamtcholesterins sowie der Triglyzeride signifikant höher ausfiel als bei den Nicht-Respondern (Tab. 1).

Fazit

Die vorliegende Studie gibt in Einklang mit früheren Untersuchungsergebnissen einen starken Hinweis darauf, dass die Verbesserung der depressiven Symptomatik bei Diabetespatienten zu einer Verbesserung der metabolischen Parameter führt. Es ist daher wichtig, alle Diabetespatienten auf das eventuelle Vorliegen einer Depression zu untersuchen. Liegt eine solche vor, ist neben der herkömmlichen Diabetesbehandlung eine effektive antidepressive Therapie, etwa mit Milnacipran, indiziert.

Literatur:

- 1 Abrahamian H, Hofmann P, Prager R, et al. Diabetes mellitus and co-morbid depression: treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases (results from the Austrian MDDM study group). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 261–6.
- 2 Abrahamian H, Hofmann P, Kinzl J, 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). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8: 355–60.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 29

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 nichtselektiven MAO-Hemmern, selektiven MAO-B-Hemmern, Digitalis und 5-HT_{1D}-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.

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/JNeuroNeurochirPsychiatr

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Annemarie Hengl

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

Druck: Fairdrucker 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 Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Aktuelles: Verleihung des Herbert-Reisner-Preises der ÖGfE

2014 wurde der Herbert-Reisner-Preis der Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie (ÖGfE) an Dr. Martin Bauer, Wien, für die Arbeit „In Vivo P-Glycoprotein Function before and after Epilepsy Surgery“ [1] vergeben.

Der Herbert-Reisner-Preis in der Höhe von € 8000,- wird alle 2 Jahre von der ÖGfE vergeben und von Gerot Lannach gesponsert. Er wurde im Andenken an den Doyen der Neurologie, Prof. Dr. Herbert Reisner, gestiftet. Ein wegweisender Meilenstein seiner Arbeit war die Errichtung der ersten Schlaganfallstation Österreichs am Neurologischen Krankenhaus Rosenhügel. Der Herbert-Reisner-Preis soll nicht nur Auszeichnung für außergewöhnliche Arbeiten sein, sondern auch Ansporn, das ärztliche und menschliche Wirken im Sinne von Herbert Reisner fortzusetzen.

Die preisgekrönte Arbeit entstand als Kooperationsprojekt der Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie Wien mit Frau a.o. Univ.-Prof. Dr. Ekaterina Pataraiia von der Universitätsklinik für Neurologie und wurde an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin der Medizinischen Universität Wien durchgeführt.

Nachstehend eine kurze Zusammenfassung des Inhaltes, die uns der Preisträger, Herr Dr. Martin Bauer, zur Verfügung gestellt hat:

„Die Funktion von Transporterproteinen an der Blut-Hirn-Schranke kann mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) untersucht werden. Dies eröffnet neue Möglichkeiten in der Erforschung und Behandlung von Resistenzmechanismen. Das an der Blut-Hirn-Schranke exprimierte Transporterprotein P-Glykoprotein (Pgp) hindert viele Medikamente daran, vom Blut ins Gehirn zu gelangen. Eine Änderung der Expression und Aktivität dieses ‚Arzneistoff-Transporters‘ spielt bei pathologischen Prozessen, wie z. B. bei neurologischen und Krebserkrankungen, eine wichtige Rolle. Eine mögliche Ursache für eine therapieresistente Epilepsie ist eine Überexpression von Pgp an der Blut-Hirn-Schranke, wodurch Antiepileptika daran gehindert werden, vom Blut ins Gehirn zu gelangen. Das diagnostische Verfahren der PET erlaubt es, die Aktivität von Pgp an der Blut-Hirn-Schranke nichtinvasiv zu bestimmen. Hierbei wird die Verteilung im Gehirn des radioaktiv markierten Pgp-Substrats (R)-¹¹C-Verapamil mittels PET gemessen.

Bei Patienten mit therapieresistenter Temporallappenepilepsie wurde mit (R)-¹¹C-Verapamil-PET vor und mehrere Jahre



Abbildung 1: Verleihung des Herbert-Reisner-Preises durch Gerot Lannach.
© Gerot Lannach

nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff untersucht, welchen Einfluss Anfallsfreiheit und Medikation auf die Pgp-Funktion haben. Bei jenen Personen, welche durch die Epilepsiechirurgie anfallsfrei wurden, konnte ein Rückgang der Pgp-Überexpression festgestellt werden. Die Patienten mit der höchsten Pgp-Pumpfunktion vor der Operation profitierten am meisten vom chirurgischen Eingriff.

Die Daten weisen darauf hin, dass in Zukunft die Verabreichung von Inhibitoren von Pgp ein möglicher Therapieansatz sein könnte, um in diesen Patienten eine verbesserte Anfallskontrolle durch Antiepileptika zu erzielen. Von besonderer klinischer Relevanz ist die mögliche Vorhersage der Anfallsfreiheit nach Epilepsiechirurgie anhand einer PET-Messung vor dem Eingriff. Die praktische Relevanz besteht darin, dass Patienten im Rahmen der vorbereitenden präoperativen Untersuchungen besser beraten werden können.“

Literatur:

1. Bauer M, Karch R, Zeitlinger M, et al. In vivo P-glycoprotein function before and after epilepsy surgery. *Neurology* 2014; 83: 1326–31.

Weitere Informationen:

<http://www.ogfe.at/reisner.htm>

Rivaroxaban (Xarelto®): Den ersten Schlaganfall verhindern!

Einer prädefinierten Subgruppenanalyse [1] zufolge kann das DOAK Rivaroxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten die Rate erster Schlaganfälle und systemischer Embolien signifikant senken.

Schlaganfälle infolge von nicht-valvulärem Vorhofflimmern haben eine besonders ungünstige Prognose verglichen mit Insulten anderer Genese [2]. Daher empfehlen relevante Leitlinien wie jene der europäischen Kardiologengesellschaft ESC für die allermeisten Patienten zur Schlaganfallprophylaxe eine orale Antikoagulation [3]. Demnach ist bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 eine orale Antikoagulation in Betracht zu ziehen; ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 ist den ESC-Leitlinien zufolge die orale Antikoagulation jedenfalls indiziert, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

DOAK bevorzugen

Substanzklasse der Wahl sind leitliniengemäß [3] direkte orale Antikoagulantien (DOAK), da sie in ihrer Wirksamkeit den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) nicht unterlegen, aber sicherer und einfacher in der Anwendung sind.

Rivaroxaban: Weniger tödliche Blutungen

Die Ergebnisse der für Rivaroxaban (Xarelto®) relevanten prospektiven Phase-III-Zulassungsstudie ROCKET AF [4] (n = 14.264) untermauern diese ESC-Empfehlungen: Im Sinne des Studiendesigns konnte im primären Wirksamkeitsendpunkt (Ereignisrate jeglicher Schlaganfall oder systemische Embolie) die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber VKA dargestellt werden. Aus der prädefinierten Auswertung der On-Treatment-Population geht hervor, dass das relative Ereignisrisiko unter Rivaroxaban um 21 % geringer war als unter VKA (1,70 % vs. 2,15 %; p = 0,015). In puncto Sicherheit gab es in der Rivaroxaban-Gruppe eine relative Risikoreduktion der Hirnblutungen von 33 % und der tödlichen Blutungen von

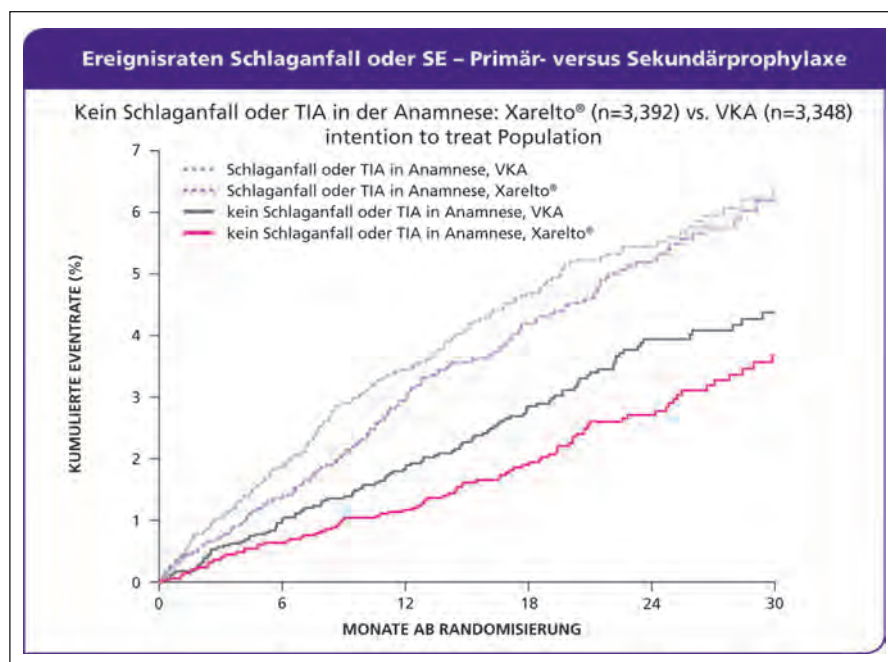


Abbildung 1: Rivaroxaban: Wirksamkeit in der Primär- und Sekundärprophylaxe. Mod. nach [1]. © Bayer Austria
SE: systemische Embolie; TIA: transitorisch-ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonist

50 % im Vergleich zu VKA. Die Patienten waren je nach Randomisierung entweder mit Rivaroxaban in Fixdosierung (1 $\times$ 20 mg/Tag bzw. 1 $\times$ 15 mg/Tag bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion) oder mit dosisangepasstem VKA (Ziel-INR = 2,5) behandelt worden.

Doch kann Rivaroxaban insbesondere den ersten Schlaganfall verhindern? Immerhin erhöht sich das Risiko für ein weiteres zerebrovaskuläres Ereignis nochmals um das 2–5-Fache, wenn Patienten mit Vorhofflimmern bereits einen Schlaganfall oder eine transitorisch-ischämische Attacke (TIA) erlitten haben [5]. Dank einer prädefinierten Subgruppenanalyse [1] des ROCKET-AF-Kollektivs kann diese Frage zumindest für Rivaroxaban evidenzbasiert beantwortet werden, denn 48 % des ROCKET-AF-Kollektivs hatten zuvor noch keinen Schlaganfall erlitten und wurden daher primärprophylaktisch behandelt, während 52 % vorbelastet waren und Rivaroxaban daher zur Sekundärprophylaxe erhielten.

Rivaroxaban: Wirksam in der Primärprophylaxe

In der Gruppe mit Primärprophylaxe [1] sank die Ereignisrate unter Rivaroxaban gegenüber dem VKA (ITT-Population:

1,44 Rivaroxaban vs. 1,88 VKA; HR: 0,77; CI: 0,58–1,01; On-Treatment-Population: 1,09 vs. 1,69 Ereignisse/100 Patientenjahre; HR: 0,65; CI: 0,47–0,90). Die Primärprophylaxe mit Rivaroxaban konnte das relative Risiko für tödliche Schlaganfälle (MRS 6) um 46 % (ITT-Population, CI: 0,32–0,93) und für Schlaganfälle mit schwerer Beeinträchtigung (MRS 3–5) um 35 % (CI: 0,35–1,21) verringern (ITT-Population), jeweils gegenüber VKA. Zudem gab es unter Rivaroxaban signifikant weniger schwerwiegende Hirnblutungen (relative Risikoreduktion intrakranieller Blutungen –43 % und intrazerebraler Blutungen –54 %) sowie tödliche Blutungen (relative Risikoreduktion –52 %) als unter VKA. Eine Primärprophylaxe dieser Ereignisse mit Rivaroxaban ist wirksam und weist ein positives Sicherheitsprofil auf, so die Schlussfolgerung aus der Subgruppenanalyse [1]*.

Erwartungsgemäß war die Ereignisrate in allen Gruppen mit Sekundärprophylaxe höher. Aber auch hier zeigten sich deutliche Vorteile für Rivaroxaban: In der On-Treatment-Population gab es

* Primäranalyse: On-Treatment-Population. Zitierte Sekundäranalyse – Wirksamkeitsendpunkte: Intention-To-Treat-Population; Sicherheitsendpunkte: On-Treatment-Population.

2,26 Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Rivaroxaban verglichen mit 2,60/100 Patientenjahre unter VKA (HR: 0,87; CI: 0,69–1,10). Die Zahl der tödlichen Blutungen in dieser Population war unter Rivaroxaban geringer (pro 100 Patientenjahre: 0,26 unter Rivaroxaban vs. 0,49; HR: 0,54; CI: 0,29–1,00).

Literatur:

1. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF.

Lancet Neurol 2012; 11: 315–22. [Hauptpublikation + Appendix]

2. 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 2004; 25: 1734–40.

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

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

5. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007; 69: 546–54.

Fachkurzinformation siehe Seite 6.

Weitere Informationen:



Science For A Better Life

Bayer Austria Gesellschaft m.b.H.
Mag. Carmen Senftl
A-1160 Wien, Herbststraße 6–10
Tel.: 01 / 71146 - 3652
E-Mail: carmen.senftl@bayer.com

L.AT.02.2015.1628



MS-Service

MS-Service hat Ziele

MS-Service wendet sich an alle Menschen, die mit dem Bereich der Multiplen Sklerose (MS) in Kontakt stehen und Interesse an einer Plattform für Informations- und Erfahrungsaustausch haben. Allem voran steht die Steigerung der Lebensqualität mit dem Ziel, sowohl ein normales Leben ohne Einschränkungen oder Diskriminierung führen zu können als auch die Enttabuisierung der MS-Erkrankung mit Erhöhung eines fundierten Wissensstandes zu erreichen.

MS-Service setzt Maßnahmen

MS-Service ist ein persönliches, zuverlässiges und kompetentes Programm für Patienten, Angehörige und medizinische Fachgruppen. Österreichweit ist es eine Initiative, die alle MS-Patienten – unabhängig von deren Therapiekonzept oder Verlaufsform – einschließt. Es ist somit produktunabhängig mit fachlichen Informationen zu diversen Themen, die gemeinsam mit einschlägigen Organisationen und Experten erarbeitet werden.

Ein unabhängiges Expertenteam aus den Bereichen Soziales und Psychologie beantwortet individuelle Fragen – telefonisch oder per Mail (info@ms-service.at).

Weitere Informationen und Bestellmöglichkeiten von Informationsmaterialien finden Sie unter

www.ms-service.at

oder der

kostenfreien Infoline
0800 / 203909

(Mo–Do: 9–16 Uhr; Fr: 9–13 Uhr)

Ein Service von Novartis Pharma GmbH



A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17
Tel.: 01 866 57 • Fax: 01 866 57-6353
www.novartis.at

Datum der Erstellung: 02/2015 AT1502295716/

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

▼ 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. **GILENYA 0,5 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.). Kapselhülle: Eisen(III)-hydroxid-oxid × 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 × 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 mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden 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.**

Version: 05/2014

Abilify Maintena® Monats-Depot – in der grünen Box

Indikation

Abilify Maintena® (Aripiprazol, Depot-Injektionssuspension) ist ein atypisches Antipsychotikum, das für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet wird.

Wirkmechanismus

Aripiprazol ist ein Dopamin-Serotonin-System-Modulator mit partiell agonistischer Wirkung am Dopamin-D₂-Rezeptor sowie Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptor und antagonistischer Wirkung am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor.

Dosierung und Anwendung

Bei Patienten, die noch nie Aripiprazol erhalten haben, muss die Verträglichkeit von oralem Aripiprazol gegeben sein. Das Monats-Depot wird intramuskulär injiziert (abwechselnd in beide Glutealmuskeln). Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis für Abilify Maintena® beträgt 400 mg, eine Dosistitration ist nicht erforderlich. Abilify Maintena® sollte 1× monatlich angewendet werden. Nach der 1. Injektion sollte die Behandlung mit 10–20 mg oralem Abilify für 14 aufeinanderfolgende Tage fortgesetzt werden, um die therapeutische Konzentration zu Beginn der Therapie aufrechtzuerhalten.



Abilify Maintena® Monats-Depot

- Signifikante Reduktion von Rezidiven [1] und Rehospitalisierungen [2]
- Nachgewiesene Wirksamkeit bei Positiv- und Negativsymptomen [1, 3]
- Gutes Verträglichkeitsprofil [3, 4], vergleichbar mit Abilify® oral [1]

Literatur:

1. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 135–44.
2. Kane JM, Sanchez R, Zhao J, et al. Hospitalisation rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. *J Med Econ* 2013; 16: 917–25.
3. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in pa-

tients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 617–24.

4. Fleischhacker WW, Sanchez R, Johnson B, et al. Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 171–6.

Weitere Informationen:



Lundbeck Austria GmbH
Mag. Barbara Schwarzenberger
E-Mail: basc@lundbeck.com
www.lundbeck.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

ABILIFY MAINTENA 300 mg/400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ATC Code: N05AX12. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg bzw. 400 mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ – Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekte** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** 12/2014

Teva erhält im dezentralen Verfahren in Europa ein positives Ergebnis für 3× wöchentlich Copaxone® (Glatirameracetat) 40 mg/ml zur Behandlung von schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (RMS)

Die MHRA und andere EU-Mitgliedsstaaten erlassen einen positiven Beurteilungsbericht für die neue Formulierung 3× wöchentlich Copaxone® 40 mg/ml.

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NYSE: TEVA) verlautbarte im Dezember 2014, dass das dezentrale Verfahren für die neue Dosierung 3× wöchentlich Copaxone® (Glatirameracetat) 40 mg/ml zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (RMS) positiv abgeschlossen wurde. Dies war das Resultat eines positiven Beurteilungsberichts aus dem Vereinigten Königreich der medizinischen Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel (MHRA) des Referenzmitgliedstaates (RMS) und aller am Verfahren beteiligten Mitgliedsstaaten (CMS) in Europa. Die nationale Zulassung in Österreich erfolgte im Februar 2015.

Die Formulierung 3× wöchentlich Copaxone® 40 mg/ml ermöglicht eine verbesserte, weniger häufige, subkutane Verabreichung. Die Gesamtanzahl der Injektionen wird mit der neuen Formulierung um fast 60 % reduziert, während die bekannten Vorteile von 1× täglich Copaxone® 20 mg/ml beibehalten werden. „Wir begrüßen diese Chance, Patienten mit RMS in Europa Copaxone® 3× wöchentlich 40 mg/ml zur Verfügung stellen zu können“, sagte Dr. Rob Koremans, TEVA President und CEO Global Specialty Medicines. „Dreimal wöchentlich Copaxone® 40 mg/ml wird

bereits im ersten Quartal 2015 in Europa erhältlich sein, zunächst voraussichtlich in Deutschland, Dänemark und den Niederlanden. Die Markteinführungen in den anderen EU-Ländern sind im Laufe des Jahres 2015 zu erwarten.“

Dreimal wöchentlich Copaxone® 40 mg/ml wurde im Jänner 2014 von der US-amerikanischen Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (FDA) zugelassen und seit der Markteinführung über 40.000 Patienten verschrieben. „Teva hat sich seit über 20 Jahren die MS-Forschung und die Entwicklung von Copaxone® zur Aufgabe gemacht“, bemerkte Dr. Michael Hayden, Teva President Global R&D und Chief Scientific Officer. „Wir sind stolz darauf, den Patienten in Europa die Option dieser 3× wöchentlichen Formulierung von Copaxone® 40 mg/ml, die unserer Meinung nach Patienten und ihren Ärzten bei der Auswahl der für sie am besten geeigneten Dosierung mehr Flexibilität bietet, zur Verfügung zu stellen.“

Der positive Beurteilungsbericht des Referenzstaates beruhte hauptsächlich auf den Daten der Phase-III-Studie GALA („Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration“). In der GALA-Studie, an der über 1400 Patienten teilnahmen, reduzierte die 3× wöchentlich subkutan verabreichte 40-mg/ml-Dosierung von Copaxone® nach 12 Monaten bei Patienten mit RMS die Schubraten gegenüber Placebo und zeigte ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Einmal täglich Copaxone® 20 mg/ml wurde im Jahr 2000 in Europa zugelassen und bleibt in Europa weiterhin verfügbar.

Über Copaxone®

Copaxone® (Glatirameracetat) ist für die Behandlung von Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose

angezeigt. Die häufigsten Nebenwirkungen von Copaxone® sind Rötungen, Schmerzen, Schwellungen, Juckreiz oder ein Knoten an der Injektionsstelle, Hitzewallungen, Hautausschlag, Kurzatmigkeit und Brustschmerzen. Nähere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Copaxone® ist nun weltweit in über 50 Ländern einschließlich der USA, Russland, Kanada, Mexiko, Australien, Israel und aller europäischer Staaten zugelassen.

Über Teva

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NYSE: TEVA) ist ein führendes weltweites Pharmaunternehmen, das sich die bessere Zugänglichkeit qualitativ hochwertiger Gesundheitsprodukte zur Aufgabe gemacht hat, insbesondere die Entwicklung, Produktion und Vermarktung preisgünstiger Generika sowie innovativer Pharmazeutika, Arzneimittelspezialitäten und pharmazeutischer Wirkstoffe. Das Unternehmen Teva hat seinen Sitz in Israel und ist der weltweit größte Generika-Hersteller mit einem weltweiten Produktportfolio von über 1000 Molekülen, die in über 100 Ländern verkauft werden, und einer Direktpräsenz in etwa 60 Ländern. Der Fokus der innovativen Arzneimittel liegt in den Bereichen ZNS einschließlich Schmerz, Respiratory, Onkologie und Women's Health sowie im Biologika-Bereich. Zurzeit hat Teva etwa 45.000 Mitarbeiter weltweit.

Weitere Informationen:

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Dr. Petra Olf
Medical Advisor
A-1140 Wien
Albert-Schweitzer-Gasse 3
E-Mail: petra.olf@tevapharm.at

Mensch **Maintena** – kontrollierte **Freiheit** von Anfang an.



NEU bei Schizophrenie



GRÜNE BOX

Abilify Maintena® Monats-Depot

- **Signifikante Reduktion von Rezidiven^{(a)1,4} und Hospitalisierungen^{(b)2}**
- **Nachgewiesene Wirksamkeit bei Positiv- und Negativsymptomen^{1,4}**
- **Gutes Verträglichkeitsprofil^{(c)1,3} – vergleichbar mit Abilify® oral^{3,4}**

NEU  **Abilify Maintena®**
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

EINMAL MONATLICH

400MG

Ein ganzer Monat voller Leben

Fachkurzinformation siehe Seite 46

¹ Kane JM et al. J Clin Psychiatry. 2012;73(5):617-24

² Kane JM et al. J Med Econ 2013; 16 (7):917-925.

³ Fleischhacker WW et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;28:171-176

⁴ Fleischhacker WW et al. Br J Psychiatry 2014;205:135-144.

(a) In einer 38-wöchigen aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10–30 mg/Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena® vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1 % vs. 7,8 %). Beide Behandlungen waren Aripiprazol-Depot 50 mg einmal monatlich überlegen (21,80 %, $p \leq 0,001$). In einer 52-wöchigen Studie, konnte Abilify Maintena® die Zeit bis zum drohenden Rückfall signifikant vs. Placebo verlängern ($p < 0,0001$; HR = 5,03). **(b)** In einer Mirror-Image-Studie war die Gesamtrate psychiatrischer Hospitalisierungen bei 3-monatiger prospektiver Behandlung mit Aripiprazol-Depot signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als bei 3-monatiger retrospektiver Behandlung mit standardtherapeutischen oralen Antipsychotika (6,6 % vs. 28,1 %). Mirror-Image-Studien haben verschiedene Einschränkungen, z.B. keine parallelisierte, mit einem Wirkstoff behandelte Kontrollgruppe; es ist schwierig, den Effekt der medikamentösen Behandlung von dem Studieneffekt zu unterscheiden; Einfluss von anderen unabhängigen Faktoren (beispielsweise durch das Muster für die Aufnahme der Patienten in die Studie, den Versicherungsschutz, die Verfügbarkeit von Krankenhausbetten und die Verfügbarkeit einer gemeindebezogenen Unterstützung). **(c)** Die am häufigsten von Patienten berichteten Nebenwirkungen ≥ 5 % in zwei doppel-blind kontrollierten klinischen Studien von Abilify Maintena® waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %), Schlaflosigkeit (5,8 %), und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 %).

