

Journal für  
**Neurologie, Neurochirurgie  
und Psychiatrie**

**Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems**

**Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie**

K. Ungersböck

**NEUROLOGIE**

**Sporadische Ataxieerkrankungen des Erwachsenen**

K. Bürk

**Update: SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen**

W. Pirker

**NEUROCHIRURGIE**

**Fallbericht: Moya-Moya-Erkrankung**

C. Häusler et al.

**PSYCHIATRIE**

**Diätetische Lebensmittel im Frühstadium der Alzheimer-Demenz**

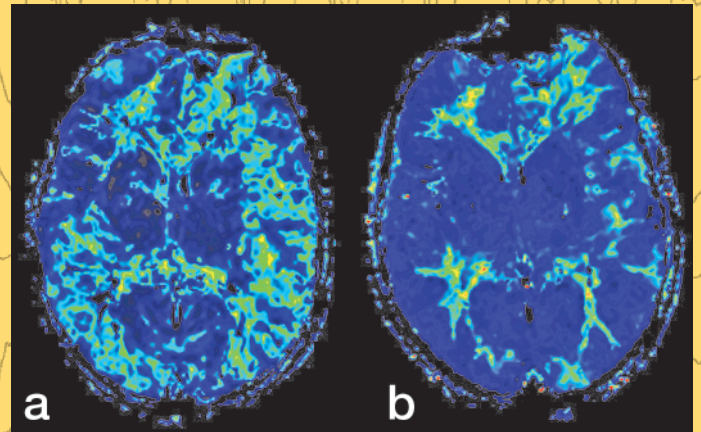
M. Rainer, H. A. M. Mücke

**News-Screen Neurologie**

**News-Screen Psychiatrie**

**Für Sie gelesen**

**Pharma-News**



[www.kup.at/JNeuroINeurochirPsychiatr](http://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

# Pramulex®

## Escitalopram

Referenzprodukt: Cipralex®

### Pram® hat jetzt eine Schwester



Mehr als 3 Pramulex®-Einstellungen  
zum Preis einer Cipralex®-Einstellung<sup>1</sup>

**€ 26,-/Monat** maximale Einsparung!<sup>1</sup>



- Unverwechselbares **Markengenerikum**
- **Neu:** Alle Wirkstärken in der **Grünen Box**  
5 mg  
10 | 15 | 20 mg 
- **Laktosefrei**

Servus Österreich!

GEROT  LANNACH

# Inhalt

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie</b>                |           |
| <b>Neurochirurgie im höheren Lebensalter</b>                        | <b>53</b> |
| K. Ungersböck                                                       |           |
| <b>NEUROLOGIE</b>                                                   |           |
| <b>Sporadische Ataxieerkrankungen des Erwachsenen</b>               | <b>56</b> |
| K. Bürk                                                             |           |
| <b>Update: SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen</b>      | <b>60</b> |
| W. Pirker                                                           |           |
| <b>NEUROCHIRURGIE</b>                                               |           |
| <b>Fallbericht: Moya-Moya-Erkrankung</b>                            | <b>72</b> |
| C. Häusler, M. Gmeiner, J. Trenkler, K. Holl                        |           |
| <b>PSYCHIATRIE</b>                                                  |           |
| <b>Diätetische Lebensmittel im Frühstadium der Alzheimer-Demenz</b> | <b>76</b> |
| M. Rainer, H. A. M. Mucke                                           |           |
| <b>RUBRIKEN</b>                                                     |           |
| <b>News-Screen Neurologie</b>                                       | <b>82</b> |
| <b>News-Screen Psychiatrie</b>                                      | <b>84</b> |
| <b>Für Sie gelesen</b>                                              | <b>86</b> |
| <b>Pharma-News</b>                                                  | <b>89</b> |
| <b>Editorial Board</b>                                              | <b>54</b> |
| <b>Impressum</b>                                                    | <b>88</b> |

**Titelbild:** MR-Perfusion prä- und postoperativ (MTT-Maps): (a) Präoperativ verlängerte mittlere Transitzeit (MTT) in beiden Hemisphären kortikal betont. (b) Postoperative Normalisierung der MTT in nahezu allen Abschnitten des Gehirns. Aus: Häusler C, et al., S. 75, Abb. 4.

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

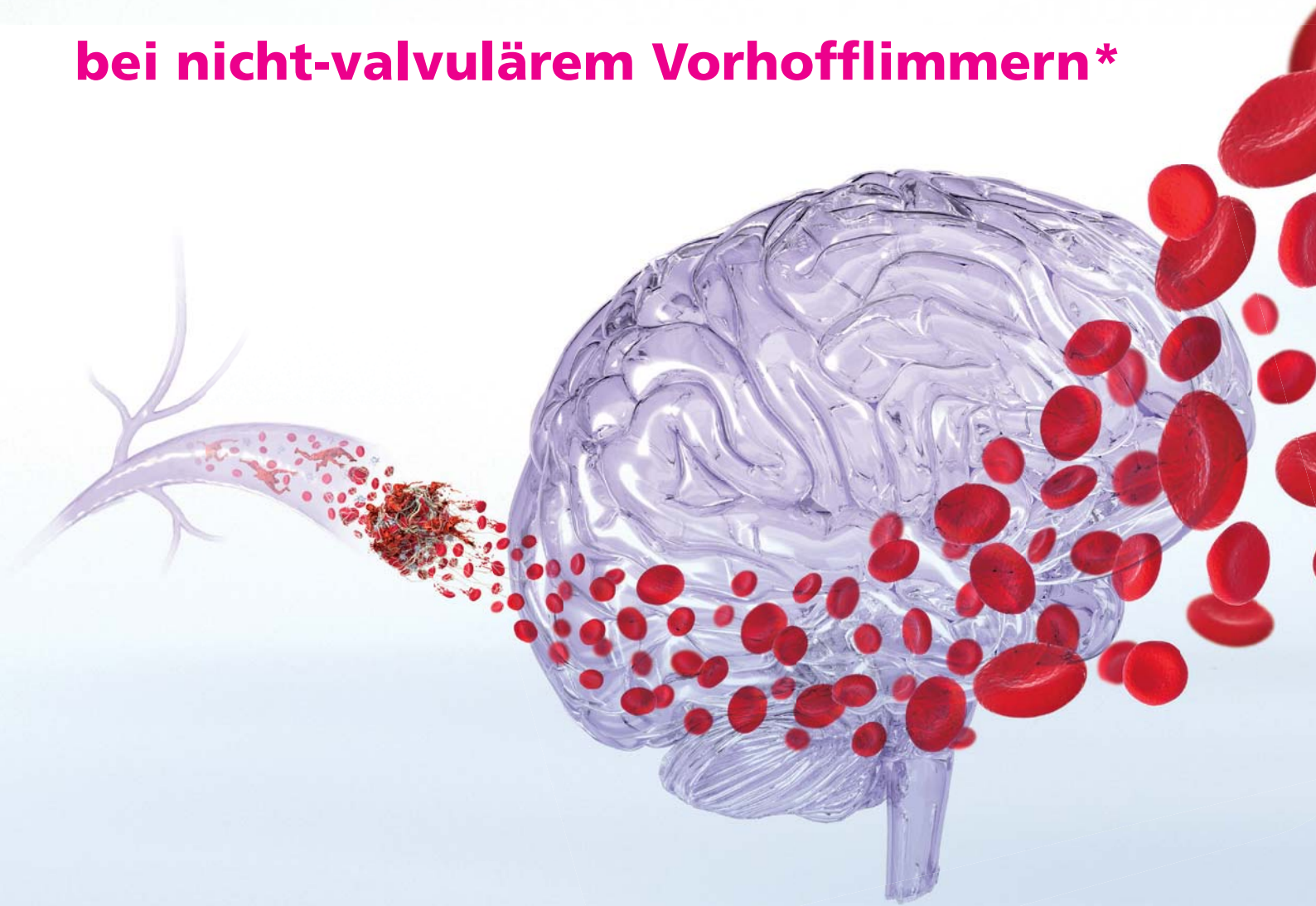


Science For A Better Life

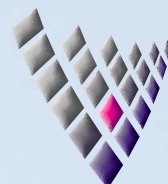
# 1 x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



**bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern\***



**Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor**



**Xarelto®**  
rivaroxaban

\* Details siehe FKI Seite 85  
LAT.01.2015.1586

# Neurochirurgie im höheren Lebensalter



Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungerböck

Vergangene Entwicklungen und zukünftige Perspektiven beruhen in jedem medizinischen Fachgebiet auf verschiedenen Faktoren. Besonders auffällig ist dies bei neuen technischen Entwicklungsschritten, die meist nicht kontinuierlich, sondern stufenförmig ablaufen. In

den letzten Jahrzehnten war diese Entwicklung in der Neurochirurgie durch minimalinvasive chirurgische Technologien, die Einführung der Neuronavigation, Fortschritte in der funktionellen Bildgebung sowie den zunehmenden Einsatz der intraoperativen Bildgebung gekennzeichnet. Weniger spektakulär, aber nicht minder bedeutsam sind weitere Faktoren wie ökonomische Rahmenbedingungen und demografische Veränderungen.

Im Unterschied zu technischen Entwicklungsschritten vollziehen sich Veränderungen in der Bevölkerungs- und Altersstruktur einer Gesellschaft kontinuierlich sowie über längere Zeiträume und spielen wohl deshalb in unserer Wahrnehmung eine eher untergeordnete Rolle. In der Neurochirurgie beobachten wir einen Trend zur Verschiebung der Patientenkollektive in höheres Lebensalter. In der neurochirurgischen Literatur wird dieser Trend zunehmend thematisiert.

In Österreich hat von 2000 bis 2010 die Lebenserwartung von Männern um 2,4 Jahre und die der Frauen um 1,8 Jahre zugenommen. Die durchschnittliche Lebenserwartung der Männer betrug 2012 78 Jahre und die der Frauen 83,3 Jahre. Da die Zahl der Geburten weitgehend stagniert oder regional sogar etwas rückläufig war, ergibt sich daraus eine deutliche Verschiebung der Alterspyramide. Die Zahl der Menschen im „nicht mehr erwerbsfähigen Alter“, das heißt > 65 Jahre, ist sowohl zahlenmäßig als auch anteilmäßig deutlich gestiegen. Mit 01.01.2014 betrug der Anteil dieser Bevölkerungsgruppe 18,4 %. Dieser Trend wird sich fortsetzen und laut Statistik Austria wird der Anteil der > 65-Jährigen an der Gesamtbevölkerung 2020 auf 19,5 %, 2030 auf 23,6 % und 2040 auf 26,7 % prognostiziert.

Die beschriebenen demografischen Veränderungen haben generelle Auswirkungen auf das Gesundheitssystem, aber auch punktuelle Effekte auf jene Krankheitsbilder, deren Inzidenz im höheren Lebensalter zunimmt. Im Bereich der Neurochirurgie zählen dazu Meningeome, chronische Subduralhämatome und degenerative Wirbelkanalstenosen.

Sowohl bei Glioblastomen als auch bei Meningeomen gibt es für Patienten im höheren Lebensalter keinen generell akzeptierten Standard einer Therapieempfehlung. Neuere Studien scheinen zu zeigen, dass bei malignen Gliomen in ausgewählten Fällen auch ältere Patienten von einer möglichst weitgehenden Resektion profitieren können, insbesondere im Vergleich zur Biopsie. Eine individuelle Entscheidung auf Basis bestehender neurologischer Defizite und Abschätzung der perioperativen Risiken ist in den meisten Fällen angezeigt.

Bei histologisch größtenteils benignen Meningeomen wäre auch in der höheren Altersgruppe die Operationsindikation großzügiger zu stellen, allerdings zeigen die Ergebnisse einen deutlichen Anstieg der Mortalität und Morbidität mit zunehmendem Lebensalter. Die funktionellen Ergebnisse legen es nahe, auch bei Meningeomen im höheren Lebensalter die individuelle Situation in die Operationsindikation miteinzubeziehen. Ganz anders verhält es sich jedoch bei spinalen Meningeomen, die wegen der drohenden Querschnittslähmung und guten Prognose bis in das hohe Lebensalter eine klare Operationsindikation darstellen.

Der Erhalt der Mobilität und damit verbunden der Lebensqualität spielt eine entscheidende Rolle in der Chirurgie degenerativer Wirbelsäulenerkrankungen im höheren Lebensalter. Mehrere prospektive und multizentrisch angelegte Studien zeigen eine deutliche Verbesserung der Symptomatik ohne signifikante Zunahme der perioperativen Komplikationen. Minimalinvasive Operationsverfahren haben die Dauer des stationären Aufenthaltes verkürzt, ein wesentlicher Faktor für die operativen Risiken sind begleitende Komorbiditäten und nicht das Patientenalter *per se*.

Die Auswirkung demografischer Veränderungen auf einzelne Bereiche der Neurochirurgie ist im Großen und Ganzen gut prognostizierbar. Gewisse Vorbehalte gegenüber Operationen im höheren Lebensalter, insbesondere an der Wirbelsäule, sind somit zu hinterfragen. Wesentlich mehr von Bedeutung als das Lebensalter ist das Risikoprofil infolge der Komorbiditäten eines Patienten.

## Weiterführende Literatur:

Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, et al. Biopsy versus parital versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 2015 [Epub ahead of print].

Bateman BT, Pile-Spellmann J, Gutin PH, et al. Meningioma resection in the elderly: nationwide inpatient sample, 1998–2002. *Neurosurgery* 2005; 57: 866–72.

Chamberlain MC. Glioblastoma in the elderly. *Cancer Treat Res* 2015; 163: 159–70.

Gállego Pérez-Larraya J, Delattre JY. Treating glioblastoma in the elderly. *CNS Oncol* 2012; 1: 193–201.

[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/bevoelkerung/demographische\\_prognosen](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_prognosen) [zuletzt gesehen 04/2015].

Preston SD, Southall ARD, Nel M, et al. Geriatric surgery is about disease, not age. *J R Soc Med* 2008; 101: 409–15.

Rihn JA, Hilibrand AS, Zhao W, et al. Effectiveness of surgery for lumbar stenosis and degenerative spondylolisthesis in the octogenarian population: analysis of the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) data. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97: 177–85.

Roger EP, Butler J, Benzel EC. Neurosurgery in the elderly: brain tumors and subdural hematomas. *Clin Geriatr Med* 2006; 22: 623–44.

Schul DB, Wolf S, Krammer MJ, et al. Meningioma surgery in the elderly: outcome and validation of 2 proposed grading score systems. *Neurosurgery* 2012; 70: 555–65.

Ulrich NH, Kleinstück F, Woernle CM, et al. Clinical outcome in lumal decompression surgery for spinal canal stenosis in the aged population: prospectives swiss multi-center cohort study. *Spine* 2015; 40: 415–22.

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungersböck, St. Pölten**  
*Editor Neurochirurgie*

**Editor Neurologie:**  
 Ch. Baumgartner, Wien

**Editorial Board:**

M. Aigner, Tulln  
 Th. Berger, Innsbruck  
 H. Binder, Wien  
 Th. Brücke, Wien  
 M. Feichtinger, Graz  
 E. Fertl, Wien  
 C. Geretsegger, Salzburg

**Editor Neurochirurgie:**  
 K. Ungersböck, St. Pölten

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

**Editor Psychiatrie:**  
 S. Kasper, 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

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

# Sporadische Ataxieerkrankungen des Erwachsenen

K. Bürk

**Kurzfassung:** Krankheitsprozesse in Kleinhirn und/oder Rückenmark können zu einer chronisch-progredienten Ataxie führen, die damit von vaskulären und raumfordernden Prozessen abzugrenzen ist. Neben den selteneren hereditären Formen finden sich sporadische Ataxieerkrankungen.

Die sorgfältige Anamnese erlaubt häufig bereits die Diagnose einer physikalisch oder toxisch bedingten Ataxie. Weiterführende Labor Diagnostik dient der Feststellung eines Vitaminmangels (Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub> und E). Die Untersuchung des Liquors sollte immer erfolgen und dient dem Ausschluss eines entzündlichen Geschehens. Bei raschem Verlauf muss an die Möglichkeit einer paraneoplastischen Genese gedacht und eine ausführliche Tumorsuche abgeschlossen werden. Zudem können verschiedene Infektionskrankheiten eine Ataxie auslösen (HIV, Neuroborreliose, Lues, neurotrope Viren). Nach Ausschluss einer hereditären und symptomatischen Ätiologie wird das Krankheitsbild bislang mangels weiterführender diagnostischer Optio-

nen als idiopathische zerebelläre Ataxie („idiopathic late-onset cerebellar ataxia“ [ILOCA]) bezeichnet. Die ILOCA kann im Verlauf in eine Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C) übergehen, die sich durch eine wesentlich günstigere Prognose als ihre striatonigrale Verlaufsform (MSA-P) auszeichnet. Nur für einige wenige Ataxieerkrankungen existieren ursächliche oder symptomatische Therapieansätze; die Behandlung beschränkt sich daher in den meisten Fällen auf logopädische, physio- und ergotherapeutische Maßnahmen.

**Schlüsselwörter:** sporadische Ataxie, Cerebellum, idiopathische Ataxie, Multisystematrophie

**Abstract: Intermittent Ataxia in Adults.** Disorders affecting the cerebellum and/or the spinal cord may result in chronic progressive ataxia. Imaging studies help exclude vascular or space-occupying lesions within the posterior fossa. Apart from genetic disorders, various physical,

toxic, metabolic, and inflammatory mechanisms may cause symptomatic ataxia.

Therefore, thorough history-taking reveals physical or chemical noxious agents. Diagnosis of hypovitaminosis can be established by means of appropriate blood tests. CSF analysis is required in patients without established genetic etiology. Immune-mediated mechanisms not only occur in infectious disease but may also cause paraneoplastic cerebellar degeneration. After exclusion of hereditary and symptomatic causes, diagnosis of „idiopathic late-onset cerebellar ataxia“ (ILOCA) is established. ILOCA may evolve into the cerebellar variant of multiple-system atrophy (MSA-C) that is characterized by a better prognosis than its striatonigral variant (MSA-P). Therapeutic options are mostly limited to speech, physical, and occupational therapy. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (2): 56–9.**

**Key words:** intermittent ataxia, cerebellum, idiopathic ataxia, multiple-system atrophy

## ■ Einleitung

Die zerebellären Ataxien des Erwachsenenalters gehören mit einer Prävalenz von 1–2/100.000 zu den seltenen Erkrankungen. Es handelt sich um chronisch-progrediente Erkrankungen, die von vaskulären und raumfordernden Prozessen der hinteren Schädelgrube abzugrenzen sind. Neuropathologisch finden sich in wechselndem Ausmaß Veränderungen von Kleinhirn und Rückenmark. Eine Vielzahl von Erkrankungen bekannter und unbekannter Ätiologie kann zu einer zerebellären Ataxie führen. Viele der hereditären Formen sind heute der molekulargenetischen Diagnostik zugänglich. Zunächst sollte deshalb eine sorgfältige Erhebung der Familienanamnese erfolgen. Sind die Eltern des Patienten vor dem 65. Lebensjahr verstorben, wird die Familienanamnese als nicht aussagekräftig („nichtinformativ“) eingestuft, denn ein bislang asymptomatischer Anlageträger kann unter Umständen vor der Manifestation erster Krankheitssymptome an anderer Ursache versterben.

## ■ Diagnostisches Vorgehen

Eine sporadische Ataxieerkrankung kann viele Ursachen haben: Neben physikalischen, medikamentösen und chemischen kommen auch metabolische und immunologische Auslöser in Betracht (Tab. 1). Es sollte auch bedacht werden, dass

trotz negativer Familienanamnese in 13–19 % eine genetisch bedingte Ataxieform vorliegt [1, 2]. Es kann daher durchaus Sinn machen, bei einer scheinbar sporadischen Ataxie eine genetische Diagnostik (insbesondere auf spinozerebelläre Ataxie Typ 6 [SCA6] und Friedreich-Ataxie [FA]) zu veranlassen. Entwickelt ein Ataxiepatient ein ausgeprägtes Tremor-

**Tabelle 1:** Wichtigste Differenzialdiagnosen der sporadischen Ataxie

| Mechanismus   | Ursachen                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Genetisch     | Spinozerebelläre Ataxie (SCA6)<br>Friedreich-Ataxie (FA)<br>Fragiles-X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)                                                                                                      |
| Physikalisch  | Hyperthermie (Hitzschlag, Sepsis)                                                                                                                                                                         |
| Chemisch      | Medikamente (Lithium, Diphenylhydantoin, Amiodaron)<br>5-Fluorouracil, Cytosin-Arabinosid<br>Lösungsmittel<br>Schwermetalle<br>Alkohol                                                                    |
| Metabolisch   | Hypovitaminosen (Vitamin B <sub>1</sub> , B <sub>12</sub> und E)                                                                                                                                          |
| Immunologisch | Paraneoplastisch (v. a. Bronchial-, Ovarial- und Mammakarzinom, Lymphome)<br>Parainfektios<br>Zöliakie<br>Pluriglanduläres, endokrines autoimmunes Versagen mit Glutamat-Decarboxylase-(GAD-) Antikörpern |
| Infektios     | Neurotrope Viren, Neuro-AIDS<br>Neuroborreliose, Tabes dorsalis, M. Whipple<br>Prionerkrankungen                                                                                                          |
| Idiopathisch  | Idiopathische, spät beginnende Ataxie des Erwachsenenalters („idiopathic late-onset cerebellar ataxia“)<br>Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C)                                               |

Eingelangt am 10. Juni 2013; angenommen nach Revision am 28. August 2013; Pre-Publishing Online am 26. September 2013

Aus der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Katrin Bürk, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, D-35059 Marburg, Rudolf-Bultmann-Straße 8; E-Mail: buerk@med.uni-marburg.de

Syndrom in Verbindung mit Basalgangliensymptomen oder frontoexekutiven Funktionsstörungen, sollte an ein Fragiles-X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) infolge einer Prämutation im FMR1-Gen gedacht werden; hiervon sind meist ältere Männer betroffen, gelegentlich werden jedoch auch Anlage-trägerinnen symptomatisch.

### Physikalische Noxen

Reversible und irreversible Schädigungen der Purkinjezellen können infolge einer länger anhaltenden Erhöhung der Körperkerntemperatur jenseits von 41 °C, z. B. im Rahmen eines Hitzschlages, einer Sepsis oder auch eines malignen neuroleptischen Syndroms, ausgelöst werden. Prädisponierende Faktoren sind nicht gesichert, eine begleitende Exsikkose dürfte allerdings begünstigend wirken.

### Medikamentöse und chemische Noxen

Auch eine Lithiumintoxikation kann insbesondere in Verbindung mit Fieber und Exsikkose zur zerebellären Schädigung führen. Therapie der Wahl ist in diesen Fällen die Hämodialyse. Weitere, potenziell das Kleinhirn schädigende Substanzen sind Phenytoin, Amiodaron, einige Zytostatika (5-Fluorouracil, Cytosin-Arabinosid), Schwermetalle und Lösungsmittel. Im Falle von 5-Fluorouracil geht die zerebelläre Schädigung auf eine reduzierte Vitamin-B<sub>1</sub>-Aktivierung zurück, weshalb das Chemotherapieschema immer auch eine vorbeugende Thiamingabe beinhalten muss. Höhere Dosen neuerer Antikonvulsiva können zu einer akuten, in aller Regel reversiblen zerebellären Symptomatik führen. Die häufigste, toxisch induzierte Ataxie bleibt aber die alkoholinduzierte zerebelläre Degeneration. Nach neuropathologischen und bildgebenden Untersuchungen kommt es bei fast 1/3 der Alkoholkranken im langjährigen Verlauf zu Veränderungen v. a. des Kleinhirnwurmes und der anterioren Hemisphären. Ursächlich wird ein Zusammenspiel von Thiaminmangel und direkter Alkoholtotoxizität angenommen. Infolgedessen leiden die Patienten v. a. unter einer Stand- und Gangataxie, während Feinmotorik und Augenbewegungen oft nur gering beeinträchtigt sind. Bei absoluter Alkoholkarenz kann sich die Ataxie bessern [3], außerdem ist eine zeitnah eingeleitete, längerfristig fortgeführte Vitamin-B<sub>1</sub>-Substitution therapeutisch wirksam.

### Metabolische Ursachen

Ähnliche Entstehungsmechanismen liegen der Wernicke-Enzephalopathie zugrunde, deren Entstehung durch einen Thiaminmangel z. B. infolge chronischen Fastens, rezidivierenden Erbrechens und prolongierter parenteraler Ernährung ohne adäquate Vitaminsubstitution begünstigt wird. Führend ist meist ein hirnorganisches Psychosyndrom mit begleitenden Anfällen, während zerebelläre Zeichen oder Augenmuskelparesen nur bei einem Teil der Patienten nachweisbar sind. Bei unzureichender Behandlung kann die Wernicke-Enzephalopathie in eine chronische Korsakow-Psychose mit wechselnd ausgeprägter, antero- und retrograder Gedächtnisstörung, diffusen kognitiven Defiziten und – vor allem in der Frühphase – in ein Frontallappensyndrom mit Konfabulationsneigung münden. Die Wernicke-Enzephalopathie ist kein harmloses Krankheitsbild, denn ca. 20 % der unbehandelten Fälle verlaufen tödlich [4]. Im Gegensatz zur alkoholinduzierten zerebellären Degeneration bildet sich die Wernicke-Enzephalopathie jedoch meist rasch zurück.

### Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel

Ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel (z. B. im Rahmen eines „Intrinsic-factor“-Mangels, bei Veganismus oder auch nach Depletion der Vitamin-B<sub>12</sub>-Speicher infolge einer Lachgasnarkose [5]) kann zu einer afferenten Ataxie durch eine sensomotorische Neuropathie in Verbindung mit einer subakuten Affektion von Hintersträngen und Pyramidenbahn führen. Selten werden auch psychiatrische Symptome bis hin zur Psychose beobachtet. Es gelten die üblichen Regeln der Substitutionsbehandlung.

### Vitamin-E-Mangel

Ein Malabsorptionssyndrom (z. B. bei Zöliakie, zystischer Fibrose, Kurzdarmsyndrom, biliärer Atresie oder intrahepatischer Cholestase) kann zu einem Mangel des hochpotenten Antioxidans Vitamin E führen. Im Gegensatz zum Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel findet sich hier neben einer afferenten Ataxie bei sensibler Neuropathie eine zerebelläre Ataxie mit Dysarthrie. Zudem kommt es häufig zu einem Verlust der Muskeleigenreflexe [6]. Die Substitutionsbehandlung verhindert die weitere Verschlechterung, führt aber in der Regel zu keiner signifikanten Besserung [7].

### Immunologische Mechanismen

Auch immunologische Prozesse können zu einer zerebellären Symptomatik führen.

### Paraneoplastische Kleinhirndegeneration

So können Tumoren (meist kleinzelliges Bronchial-, Mamma- und Ovarialkarzinom oder auch Lymphome) eine paraneoplastische zerebelläre Degeneration (PCD) auslösen. Ungefähr die Hälfte der Fälle zeigt im peripheren Blut und/oder CSF Auto-Antikörper, die eine Kreuzreaktivität mit ZNS- und Tumorantigenen aufweisen. Der Nachweis folgender Antikörper weist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein paraneoplastisches Geschehen hin: So treten Anti-Hu-Antikörper („anti-neuronal nuclear antibody type 1“) im Rahmen eines kleinzelligen Lungenkarzinoms auf, während Anti-Yo-Antikörper („Purkinje cell antibody type 1“) auf einen gynäkologischen Tumor hinweisen. Anti-Tr-Antikörper sind mit Hodgkin-Lymphomen vergesellschaftet [8]. Darüber hinaus sind weitere Antikörper bekannt, die allerdings sehr viel seltener beobachtet werden. Der fehlende Antikörperrnachweis schließt die PCD nicht aus. Der Liquor zeigt in aller Regel eine Schrankenstörung und/oder eine intrathekale IgG-Synthese, während sich eine Liquorpleozytose meist nur zu Beginn der Symptomatik vorübergehend nachweisen lässt.

Häufig finden sich neben einer Stand-, Gang- und Extremitätenataxie auch extrazerebelläre Symptome als Hinweis auf eine Beteiligung des übrigen ZNS und auch des PNS. Meist entwickelt sich das Vollbild innerhalb weniger Tage bis Wochen. Therapie der Wahl ist zunächst die Behandlung des Tumorerleidens. Das neurologische Bild stabilisiert sich meist bei Remission des Tumors; ein Rezidiv kann sich durch die Zunahme der neurologischen Ausfälle ankündigen. Zudem kann eine immunsuppressive Therapie zu einer Besserung bzw. Stabilisierung des Krankheitsbildes führen [9, 10]. Zu Beginn ist die Bildgebung oft unauffällig. Da die neurologische Symptomatik der Tumormanifestation vorangehen kann, muss eine sehr sorgfältige Tumorsuche erfolgen. Bei fehlendem Tumor-

nachweis wird empfohlen, die Tumorsuche über 3 Jahre alle 6 Monate zu wiederholen.

### Weitere immunologische Mechanismen

Weitere, immunologisch bedingte Ataxieerkrankungen werden auch gelegentlich bei der einheimischen Sprue (Zöliakie) und beim pluriglandulären, endokrinen autoimmunen Versagen mit Glutamat-Decarboxylase- (GAD) Antikörpern beobachtet [11–13].

### Infektionen

Auch neurotrope Viren (u. a. Varizella-zoster-, Epstein-Barr-, Röteln-, Mumps-, FSME-, Influenza-, Parainfluenza-, Polio-, Herpes-simplex-, Zytomegalie-, Echo- und Coxsackie-Viren) können zu einer Cerebellitis oder einer zerebellär betonten Enzephalitis führen. Zum Teil handelt es sich dabei nicht um eine direkte Infektion, sondern um ein parainfektöses Geschehen. Im Kindesalter führen Windpocken sehr häufig zu einer meist sehr blande verlaufenden Cerebellitis [14]. Hinweisend ist eine Tage bis Wochen vorausgegangene virale Erkrankung. Neben Prionerkrankungen können auch eine Tabes dorsalis, eine Neuroborreliose, der M. Whipple oder Neuro-AIDS eine Ataxie auslösen.

### Idiopathische, spät beginnende zerebelläre Ataxie

Nach Ausschluss einer symptomatischen Ataxie ist vom Vorliegen einer idiopathischen zerebellären Ataxie auszugehen. Die idiopathische, spät beginnende Ataxie des Erwachsenenalters („idiopathic late-onset cerebellar ataxia“ [ILOCA]) hat eine Häufigkeit von ca. 1–2 pro 100.000. Es handelt sich dabei nicht um ein einheitliches Krankheitsbild, sondern klinisches Erscheinungsbild und Progressionsrate sind interindividuell sehr variabel. In den meisten Fällen bleibt die Symptomatik nicht auf das Kleinhirn beschränkt, sondern betrifft innerhalb weniger Jahre nach Beginn in wechselndem Ausmaß zahlreiche extrazerebelläre Strukturen. Früher wurde die idiopathische Ataxie mit extrazerebellärer Beteiligung auch als olivopontozerebelläre Atrophie (OPCA) bezeichnet. Eine neuronale Degeneration von unterer Olive, Pons und Cerebellum ist jedoch auch häufig bei den autosomal dominant erblichen spinocerebellären Ataxien (SCA) anzutreffen [15, 16], sodass dieser Begriff nur noch rein deskriptiv zur Anwendung kommen sollte.

### ILOCA und Multisystematrophie (MSA)

Mindestens ein Viertel der ILOCA-Patienten erfüllt im Verlauf der ersten 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn die klinischen Diagnosekriterien einer Multisystematrophie (MSA) [17]. Die MSA führt in wechselndem Ausmaß zu schweren autonomen Funktionsstörungen (Impotenz, Blasenstörung, orthostatische Dysregulation, Obstipation, Anhidrose mit Wärmeintoleranz), Basalgangliensymptomen (meist Akinese und Rigor), Pyramidenbahnzeichen und einer zerebellären Ataxie. Ist die zerebelläre Symptomatik führend, wird die Diagnose MSA-C gestellt. Bei im Vordergrund stehender Parkinson-Symptomatik geht man von einer MSA-P aus. Die Diagnose MSA kann ausschließlich autopsisch gesichert werden. *In vivo* ist anhand klinischer Kriterien lediglich die Diagnose einer „möglichen“ oder „wahrscheinlichen“ MSA möglich [18].

Bei klinisch wahrscheinlicher MSA wird von einer mittleren Überlebenszeit nach Auftreten motorischer Beeinträchtigun-

gen von rund 10 Jahren ausgegangen [19]. Patienten mit einer ILOCA können hingegen mehr als 20 Jahre überleben [20]. Eine Demenz oder supranukleäre Blickparese macht die Diagnose einer MSA-C unwahrscheinlich [18]. Allerdings lassen sich gelegentlich milde exekutive Defizite in der neuropsychologischen Testung nachweisen [21]. Sind die klinischen MSA-Kriterien nicht erfüllt, ist eine sichere diagnostische Einschätzung mitunter schwierig. Elektrophysiologische Untersuchungen erlauben zwar die Beurteilung einer subklinischen extrazerebellären Beteiligung, jedoch keine sichere Abgrenzung von ILOCA vs. MSA. Dies gilt auch für autonome Funktionstests wie die Herzfrequenzvariabilität. Pathologische Befunde in der Elektromyographie des M. sphincter ani externus oder des M. sphincter urethrae mit Nachweis chronischer Reinnervation sind ebenfalls unspezifisch. REM-Schlafstörungen sind bei MSA häufig und können nach sorgfältiger Anamnese mittels Polysomnographie objektiviert und gegebenenfalls behandelt werden. Die Häufigkeit von REM-Schlafstörungen bei ILOCA ist bislang nicht untersucht. Hilfreich, aber nicht beweisend kann bei Verdacht auf MSA der Nachweis einer verminderten Dichte striataler D2-Rezeptoren mittels funktionell bildgebender Verfahren (Single-Photonen-Emissionstomographie [SPECT], Positronen-Emissionstomographie [PET]) sein [22]. Magnetresonanztomographische Veränderungen im Bereich der Basalganglien, die eine Unterscheidung von striatonigraler MSA und idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) erlauben sollen, unterscheiden nicht zuverlässig zwischen ILOCA-P und MSA-C. Die MSA führt häufig zu einer kombinierten Hirnstamm- und Kleinhirnatrophie; allerdings kann diese auch bei einigen SCAs und der ILOCA beobachtet werden [21]. Ebenso sind T2-Signalhyperintensitäten der mittleren Kleinhirnstiele oder des Pons bei MSA zwar häufig, finden sich aber eben auch bei ILOCA und FXTAS. Kreuzförmige Signalhyperintensitäten im Pons („cross sign“, „hot-bun sign“), die bei einem Patienten mit einem Parkinson-Syndrom die Diagnose MSA nahelegen, sind beim zerebellären Patienten differenzialdiagnostisch nicht wirklich richtungsweisend, da sie auch bei einigen hereditären Ataxien, wie der SCA2 oder SCA3, beobachtet werden [23, 24].

Der Übergang in eine MSA-C kann im individuellen Fall zudem sehr viel später erfolgen, als aufgrund der publizierten Angaben zur mittleren Überlebenszeit eigentlich zu erwarten wäre. Aus der Diagnose leiten sich bislang keine direkten therapeutischen Konsequenzen ab; dennoch sollte der Patient auf diese diagnostischen Unsicherheiten und die sich daraus ergebenden Konsequenzen hingewiesen werden. So lassen sich im Internet kursierende Aussagen zu Prognose und Überlebenszeit nur sehr bedingt individuell übertragen. Eine enge Begleitung des Patienten ist dringend geboten, zumal sich differenzialdiagnostische Aspekte oft erst aus dem Verlauf ergeben. Eine Anbindung an eine Spezialambulanz eines übergeordneten Zentrums ist anzustreben.

### ■ Therapie

Bislang steht weder für die MSA noch für die ILOCA eine ursächliche Therapie zur Verfügung. Eine ataktische Störung entzieht sich zudem auch dem symptomatischen Therapieansatz, sodass die Behandlung auf die Linderung extrazere-

bellärer Symptome beschränkt bleiben muss. Spastik und Basalgangliensymptome werden nach den üblichen Therapierichtlinien behandelt. Sollten sich größere Restharmengen durch Medikamente nicht rasch zurückbilden, ist die Indikation zur suprapubischen Harnableitung großzügig zu stellen, zumal sich die Patienten durch eine gleichzeitig bestehende (Urge-) Inkontinenz in ihrer Lebensqualität meist sehr beeinträchtigt fühlen. Die Selbstkatheterisierung ist infolge der bestehenden Feinmotorikstörung nur in Einzelfällen praktikabel. Bei ausgeprägter Dysphagie kann eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) angezeigt sein. Insgesamt sind die Patienten durch Aspirationspneumonie und Urosepsis gefährdet. Den größten Stellenwert in der langfristigen Behandlung hat weiterhin die konsequente und langfristige physiotherapeutische und logopädische Behandlung [25].

## ■ Relevanz für die Praxis

Durch eine sorgfältige Anamnese und geeignete Zusatzuntersuchungen (Liquorpunktion!) lässt sich bei einem Teil der Patienten mit sporadischer Ataxie eine physikalische, toxische, metabolische und entzündliche Ätiologie nachweisen. Fast 20 % der scheinbar sporadischen Ataxien gehen tatsächlich auf genetische Veränderungen zurück. Ist eine symptomatische Ataxie ausgeschlossen, wird das Krankheitsbild bislang mangels weiterführender diagnostischer Optionen als idiopathische zerebelläre Ataxie („idiopathic late-onset cerebellar ataxia“ [ILOCA]) bezeichnet. Ein Teil dieser Patienten geht im Verlauf in eine Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C) über, die eine etwas günstigere Prognose als der striatonigrale Typ (MSA-P) hat. Für einige wenige Ataxieerkrankungen existieren ursächliche Therapieansätze. Da eine wirksame symptomatische Therapie bislang nicht zur Verfügung steht, beschränkt sich die Behandlung tatsächlich meist auf logopädische, physio- und ergotherapeutische Maßnahmen.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

1. Schöls L, Szymanski S, Peters S, et al. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet* 2000; 107: 132–7.

2. Abele M, Bürk K, Schöls L, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain* 2002; 125: 961–8.  
3. Diener HC, Dichgans J, Bacher M, et al. Improvement of ataxia in alcoholic cerebellar atrophy through alcohol abstinence. *J Neurol* 1984; 231: 258–62.

4. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 341–5.

5. Rösener M, Dichgans J. Severe combined degeneration of the spinal cord after nitrous oxide anaesthesia in a vegetarian. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 354.

6. Harding AE, Muller DP, Thomas PK, et al. Spinocerebellar degeneration secondary to chronic intestinal malabsorption: a vitamin E deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1982; 12: 419–24.

7. Sokol RJ. Vitamin E deficiency and neurologic disease. *Annu Rev Nutr* 1988; 8: 351–73.

8. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126: 1409–18.

9. Paone JF, Jeyasingham K. Remission of cerebellar dysfunction after pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 302: 156.

10. David YB, Warner E, Levitan M, et al. Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis and immunoglobulin. A case report. *Cancer* 1996; 78: 2153–6.

11. Abele M, Weller M, Mescheriakov S, et al. Cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Neurology* 1999; 52: 857–9.

12. Bürk K, Melms A, Schulz JB, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy in cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Ann Neurol* 2001; 50: 827–8.

13. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008; 131: 2553–63.

14. Klockgether T, Döller G, Wüllner U, et al. Cerebellar encephalitis in adults. *J Neurol* 1993; 240: 17–20.

15. Bürk K, Globas C, Wahl T, et al. MRI-based volumetric differentiation of sporadic cerebellar ataxia. *Brain* 2004; 127: 175–81.

16. Bürk K, Böhning U, Schulz JB, et al. Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia. *Arch Neurol* 2005; 62: 981–5.

17. Gilman S, Quinn NP. The relationship of multiple system atrophy to sporadic olivopontocerebellar atrophy and other forms of idiopathic late-onset cerebellar atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1197–9.

18. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670–6.

19. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117: 835–45.

20. Klockgether T, Schroth G, Diener HC, et al. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 297–305.

21. Bürk K, Daum I, Rüb U. Cognitive function in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Mov Disord* 2006; 21: 772–6.

22. Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, et al. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1047–56.

23. Bürk K, Skalej M, Dichgans J. Pontine MRI hyperintensities ("the cross sign") are not pathognomonic for multiple system atrophy (MSA). *Mov Disord* 2001; 16: 535.

24. Murata Y, Yamaguchi S, Kawakami H, et al. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 33–7.

25. Miyai I, Ito M, Hattori N, et al. Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 515–22.

## Prof. Dr. med. Katrin Bürk

1984–1991 Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen, Studienaufenthalte in Grenoble und Ann Arbor. 1992–2003 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen. 1993 Promotion, 2002 Habilitation zum Thema „Sporadische Ataxieerkrankungen des Erwachsenen“. 2003–2004 Oberärztin an der Neurologischen Universitätsklinik Ulm. Ab 2005 Tätigkeit an der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg.

# Update: SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen

W. Pirker

**Kurzfassung:** Die Diagnose des Morbus Parkinson fußt primär auf Anamnese und klinischer Untersuchung. Die Abgrenzung von milden Bewegungsstörungen bei ansonsten gesunden älteren Personen, von medikamenteninduzierten und vaskulären Parkinson-Syndromen sowie von Tremor-Syndromen kann jedoch schwierig sein. Die Differenzierung zwischen M. Parkinson und atypischen Parkinson-Erkrankungen wie der Multisystematrophie (MSA) und der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) ist im Frühstadium häufig unmöglich und kann auch in fortgeschrittenen Stadien Probleme bereiten.

Die SPECT-Untersuchung mit Dopamin-Transporter- (DAT-) Liganden wie  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT erlaubt mit wenigen Ausnahmen bereits im Frühstadium eine Dokumentation der dopaminergen Degeneration bei M. Parkinson und atypischen Parkinson-Erkrankungen und damit meist eine Abgrenzung von nichtdegenerativen Parkinson- und Tremor-Syndromen; sie kann die einzelnen degenerativen Parkinson-Syndrome jedoch nicht voneinander unterscheiden.

Die Untersuchung postsynaptischer Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren mit der  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT kann zur Differenzierung von M. Parkinson und MSA bzw. PSP beitragen. Neueren Untersuchungen zufolge dürften die Untersuchung des zerebralen Glukosemetabolismus mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET sowie moderne MRT-basierte Methoden in dieser Fragestellung jedoch eine höhere Sensitivität und Spezifität haben.

Während Medikamente die diagnostische Aussagekraft von DAT-SPECT-Untersuchungen selten beeinflussen, kann das Ergebnis der IBZM-SPECT sowohl durch dopaminerge Substanzen als auch durch Dopaminantagonisten stark verfälscht werden. Die richtige Interpretation von SPECT-Daten setzt darüber hinaus die Kenntnis der individuellen strukturellen bildgebenden Befunde voraus. Eine MRT- oder CCT-Untersuchung sollte zum Ausschluss von läsionellen Parkinson-Syndromen und zur Dokumentation von Kopathologien immer Bestandteil der Parkinson-Abklärung sein.

**Schlüsselwörter:** Dopamin-Transporter, Dopamin-Rezeptoren, SPECT, Morbus Parkinson, Bewegungsstörungen

**Abstract: SPECT in the Diagnosis of Parkinsonism.** The diagnosis of Parkinson's disease (PD) is usually based on a patient's history and clinical examination. However, the differentiation from mild movement disorders in otherwise healthy elderly subjects, of drug-induced and vascular Parkinsonism, and various forms of non-PD tremor can be challenging. Differential diagnosis between PD and atypical Parkinsonian disorders such as multiple system atrophy (MSA) and progressive supranuclear palsy (PSP) is often impossible in early stages and can be difficult even in advanced disease.

SPECT imaging using dopamine transporter (DAT) ligands such as  $^{123}\text{I}$  FP-CIT enables the documentation of dopaminergic degeneration in PD and atypical Parkinsonian disorders even in early stages of the disease, and can help to differentiate these disorders from non-degenerative Parkinsonian and tremor syndromes. However, DAT imaging cannot differentiate between the various forms of Parkinsonism with dopaminergic degeneration.

SPECT imaging of postsynaptic dopamine D<sub>2</sub> receptors using  $^{123}\text{I}$ -IBZM can help to differentiate PD from MSA and PSP. Recent studies suggest that the investigation of cerebral glucose metabolism with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and novel MRI techniques may have higher sensitivity and specificity in differentiating between these disorders.

Whereas drug treatment usually has little impact on the diagnostic accuracy of DAT SPECT, the result of IBZM SPECT studies can be altered substantially by dopaminergic treatment and dopamine antagonists. Furthermore, the accurate interpretation of SPECT images relies on the knowledge of individual structural brain imaging findings. A cranial MRI study or CT scan should always be part of Parkinsonism work-up in order to exclude underlying brain lesions and potential co-pathologies. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (2): 60–71.**

**Key words:** dopamine transporter, dopamine receptors, SPECT, Parkinson's disease, movement disorders

## ■ Einleitung

Der Morbus Parkinson ist mit einer Prävalenz von 100–200/100.000 Einwohner die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach dem M. Alzheimer. Aufgrund der Häufung mit zunehmendem Alter und der allgemeinen demographischen Entwicklung ist für die kommenden Jahrzehnte mit einer deutlichen Zunahme der Patientenzahlen zu rechnen. Bei typischer Ausprägung (einseitiger Beginn; Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und im weiteren Verlauf Haltungsinstabilität; Ansprechen auf dopaminerge Therapie) bereitet die klinische Diagnose des M. Parkinson keine Schwierigkeiten. Oft sind die Frühsymptome der Erkrankung

jedoch uncharakteristisch (Schulter-Arm-Syndrom, monosymptomatischer Ruhetremor, Depression) und damit eine klinische Diagnose zunächst nicht sicher möglich.

Eine in Wales durchgeführte populationsbasierte Studie ergab, dass nur 53 % der in der Allgemeinpraxis diagnostizierten M.-Parkinson-Patienten die klinisch-diagnostischen Kriterien eines M. Parkinson erfüllen [1]. Nur 74 % der Patienten mit der Diagnose M. Parkinson boten in der klinisch-neurologischen Untersuchung überhaupt Zeichen eines Parkinson-Syndroms [1]. Umgekehrt zeigt eine populationsbasierte Studie aus London, dass ein eindeutiger M. Parkinson bei 20 % der Patienten, die sich bereits wegen eines Tremors oder wegen klinischer Zeichen eines Parkinson-Syndroms untersuchen lassen hatten, nicht als solcher erkannt wurde [2].

Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten bei milder Symptomatik insbesondere die Abgrenzung nichtklassischer Formen des essenziellen Tremors (ET) und anderer Tremor-Syndrome, milde extrapyramidale Störungen und eingeschränkte Beweglichkeit bei ansonsten gesunden älteren Personen und bei Patienten mit orthopädischen, rheumatolo-

Eingelangt am 26. Juni 2013; angenommen am 22. August 2013; Pre-Publishing Online am 16. September 2013

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Walter Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: walter.pirker@meduniwien.ac.at

**Tabelle 1:** Parkinson-Syndrome und differenzialdiagnostisch bedeutsame Bewegungsstörungen

## Parkinson-Syndrome degenerativer Ätiologie

- M. Parkinson
  - Atypische Parkinson-Erkrankungen
    - Multisystematrophie (MSA)
    - Progressive supranukleäre Paralyse (PSP)
    - Kortikobasale Degeneration (CBD)
    - Demenz mit Lewy-Körperchen („dementia with Lewy bodies“ [DLB])
  - Familiäre (monogene) Formen des M. Parkinson (Tab. 2)
- Milde extrapyramidale Störungen bei gesunden älteren Personen
- Extrapyramidale Symptome im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen wie Depression
- Extrapyramidale Symptome bei M. Alzheimer

## Sekundäre Parkinson-Syndrome

- Medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrome
- Vaskuläre Parkinson-Syndrome (VP)
- Normaldruckhydrozephalus (NPH)
- Andere, seltene sekundäre Parkinson-Syndrome (infektiös, toxisch, metabolisch, Tumor etc.)

Nichtklassischer essenzieller Tremor (ET) und andere Tremor-Syndrome

Psychogener Tremor und psychogenes Parkinson-Syndrom

Dopa-responsive Dystonie und andere Dystonien

Neurogenetische und heredometabolische Störungen (Tab. 3)

**Tabelle 2:** Familiäre (monogene) Parkinson-Syndrome

| Locus                             | Gen                                             | Vererbungsmodus |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|
| PARK 1                            | $\alpha$ -Synuclein (Punktmutationen)           | a.d.            |
| PARK 2                            | Parkin                                          | a.r.            |
| PARK 4                            | $\alpha$ -Synuclein (Duplikation, Triplikation) | a.d.            |
| PARK 6                            | DJ1                                             | a.r.            |
| PARK 7                            | Pink 1                                          | a.r.            |
| PARK 8                            | LRRK2                                           | a.d.            |
| PARK 9/<br>Kufor-Rakeb-Erkrankung | ATP13A2                                         | a.r.            |
| PARK 14                           | PLA2G6                                          | a.r.            |
| PARK 15                           | FBXO7                                           | a.r.            |
| PARK 17                           | VPS35                                           | a.d.            |

a.d.: autosomal-dominant; a.r.: autosomal-rezessiv

gischen oder psychiatrischen Erkrankungen, medikamenten-induzierte Parkinson-Syndrome und vaskuläre Parkinson-Syndrome. Auch die Differenzialdiagnose zwischen M. Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen degenerativer Ätiologie wie der Multisystematrophie (MSA) und der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) kann im Frühstadium schwierig sein.

*Post-mortem*-Untersuchungen von Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zeigen, dass die Treffsicherheit für die klinische Diagnose eines M. Parkinson selbst in spezialisierten Zentren und unter Einhaltung strikter Kriterien bei maximal 90 % liegen dürfte [3]. Zu Fehldiagnosen führen auch in diesem Fall atypische Parkinson-Erkrankungen wie die MSA und PSP, aber auch Parkinson-Syndrome im Rahmen eines M.

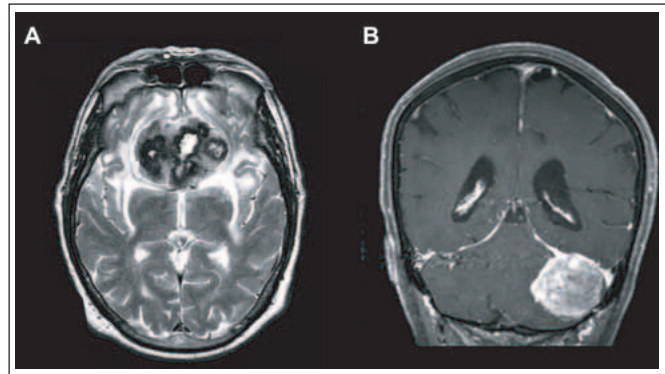


**Abbildung 1:** Langsam progredientes läsionelles Parkinson-Syndrom durch großes Olfactorius-Meningeom mit bilateraler Verdrängung der Basalganglien nach posterior (a). Asymptomatisches Meningeom links infratentoriell als Zufallsbefund bei 63-jähriger Patientin mit beginnendem M. Parkinson (b). © W. Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Wien.

**Tabelle 3:** Genetische Störungen, die mit einem Parkinson-Syndrom assoziiert sein können

M. Wilson

M. Huntington (Westphal-Variante)

Neurodegenerationen mit zerebraler Eisenakkumulation

- Panthotenat-Kinase-assoziierte Neurodegeneration (PKAN)
- Neuroferritinopathie
- Acoeruloplasminämie
- PLA2G6-Mutation (PARK 14)

Hereditäre, frontotemporale lobäre Degenerationen

- FTDP 17 assoziiert mit Tau-Mutation
- FTDP 17 assoziiert mit Progranulin-Mutation
- C9ORF72-Mutationen

M. Alzheimer durch Presenilin-1-Mutation

Perry-Syndrom (Dynactin 1)

Hereditäre spastische Paraparese Typ 11 (SPG 11)

Spinozerebelläre Ataxien mit fakultativem Parkinson-Phänotyp (SCA 2, 3 und 17)

FXTAS (Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom)

Zerebrotendinöse Xanthomatose

M. Gaucher

M. Niemann-Pick Typ C

Mitochondriale Störungen durch mitochondriale oder nukleäre (z. B. POLG1) Mutationen

Genetisch bedingte Prionen-Erkrankungen

Alzheimer und vaskuläre Parkinson-Syndrome (VP) [4, 5]. Die Tabellen 1–3 geben einen Überblick über die wichtigsten Parkinson-Syndrome und differenzialdiagnostisch bedeutsame Bewegungsstörungen. Die vorliegende Übersichtsarbeit stellt ein Update eines früheren Reviews zum Thema dar [6].

## ■ MRT und F-Dopa-PET bei M. Parkinson

Die Routinediagnostik von Patienten mit Parkinson-Syndromen umfasst neben Anamnese und klinischer Untersuchung immer eine CCT- oder MRT-Untersuchung zum Ausschluss läsioneller Ursachen wie eines Normaldruckhydrozephalus oder einer Raumforderung (Abb. 1a). CT bzw. MRT dienen darüber hinaus der Erfassung möglicher Ko-Pathologien, deren Diagnose durch das Parkinson-Syndrom erschwert sein

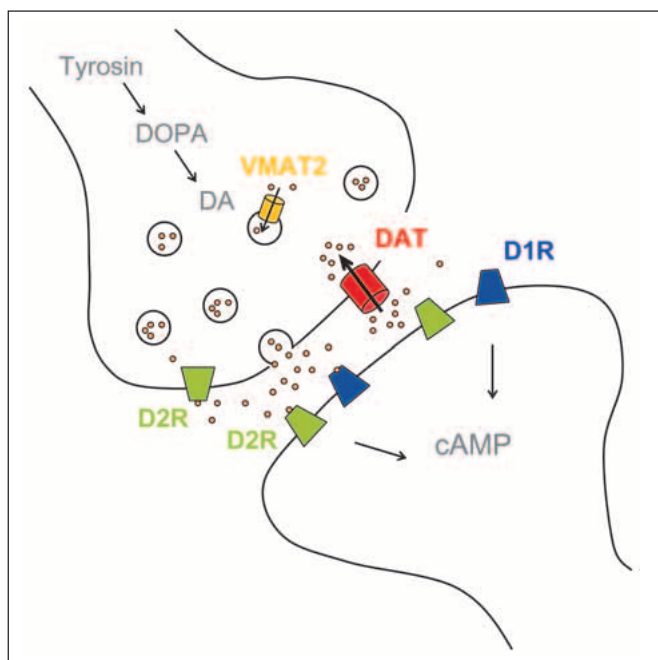


**Abbildung 2:** Schema der dopaminergen Synapse im Striatum. Dopamin (DA) wird in den Nervenendigungen nigrostriataler („präsynaptischer“) Neurone (oben) synthetisiert und in Vesikel verpackt. Freigesetztes Dopamin wirkt an Dopamin-Rezeptoren vom D1- und D2-Subtyp (D1R, D2R). D1- und D2-Rezeptoren sind „postsynaptisch“ an GABA-ergen Neuronen (unten) lokalisiert, die aus dem Striatum in das Globus pallidum internum (D1R) bzw. externum (D2R) projizieren. Freigesetztes Dopamin wird durch den Dopamin-Transporter (DAT) in das präsynaptische Terminal und über den vesikulären Monoamin-Transporter (VMAT2) in synaptische Vesikel zurückgepumpt. Liganden wie  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT binden an den Dopamin-Transporter,  $^{123}\text{I}$ -IBZM bindet an D2-Rezeptoren. © W. Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Wien.

kann (Abb. 1b). Im Falle von atypischen Parkinson-Erkrankungen kann die MRT in manchen Fällen frühzeitig spezifische Atrophiemuster oder Signalintensitätsveränderungen zeigen, in anderen Fällen als Ausgangsbefund für Verlaufskontrollen dienen.

Im Frühstadium des M. Parkinson ergeben Routine-MRT bzw. -CCT in der Mehrheit der Fälle unauffällige Befunde oder irrelevante Ko-Pathologien, z. B. milde mikroangiopathische Veränderungen. Gegenwärtig ist die MRT noch nicht in der Lage, die dopaminerge Degeneration in der Substantia nigra zuverlässig darzustellen.

Funktionelle bildgebende Verfahren, wie die Positronen-Emissionstomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT), ermöglichen die *In-vivo*-Untersuchung von Veränderungen des Metabolismus und von Rezeptorsystemen. PET-Untersuchungen haben einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung der Pathophysiologie von Bewegungsstörungen geleistet. Unter Anwendung der vergleichsweise billigeren und breiter verfügbaren SPECT-Technik erlangten diese Untersuchungen in den vergangenen 20 Jahren auch zunehmende Bedeutung in der Diagnostik von Bewegungsstörungen.

$^{18}\text{F}$ -Fluorodopa (F-Dopa) war der erste verfügbare PET-Ligand zur Untersuchung der Integrität des dopaminergen Systems. Die Bindung von F-Dopa im Striatum (Nucleus caudatus und Putamen) reflektiert in erster Linie die Aktivität der Dopa-Decarboxylase in den Nervenendigungen der nigrostriatalen Neurone. Abbildung 2 zeigt ein vereinfachtes Sche-

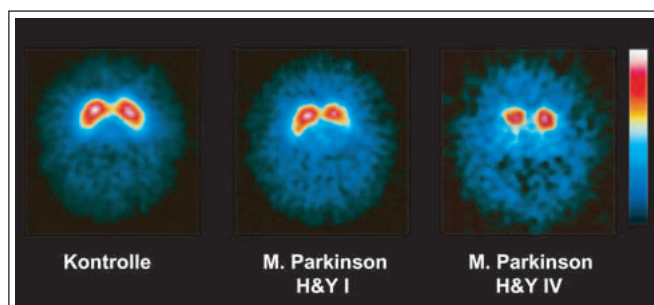


**Abbildung 3:**  $\beta$ -CIT-SPECT bei einer gesunden Kontrollperson, einem Patienten mit rechtsseitigem M. Parkinson (H & Y 1) und fortgeschrittenem M. Parkinson (H & Y 4). Seitengleiche kommaförmige Darstellung des Striatums bei der Kontrollperson. Linksbetonte Reduktion der striatalen Bindung bei rechtsseitigem Hemiparkinson. Ausgeprägte bilaterale Bindungsreduktion im Striatum und scheinbar verstärkte unspezifische Bindung im Kortex (Skalierungseffekt) bei fortgeschrittenem M. Parkinson. Axiale Schichten auf Höhe der maximalen Bindung im Striatum. © W. Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Wien.

ma der dopaminergen Synapse im Striatum: Dopamin wird in den Nervenendigungen von aus der Substantia nigra in das Striatum projizierenden Neuronen synthetisiert. Die Dopa-Decarboxylase konvertiert L-Dopa zu Dopamin. Der M. Parkinson ist durch eine relativ selektive Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra und ihrer Nervenendigungen im Striatum gekennzeichnet [7]. F-Dopa-PET-Untersuchungen zeigen beim M. Parkinson eine progressive Reduktion der striatalen F-Dopa-Aufnahme mit zunehmender Schwere der Erkrankung [8].

## ■ Dopamin-Transporter-Imaging

Anfang der 1990er-Jahre wurde mit  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT ein Ligand für SPECT-Untersuchungen des nigrostriatalen Neurons verfügbar.  $\beta$ -CIT ist ein Kokainderivat und bindet an den präsynaptisch lokalisierten Dopamin-Transporter (DAT). In der Folge wurden zahlreiche weitere DAT-Liganden für PET- und SPECT-Untersuchungen entwickelt (ebenfalls überwiegend Kokainderivate wie CFT, FP-CIT, IPT). Mittlerweile ist  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT unter dem Handelsnamen Dat-Scan® registriert und für die Diagnostik von M. Parkinson und die Differenzialdiagnose von Demenz mit Lewy-Körperchen und M. Alzheimer zugelassen.  $\beta$ -CIT ist in Europa zurzeit nicht verfügbar.

Der Unterschied zwischen einzelnen Liganden liegt vor allem in ihrer verschiedenen Bindungskinetik am Dopamin-Transporter [9]. Das Maximum der striatalen  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-Bindung wird 3–6 Stunden nach der Tracer-Injektion erreicht. Die SPECT-Aufnahme erfolgt in diesem Zeitfenster, meist zwischen 3 und 4 Stunden nach der Injektion. Mit  $\beta$ -CIT musste die Datenakquisition einen Tag nach der Tracer-Injektion durchgeführt werden. Die ambulante Durchführung von DAT-SPECT-Untersuchungen ist seit Verfügbarkeit von FP-CIT daher vereinfacht. Das Verhältnis zwischen spezifischer und unspezifischer Bindung („target-to-background ratio“) ist dagegen mit FP-CIT etwas niedriger, als es mit  $\beta$ -CIT war (spezifische Ratio Striatum/Cerebellum bei einer gesunden älteren Person ca. 3 gegenüber 7 mit  $\beta$ -CIT). Während die klinische Befundung der DAT-SPECT mit  $\beta$ -CIT stärker auf der Semiquantifizierung (Berechnung einer Ratio Striatum/Cerebellum) fußte, basiert sie beim FP-CIT-SPECT in erster Linie auf der Beschreibung der regionalen Tracerverteilung (visuelle Bildanalyse) [6].

Abbildung 3 zeigt  $\beta$ -CIT-SPECT-Studien bei einer gesunden Kontrollperson und bei Patienten mit frühem bzw. fortgeschrittenem M. Parkinson. Die Patienten zeigen eine mit der Schwere der Erkrankung zunehmende Reduktion der striatalen DAT-Bindung [10–16]. Beim Patienten mit Hemiparkinson, also unilateraler Symptomatik, ist die striatale Bindung kontralateral zur Klinik stärker reduziert [12, 15, 16]. Zusätzlich zeigt sich eine leichte Reduktion der DAT-Bindung ipsilateral zur klinisch betroffenen Seite. Die SPECT-Untersuchung kann die beginnende dopaminerge Degeneration beim M. Parkinson meist vor Auftreten der klinischen Symptomatik erfassen und ermöglicht damit im Prinzip eine präklinische Diagnose. Dies wird durch pathologische DAT-SPECT-Befunde bei Patienten mit idiopathischer Hyposmie bzw. mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und bei asymptomatischen Genträgern für monogenen M. Parkinson (Tab. 2) unterstützt [17–20].

Die Asymmetrie der striatalen Bindung bleibt ebenso wie die klinische Asymmetrie in der Mehrzahl der Patienten mit M. Parkinson bis in späte Stadien der Erkrankung erhalten. Die Reduktion der DAT-Bindung ist im hinteren Teil des Striatums ausgeprägter als in vorderen Anteilen. Ursache ist die beim M. Parkinson bevorzugte Degeneration ventrolateraler Anteile der Substantia nigra, die in das Putamen projizieren [7].

Querschnittuntersuchungen beim M. Parkinson zeigen eine Abnahme der striatalen DAT-Bindung mit zunehmender Krankheitsdauer und eine negative Korrelation zwischen striataler DAT-Bindung und der Schwere von Bradykinese, Rigor und axialen Symptomen [10–14]. Dagegen scheinen beim M. Parkinson weder Ruhe- noch Aktionstremor mit der striatalen DAT-Bindung zu korrelieren, was auf eine Beteiligung nichtdopaminergere Systeme an der Pathogenese des Parkinson-Tremors schließen lässt [12, 14]. Zu einer leichten, wenn auch diffusen und symmetrischen Abnahme der striatalen DAT-Bindung kommt es auch mit dem normalen Altern [6, 9, 11, 12, 21]. Diese Beobachtung ist konsistent mit der altersassoziierten Abnahme dopaminergere Neurone in der normalen Substantia nigra [7].

## ■ Sensitivität der DAT-SPECT

Sensitivität und Spezifität der DAT-SPECT und F-Dopa-PET für die Frühdiagnose des M. Parkinson und die Differenzierung des frühen M. Parkinson von gesunden Personen und Patienten mit milden extrapyramidalen Symptomen ohne dopaminerge Degeneration sowie von Tremor-Syndromen ohne dopaminerge Degeneration sind hoch, aber wahrscheinlich nicht 100 %. Longitudinale SPECT- bzw. PET-Studien zeigten, dass bis zu 10 % der Patienten mit der Diagnose eines sehr milden M. Parkinson eine normale striatale DAT- bzw. F-Dopa-Bindung aufweisen [22–24]. Diese normalen bildgebenden Befunde bei Patienten mit der klinischen Diagnose eines M. Parkinson wurden als „scans without evidence for dopaminergic deficit“ (SWEDD) bezeichnet. Der SPECT-Befund blieb bei diesen Patienten nach einem mehrjährigen Beobachtungszeitraum normal [22–26]. Bislang sind keine „SWEDD“-Patienten dokumentiert, bei denen das Parkinson-Syndrom eine weitere klinische Progredienz gezeigt hätte. Es

ist daher mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die Mehrzahl dieser Patienten nicht unter einem M. Parkinson leidet. Als eine mögliche Ursache wurde unter anderem ein im Erwachsenenalter auftretender dystoner Extremitätentremor beschrieben, der leicht mit einem Parkinson-Tremor verwechselt werden kann [27].

Eine prospektive FP-CIT-SPECT-Studie, die 118 Patienten mit unklaren Parkinson-Syndromen einschloss und zum Ziel hatte, zwischen Fällen mit („präsynaptischer“ Parkinsonismus) und ohne dopaminerge Degeneration zu differenzieren, zeigte, dass die DAT-SPECT bei 54 % der Patienten zu einer Änderung der ursprünglichen Diagnose führte [28]. Bei 25 Patienten (21 %) konnte jedoch auch nach der ersten SPECT-Untersuchung keine definitive Diagnose gestellt werden. 14 Patienten mit anhaltend unklarer Diagnose oder einer Diskrepanz zwischen dem Ergebnis des DAT-Imagings und der klinischen Diagnose unterzogen sich nach 2 Jahren einer zweiten SPECT-Untersuchung [29]. Diese führte bei den meisten Patienten zu einer klaren diagnostischen Einordnung. Allerdings war der zweite DAT-SPECT-Befund bei 6 der 14 Patienten diskordant zum Erstbefund. In 5 Fällen wurde die DAT-Bindung in der ersten Untersuchung als abnorm, in der zweiten Untersuchung als normal eingestuft, in einem Fall wurde das DAT-SPECT in der ersten Untersuchung als normal und in der Folgeuntersuchung als pathologisch befundet. Eine Nachuntersuchung durch ein Expertenpanel stufte die Fälle mit diskrepanten Ergebnissen als normal ein [29]. Diese prospektive Untersuchung zeigt, dass die FP-CIT-SPECT in der großen Mehrzahl der Fälle zu einer klaren Differenzierung zwischen Parkinsonismus mit und ohne dopaminerge Degeneration führt, das SPECT-Imaging bei einem kleinen Teil der Patienten jedoch nicht eindeutig als normal oder pathologisch eingestuft werden kann.

Eigenen unpublizierten Beobachtungen zufolge können frühe M.-Parkinson-Patienten in seltenen Ausnahmefällen nur eine milde Asymmetrie der striatalen Bindung zeigen, die zur Fehlklassifizierung als Normalbefund führt. Des Weiteren kann die DAT-SPECT einen grenzwertigen Befund mit milder bilateraler Bindungsreduktion im posterioren Putamen zeigen, die nicht eindeutig als Muster einer dopaminergen Degeneration gewertet werden kann. Entscheidend für die Beurteilung der FP-CIT-SPECT in der Praxis ist die Identifikation eines eindeutig pathologischen Verteilungsmusters der striatalen Bindung (Asymmetrie, Putamen stärker betroffen als Nucleus caudatus). Grenzwertige Befunde sollten als solche ausgewiesen werden. Die Therapie richtet sich in diesen Fällen nach der Klinik. Bei anhaltend unklarer Diagnose ist eine Wiederholung der DAT-SPECT-Untersuchung nach 1–2 Jahren sinnvoll.

## ■ Parkinson- und Tremor-Syndrome ohne dopaminerge Degeneration

Wie bereits ausgeführt kann die DAT-SPECT mit guter Zuverlässigkeit zwischen M. Parkinson und Störungen ohne dopaminerge Degeneration differenzieren. Zu diesen zählen milde extrapyramidale Symptome bei ansonsten gesunden älteren Personen, Parkinson-Symptome bei Depression und anderen psychiatrischen Erkrankungen sowie M. Alzheimer, medika-

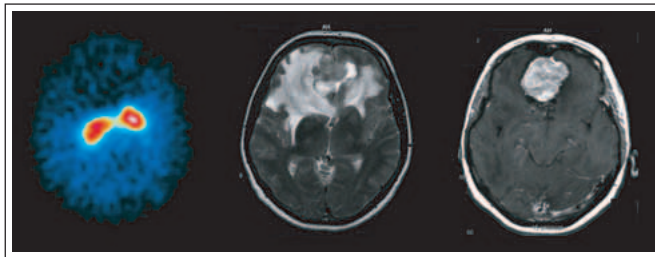


**Abbildung 4:** Läsionelles Parkinson-Syndrom bei Olfaktoriusmeningeom. FP-CIT-SPECT (links), T2-gewichtetes axiales MRT (Mitte) und KM-verstärktes T1-gewichtetes axiales MRT (rechts). Die abnorme Speicherung im DAT-SPECT ist durch die im MRT sichtbare Verlagerung vor allem der rechten Basalganglien durch die frontale Raumforderung erklärbar. Die Gliose des frontalen Marklagers führt auch zu einer Abnahme der unspezifischen Bindung des SPECT-Tracers in diesem Bereich. © W. Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Wien.

mentös und psychogen bedingte Bewegungsstörungen, Bewegungseinschränkungen durch orthopädische und rheumatologische Erkrankungen, Tremor-Syndrome ohne dopaminerge Degeneration und die Dopa-responsive Dystonie [6]. Zum Einsatz der DAT-SPECT in der Differenzialdiagnose zwischen M. Parkinson und diesen Störungen liegen z. T. keine oder nur limitierte Daten aus prospektiven SPECT-Studien vor. Die Praxis zeigt jedoch, dass die striatale DAT-Bindung bei diesen Störungen im Gegensatz zum M. Parkinson in der Regel normal ist. Gut dokumentiert ist das in der Regel normale DAT-Imaging beim essenziellen Tremor.

Eine Sonderstellung unter den nichtdegenerativen Bewegungsstörungen nehmen läsionell bedingte Parkinson-Syndrome ein. Läsionen in den Basalganglien oder in den nigrostriatalen Bahnen können im DAT-SPECT zu einer Reduktion der striatalen Bindung führen (Abb. 4). Bei bilateralen Strukturdefekten im Striatum wäre eine Verwechslung mit einem M. Parkinson möglich. Die Kenntnis der individuellen strukturellen Bildgebung (MRT oder CCT) ist daher Voraussetzung für die richtige Interpretation von SPECT-Daten.

Aufgrund ihrer großen klinischen Bedeutung wird im Folgenden gesondert auf medikamentös induzierte Parkinson-Syndrome, vaskuläre Parkinson-Syndrome, Normaldruckhydrozephalus und Tremor-Syndrome ohne dopaminerge Degeneration eingegangen.

### ■ Medikamentös induzierte Parkinson-Syndrome

Medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrome können, falls eine suffiziente Anamnese durchgeführt werden kann, meist klinisch diagnostiziert werden. Als Auslöser ist neben Neuroleptika an Antiemetika wie Metoclopramid, das Antihypertensivum Reserpin, die antidyskinetisch wirksame Substanz Tetrabenazin und die Kalziumantagonisten Flunarizin und Cinnarizin zu denken. Insbesondere klassische Neuroleptika wie Haloperidol, aber auch Flunarizin, führen zu einer über Wochen bis Monate anhaltenden Dopamin-D2-Rezeptor-Blockade im Striatum. Diese kann in der IBZM-SPECT durch eine Reduktion der striatalen Bindung dargestellt werden [30, 31].

Klinische Untersuchungen zeigen, dass ältere Personen anfälliger für extrapyramidale Nebenwirkungen von Neuroleptika,

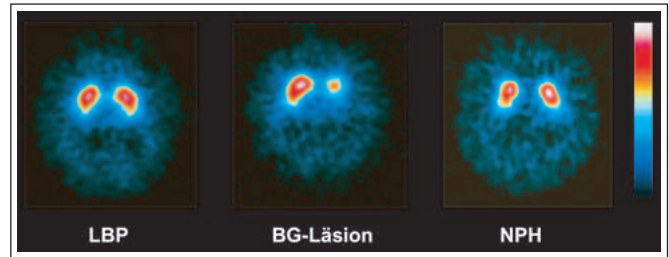


**Abbildung 5:** β-CIT-SPECT bei einem Patienten mit vaskulär bedingtem „Lower-body“-Parkinsonismus (LBP), einem Patienten mit rechtsseitigem Hemiparkinson-Syndrom als Folge eines zentralen Mediateilinfarkts links (BG-Läsion) und einer Patientin mit Normaldruckhydrozephalus (NPH) mit Parkinson-Syndrom, das sich nach Anlage eines VP-Shunts zurückbildete. Weitgehend normale Bindung bei „Lower-body“-Parkinsonismus, einseitige Bindungsreduktion beim Patienten mit zentralem Mediateilinfarkt, milde, diffuse rechtsbetonte Bindungsreduktion mit weit auseinanderstehenden Basalganglien beim NPH. Axiale Schichten auf Höhe der maximalen Bindung im Striatum. © W. Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Wien.

Flunarizin und Cinnarizin sind. Ursache ist die mit dem natürlichen Altern einhergehende milde Abnahme dopaminerger Neurone und postsynaptischer D2-Rezeptoren. Ein Parkinsonoid nach Gabe niedriger Neuroleptika-Dosen kündigt bei älteren Patienten jedoch nicht selten eine beginnende dopaminerge Degeneration an, die ohne Neuroleptikum noch subklinisch war [32]. Diese kann mittels DAT-SPECT dokumentiert werden [33]. Dopamin-Antagonisten beeinflussen die striatale DAT-Bindung nicht. Ergibt die DAT-SPECT einen Normalbefund, kann davon ausgegangen werden, dass das Parkinson-Syndrom medikamentös induziert ist und nach Absetzen des auslösenden Medikaments abklingen wird. In der Fragestellung eines medikamentös induzierten Parkinson-Syndroms ist die DAT-SPECT daher die bevorzugte Untersuchung, um eine zugrunde liegende Parkinson-Erkrankung auszuschließen oder nachzuweisen [34].

Die DAT-SPECT ist auch die Methode der Wahl, um zu unterscheiden, ob eine Veränderung der Psychomotorik bei einer Depression Ausdruck der psychiatrischen Grundkrankheit ist (Normalbefund) oder ob die Depression Symptom eines beginnenden M. Parkinson ist.

### ■ Vaskuläre Parkinson-Syndrome

Marklagerläsionen bzw. lakunäre Infarkte in den Basalganglien führen häufig zu Parkinson-Syndromen mit Betonung der unteren Körperhälfte („Lower-body Parkinsonismus“), gelegentlich aber auch zu Parkinson-Syndromen, die schwer vom M. Parkinson oder von atypischen Parkinson-Erkrankungen differenzierbar sind [35]. DAT-SPECT-Untersuchungen bei vaskulär bedingtem „Lower-body“-Parkinsonismus zeigen meist eine normale oder nur leicht reduzierte striatale DAT-Bindung [36, 37] (Abb. 5). Territorialinfarkte unter Einbeziehung der Basalganglien können zu einer Reduktion der DAT-Bindung im Bereich des Substanzdefektes führen (Abb. 5). Die sehr seltenen vaskulären Parkinson-Syndrome durch Läsion einer Substantia nigra führen zu einer streng einseitigen Reduktion der striatalen DAT-Bindung. Im Einzelfall können Patienten mit vaskulären Parkinson-Syndromen ein Muster reduzierter striataler DAT-Bindung zeigen, das nicht vom M. Parkinson zu unterscheiden ist [38].

Die DAT-SPECT kann in der Fragestellung vaskuläres Parkinson-Syndrom vs. M. Parkinson in folgenden Fällen zur Diagnose beitragen:

1. Die SPECT ergibt eine normale DAT-Bindung.
2. Die SPECT ergibt ein Muster der striatalen DAT-Bindung, das klar vom M. Parkinson abweicht (z. B. streng einseitiger Bindungsverlust).

In beiden Fällen ist ein M. Parkinson mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Ein M.-Parkinson-typischer DAT-SPECT-Befund schließt aber ein vaskuläres Parkinson-Syndrom nicht mit letzter Sicherheit aus.

## ■ Normaldruckhydrozephalus (NPH)

Der NPH ist ein durch Gangstörung, Blasenstörung und kognitiven Abbau charakterisiertes Syndrom, das vorzugsweise im höheren Lebensalter auftritt. Atypische Präsentationen einschließlich asymmetrische Parkinson-Syndrome werden gelegentlich beobachtet [39, 40]. Die Differenzialdiagnose zwischen NPH und einem degenerativen Parkinson-Syndrom kann dann erhebliche Schwierigkeiten bereiten. CCT und MRI zeigen typischerweise eine starke Vergrößerung der zerebralen Ventrikel ohne korrespondierende Erweiterung der Subarachnoidalräume. Hinsichtlich der Rolle der Isotopenzisternographie in der Diagnostik des NPH besteht kein Konsens, in der Mehrheit der Kliniken wird sie nicht mehr routinemäßig zur Abklärung des NPH eingesetzt [40].

Theoretisch wäre zu erwarten, dass die Integrität des dopaminergen Systems beim NPH erhalten ist. Prospektive Daten über DAT-SPECT-Untersuchungen beim NPH liegen unseres Wissens nicht vor. Eigenen Erfahrungen nach kann die Ventrikelerweiterung beim NPH zu einer leichten diffusen Abnahme der striatalen DAT-Speicherung führen. Die Interpretation von DAT-SPECT-Studien bei NPH-Patienten kann in Einzelfällen schwierig sein. Ob die Methode eine zuverlässige Abgrenzung zwischen NPH und M. Parkinson zulässt, ist nicht geklärt.

## ■ Nichtklassischer essenzieller Tremor (ET) und andere Tremor-Syndrome

Der ET ist die häufigste Bewegungsstörung. Der klassische ET, definiert als Halte- und Bewegungstremor beider Hände und Unterarme mit oder ohne Kopftremor und ohne andere neurologische Zeichen, wird klinisch diagnostiziert. Ein gleichzeitig bestehender (oft scheinbarer) Ruhetremor kann zu Problemen in der Abgrenzung vom M. Parkinson führen. Patienten, die die klinischen Kriterien eines klassischen ET erfüllen, jedoch weitere neurologische Symptome wie eine Hypomimie, eine reduzierte Armmitbewegung oder eine milde Bradykinese zeigen, werden als indeterminierte Tremorsyndrome klassifiziert [41]. Bei diesen Patienten kann klinisch nicht sicher zwischen einem beginnenden M. Parkinson und ET differenziert werden. Für die verschiedenen Formen des ET gibt es bislang keinen Hinweis für strukturelle Veränderungen im ZNS, insbesondere zeigen diese Patienten keine dopaminerge Degeneration. Konsequenterweise ergibt die DAT-SPECT bei diesen Patienten einen Normalbefund (Abb. 6) [42–44]. Auch Patienten mit dystonem, neuropathischem,

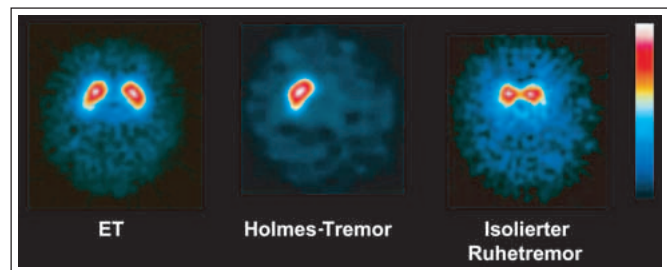


**Abbildung 6:** β-CIT-SPECT bei einem Patienten mit essenziellm Tremor (ET), einer jungen Patientin mit Holmes-Tremor nach Kaverno-Blutung im linken Mittelhirn und einem Patienten mit isoliertem Ruhetremor-Syndrom, der in der Folge die typische Klinik eines M. Parkinson entwickelte. Normale DAT-Bindung bei ET, kompletter linksseitiger Bindungsverlust bei Holmes-Tremor bei normaler Bindung rechts, Parkinson-typischer Befund mit bilateraler striataler Bindungsreduktion beim isolierten Ruhetremor-Syndrom. Axiale Schichten auf Höhe der maximalen Bindung im Striatum. © W. Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Wien.

medikamenteninduziertem und psychogenem Tremor zeigen in der Regel eine normale striatale DAT-Bindung und sind damit von degenerativen Parkinson-Syndromen differenzierbar [6].

Beim Holmes-Tremor (rubraler Tremor), einer symptomatischen Tremor-Form mit Ruhe- und Aktionstremor, die durch eine gleichzeitige Läsion des dopaminergen und zerebello-thalamischen Systems charakterisiert ist, ist eine reduzierte striatale F-Dopa- bzw. DAT-Bindung zu erwarten [45] (Abb. 6). Der monosymptomatische Ruhetremor ist als ausschließlicher oder vorzugsweiser Ruhetremor ohne andere Zeichen eines Parkinson-Syndroms mit einer Dauer von zumindest 2 Jahren definiert. F-Dopa-PET- und DAT-SPECT-Studien zeigen bei zumindest einem Teil dieser Patienten ein eindeutiges dopaminerges Defizit [44, 46], was darauf schließen lässt, dass es sich bei diesem Syndrom in vielen Fällen um ein frühes Stadium eines M. Parkinson handelt (Abb. 6).

## ■ DAT-SPECT bei atypischen Parkinson-Erkrankungen

Die Degeneration des nigrostriatalen Systems ist nicht auf den M. Parkinson beschränkt. Atypische Parkinson-Syndrome degenerativer Ätiologie, wie die MSA, die PSP und die kortikobasale Degeneration (CBD), sind durch schlechtes oder fehlendes Ansprechen auf L-Dopa und einen rascheren Verlauf mit früher Behinderung gekennzeichnet. Neuropathologisch zeigen diese Erkrankungen eine Degeneration zahlreicher Neuronensysteme des ZNS, die üblicherweise das „präsynaptische“ dopaminerge System und, im Fall von MSA und PSP, „postsynaptische“ Neurone des Striatums einschließt. Die klinische Differenzierung von M. Parkinson bereitet besonders im Frühstadium häufig erhebliche Schwierigkeiten. Die DAT-SPECT zeigt bei MSA und PSP in der Regel eine Reduktion der striatalen Bindung [12, 47] (Abb. 7). Seltene Ausnahmen (mit noch normaler DAT-Bindung) könnten neu erkrankte Patienten mit atypischen Parkinson-Erkrankungen sein, bei denen die Degeneration des präsynaptischen dopaminergen Systems der Degeneration anderer Neuronensysteme hinterherhinkt [33].

F-Dopa-PET- und DAT-SPECT-Studien, die Patienten mit klinisch diagnostizierter Erkrankung ohne Langzeitnachbeob-

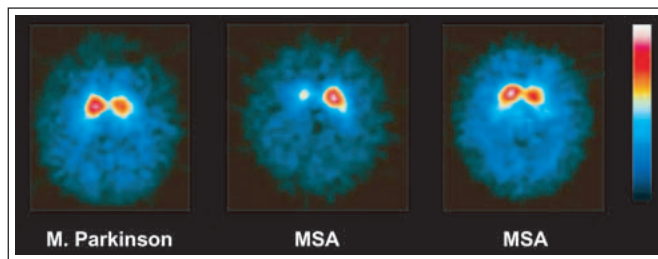


**Abbildung 7:**  $\beta$ -CIT-SPECT bei einem Patienten mit *post mortem* bestätigtem M. Parkinson und 2 exemplarischen Fällen mit autopsiebestätigter MSA. Milde Rechts-Links-Asymmetrie der striatalen Bindung beim Patienten mit M. Parkinson, massive Rechts-Links-Asymmetrie beim einen MSA-Patienten (**Mitte**), geringe Asymmetrie beim zweiten MSA-Patienten (**rechts**). Die DAT-SPECT kann im Einzelfall nicht zwischen den verschiedenen degenerativen Parkinson-Syndromen differenzieren. Axiale Schichten auf Höhe der maximalen Bindung im Striatum. © W. Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Wien.

achtung und ohne *Post-mortem*-Bestätigung einschlossen, zeigten leichte Unterschiede im Muster der striatalen Bindung zwischen M. Parkinson und atypischen Parkinson-Erkrankungen [8, 47–49]. Dazu zählten eine im Gruppenmittel diffusere Bindungsreduktion über das gesamte Striatum (mit relativ stärkerer Involvement des Nucleus caudatus) und eine im Vergleich zum M. Parkinson geringer ausgeprägte Rechts-Links-Asymmetrie der striatalen Bindung bei der MSA [47–49], wobei die Überlappung der Einzelwerte aus unserer Sicht eine Differenzierung dieser Erkrankungen mit dem DAT-SPECT unmöglich machte [12, 47]. In der nuklearmedizinischen Literatur wurde die DAT-SPECT z. T. als hilfreich in der Differenzialdiagnose zwischen M. Parkinson und atypischen Parkinson-Erkrankungen eingestuft [49].

Eine retrospektive Untersuchung an Patienten mit Parkinson-Syndromen, die sich zu Lebzeiten einer DAT-SPECT unterzogen und bei denen im Weiteren eine *Post-mortem*-Untersuchung erfolgte, zeigte entgegen unseren Erwartungen bei der MSA eine im Gruppenmittel höhere Rechts-Links-Asymmetrie der striatalen Bindung als beim M. Parkinson (23 % vs. 10,5 %) [50]. Der Unterschied ist durch einzelne MSA-Patienten mit ausgeprägter klinischer Asymmetrie und starke Rechts-Links-Asymmetrie der striatalen Bindung erklärbar. Die ausgeprägte klinische Asymmetrie führte bei einem dieser Patienten zur Fehldiagnose „kortikobasale Degeneration“. In einer kleinen Gruppe von PSP-Patienten fanden wir ein zu den Patienten mit M. Parkinson identisches Muster der striatalen DAT-Bindung [51]. Obwohl die Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten aufgrund des Designs gering war, zeigt diese Untersuchung, dass Unterschiede in der DAT-Bindung zwischen den verschiedenen degenerativen Parkinson-Syndromen, die in klinischen Studien ohne *Post-mortem*-Bestätigung gefunden wurden, in erster Linie durch die Selektion von für die einzelnen Erkrankungen jeweils „typischen“ Patienten erklärbar ist und dass die DAT-SPECT in der Regel nicht zwischen den verschiedenen degenerativen Parkinson-Syndromen differenzieren kann. Illustrative Beispiele finden sich in Abbildung 7.

Auf die CBD bzw. das kortikobasale Syndrom, die sich in der nuklearmedizinischen Bildgebung von den anderen degenerativen Parkinson-Syndromen unterscheiden, wird noch gesondert eingegangen.

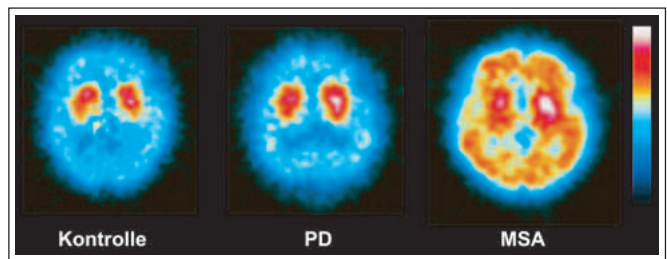


**Abbildung 8:** IBZM-SPECT bei einer gesunden Kontrolle, einem Patienten mit rechtsseitigem M. Parkinson und MSA. Kommaförmige Darstellung des Striatums bei der Kontrolle, linksseitige Up-Regulation bei Hemiparkinson rechts, starke Reduktion der striatalen Bindung mit scheinbar verstärkter unspezifischer Bindung im Kortex (Skalierungseffekt) bei MSA. Axiale Schichten auf Höhe der maximalen Bindung im Striatum. © W. Pirker, Universitätsklinik für Neurologie, Wien.

## ■ Andere nuklearmedizinische Untersuchungen bei MSA und PSP

### IBZM-SPECT

Bei MSA und PSP degenerieren neben zahlreichen anderen Neuronensystemen des ZNS auch GABA-erge Neurone im Striatum, die postsynaptische Dopamin-D2-Rezeptoren tragen.  $^{123}\text{I}$ -Iodobenzamid (IBZM), ein Analogon der Benzamid-Neuroleptika Sulpirid und Tiaprid, bindet an D2-Rezeptoren und ermöglicht die Untersuchung des postsynaptischen dopaminergen Systems mittels SPECT [52]. Patienten mit MSA bzw. PSP zeigen in der IBZM-SPECT in etwa  $\frac{2}{3}$  der Fälle eine Reduktion der striatalen Bindung [52–57]. Dagegen ergibt die IBZM-SPECT beim M. Parkinson typischerweise einen Normalbefund [52] (Abb. 8). Bei unbehandelten Patienten mit M. Parkinson findet sich, besonders kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Körperseite, häufig eine Steigerung der striatalen IBZM-Bindung, die durch eine Up-Regulation postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren im Frühstadium der Erkrankung bedingt ist [58]. Die IBZM-SPECT kann daher zur Differenzierung zwischen M. Parkinson (Normalbefund) und MSA bzw. PSP (reduzierte Bindung in  $\frac{2}{3}$  der Fälle) beitragen. Während eine pathologische IBZM-Studie – eine einwandfreie technische Durchführung und Auswertung der SPECT-Untersuchung vorausgesetzt – einen M. Parkinson unwahrscheinlich macht, schließt ein Normalbefund eine MSA oder PSP nicht aus.

Die IBZM-SPECT kann nicht zwischen MSA und PSP differenzieren. Die Aussagekraft von IBZM-SPECT-Studien kann durch eine Therapie mit Neuroleptika, Metoclopramid, Kalziumantagonisten wie Flunarizin und Cinnarizin und durch eine Therapie mit Dopaminagonisten stark eingeschränkt sein.

### MIBG-Scan

Erscheint ein Absetzen des Dopaminagonisten für eine IBZM-SPECT-Untersuchung bei einem Patienten mit schwerem Parkinson-Syndrom klinisch nicht vertretbar, stellt die Untersuchung der noradrenergen Innervation des Herzens mittels der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie eine Alternative dar [59]. Patienten mit fortgeschrittenem M. Parkinson zeigen regelmäßig eine Degeneration des peripheren autonomen Nervensystems und damit eine reduzierte kardiale MIBG-Aufnahme. Dagegen besteht bei der MSA eine schwerere, jedoch zentrale

autonome Störung. Die periphere autonome Innervation und damit die kardiale MIBG-Aufnahme sind intakt. Die kardiale MIBG-Szintigraphie kann daher zwischen fortgeschrittenem M. Parkinson (reduzierte kardiale MIBG-Aufnahme) und MSA (Normalbefund) differenzieren [59]. M.-Parkinson-Patienten mit kurzer Krankheitsdauer können jedoch eine normale kardiale MIBG-Aufnahme zeigen, was die Methode weniger zuverlässig für die frühe Differenzierung von M. Parkinson und MSA macht.

### Perfusions-SPECT

Beim M. Parkinson ergeben Standard-PET-Untersuchungen des zerebralen Glukosestoffwechsels mit  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-Deoxyglukose (FDG) und der Hirnperfusion mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD üblicherweise Normalbefunde, wenn man von fortgeschrittenen Patienten mit Parkinson-Demenz absieht, die einen temporoparietalen Hypometabolismus bzw. eine Hypoperfusion zeigen können – ein Muster, das jenem beim M. Alzheimer ähnelt [60]. Mit sophistizierten statistischen Methoden („statistical parametric mapping“) findet sich auf Gruppenniveau jedoch auch bei M.-Parkinson-Patienten ohne Demenz eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduzierte Perfusion im posterior-parietalen und im okzipitalen Kortex [61]. Bei der MSA können sich eine reduzierte striatale, kortikale und zerebelläre Perfusion zeigen [62]. Bei der PSP betreffen kortikale Perfusionsdefizite am stärksten den Frontallappen. Während Perfusionsuntersuchungen zur Differenzierung zwischen MSA und PSP vom M. Parkinson beitragen können, helfen sie nicht in der Differenzierung zwischen MSA und PSP. Die Perfusions-SPECT ist in der Fragestellung der Differenzialdiagnose zwischen den verschiedenen degenerativen Parkinson-Syndromen weitgehend von der sensitiveren FDG-PET abgelöst worden. Neueren Untersuchungen zufolge hat die FDG-PET eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Differenzialdiagnose als die IBZM-SPECT [63].

### ■ CBD und CBS

Die kortikobasale Degeneration (CBD) ist eine sporadische primäre Tauopathie, die klinisch als kortikobasales Syndrom, als primäre, progressive nichtflüssige Aphasie, als progressive Apraxie und als frontale Demenz in Erscheinung treten kann. Unter dem kortikobasalen Syndrom (CBS) versteht man ein klinisches Syndrom, das Zeichen einer Funktionsstörung des Kortex (Apraxie, kortikale Sensibilitätsstörung) und der Basalganglien (Rigor, Bradykinese, Dystonie) bietet. Dem CBS können neben der CBD andere Pathologien einschließlich der PSP, andere frontotemporale lobäre Degenerationen und ein M. Alzheimer zugrunde liegen [64]. Obwohl PSP und M. Alzheimer selten unter dem Phänotyp eines CBS auftreten, machen sie aufgrund der generell größeren Prävalenz möglicherweise die Mehrheit der CBS-Fälle aus. Ein sicherer Rückschluss von der Klinik auf die zugrunde liegende Pathologie ist nicht möglich. Klinisch diagnostizierte Fälle sollten daher das diagnostische Label „CBS“ und nicht CBD erhalten.

Nuklearmedizinische Untersuchungen liegen fast ausschließlich bei Patienten mit der Klinik eines CBS vor. Die DAT-SPECT kann bei CBS-Patienten in frühen Stadien normal sein. Dies ist durch 2 *post mortem* bestätigte CBD-Patienten

mit zu Lebzeiten normaler DAT-Bildgebung dokumentiert [65, 66]. Wir beobachteten bei 2 durch Autopsie bestätigten CBD-Patienten im Frühstadium in einem Fall eine reduzierte, im anderen Fall eine grenzwertige striatale DAT-Bindung. Beim zweiten Fall zeigte eine Folgeuntersuchung einen eindeutig pathologischen Befund [unpublizierte Daten]. Dies stimmt mit pathologischen Studien überein, die im fortgeschrittenen Stadium der CBD in der Regel eine dopaminerge Degeneration zeigen.

Beim CBS kommt es im Gegensatz zur MSA und PSP seltener zu einem Verlust postsynaptischer Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren, die IBZM-SPECT ergibt meist einen Normalbefund [67]. Von unseren 2 Patienten mit der pathologischen Diagnose einer CBD war die IBZM-SPECT in einem Fall normal, im anderen pathologisch [67]. Zusammengefasst können beim CBS also DAT und IBZM-SPECT einen normalen oder pathologischen Befund ergeben, wobei eine pathologische IBZM-SPECT für ein CBS untypisch wäre.

Perfusions-SPECT und FDG-PET können beim CBS eine deutlich asymmetrische Hypoperfusion bzw. einen asymmetrischen Hypometabolismus in Kortex und Basalganglien zeigen, der zu einer Differenzierung von der PSP beitragen kann [68]. Die FDG-PET ist unserer Erfahrung nach die hilfreichste nuklearmedizinische Untersuchung in der Abklärung von Patienten mit CBS.

### ■ Demenz mit Lewy-Körperchen

Die Demenz mit Lewy-Körperchen („dementia with Lewy bodies“ [DLB]) ist mit 15–20 % der Fälle nach dem M. Alzheimer die zweithäufigste Demenzerkrankung. Neuropathologisch ist die DLB durch eine Degeneration des nigrostriatalen dopaminergen Systems, eine schwere Degeneration cholinergischer Projektionssysteme und das Auftreten von Lewy-Körperchen im Kortex gekennzeichnet [69]. DLB-Patienten zeigen daher wie der M. Parkinson eine reduzierte striatale DAT-Bindung [65, 70–72]. Der M. Alzheimer zeigt dagegen keine relevante dopaminerge Degeneration und damit keine Bindungsreduktion im DAT-SPECT [70]. DAT-SPECT-Untersuchungen können daher zwischen DLB (reduzierte Bindung) und M. Alzheimer (Normalbefund) unterscheiden [70]. Eine rezente Studie mit *post mortem* validierten Diagnosen zeigt, dass DLB-Patienten in Ausnahmefällen eine normale DAT-Bindung zeigen können [73]. Diese Patienten könnten eine kortikale und striatale Lewy-Pathologie ohne relevanten Zellverlust in der Substantia nigra haben. Die Studie zeigte eine gute Korrelation zwischen striataler DAT-Bindung und Neuronenzahl in der Substantia nigra [73].

Typische Veränderungen bei DLB wurden auch mit metabolischen und Perfusionsmarkern beschrieben. So ergeben  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO- und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD-SPECT bei der DLB ebenso wie beim M. Alzheimer häufig ein temporoparietales Perfusionsdefizit. Im Gegensatz zum M. Alzheimer findet sich bei der DLB häufig zusätzlich eine Hypoperfusion im okzipitalen Kortex. Dagegen sind Metabolismus und Perfusion im mesialen Temporallappen (im Einklang mit der im MR oft weniger ausgeprägten mesiotemporalen Atrophie) bei der DLB weniger reduziert als beim M. Alzheimer [74].

## ■ Genetisch bedingte Parkinson-Syndrome

Neben den bekannten Parkinson-Genen, die üblicherweise mit einem M.-Parkinson-Phänotyp assoziiert sind (Tab. 2) [75], kann sich eine große Zahl anderer genetischer und hereditärer Störungen fakultativ als Parkinson-Syndrom manifestieren. Dabei handelt es sich häufiger um atypische Parkinson-Syndrome, die mit einer MSA, PSP oder CBD verwechselt werden können oder sich von diesen durch zusätzliche neurologische oder internistische Symptome unterscheiden, seltener um L-Dopa-responsive Parkinson-Syndrome [76, 77]. Viele dieser Störungen zeigen, wenn sie mit einem Parkinson-Syndrom assoziiert sind, eine dopaminerge Degeneration bzw. ein pathologisches DAT-SPECT [76]. Ein Überblick über die wichtigsten dieser Störungen findet sich in Tabelle 3.

### M. Wilson

Der M. Wilson ist eine autosomal rezessiv vererbte Kupfer-speicherkrankheit mit hepatalen und anderen internistischen, zerebellären und extrapyramidalen Symptomen. Die Differenzialdiagnose M. Wilson sollte bei allen Patienten mit einem Parkinson-Syndrom bzw. einer unklaren Bewegungsstörung mit einem Beginn vor dem 50. Lebensjahr in Erwägung gezogen werden. SPECT-Studien zeigen beim M. Wilson, insbesondere bei Patienten mit neurologischer Verlaufsform, prä- und postsynaptische Veränderungen des dopaminergen Systems [78–80]. Die striatale IBZM-Bindung ist häufig reduziert [78]. Auch DAT-SPECT-Untersuchungen zeigen häufig eine reduzierte striatale Bindung. Das Muster der striatalen DAT-Bindung kann ununterscheidbar von einem M. Parkinson sein [79]. Dies ist von besonderer Relevanz für die Interpretation von DAT-SPECT-Untersuchungen bei jungen Parkinson-Patienten. Die spezifische Diagnose des M. Wilson erfolgt durch die Kupferbestimmung im Leberbiopsat. Für einige Mutationen ist ein direkter Gennachweis verfügbar.

### M. Huntington

Der M. Huntington ist eine autosomal dominant vererbte Bewegungsstörung mit kognitiven und psychiatrischen Symptomen. Bei frühem Beginn können Rigor, Dystonie und Aktionstremor führende Symptome sein. Die rigid-akinetische Form (Westphal-Variante) kann mit anderen Parkinson-Syndromen verwechselt werden. Bei der Chorea Huntington kommt es frühzeitig zu einer Degeneration D2-Rezeptor-tragender GABA-erger Neurone im Striatum. Die IBZM-SPECT zeigt daher in der Regel eine reduzierte striatale D2-Rezeptor-Bindung [52, 81]. Aufgrund der Verfügbarkeit des direkten Gennachweises hat die SPECT-Untersuchung bei M. Huntington an klinischer Bedeutung eingebüßt.

### Dopa-responsive Dystonie (DRD)

Die DRD ist ein seltenes, generalisiertes dystones Syndrom mit charakteristischen Tagesschwankungen, das auf einem hereditären Defekt eines Kofaktors des Dopa-synthetisierenden Enzyms Tyrosin-Hydroxylase bzw. einer Mutation des Tyrosin-Hydroxylase-Gens selbst beruht. L-Dopa in niedriger Dosierung führt zu einer exzellenten Kontrolle dieser ansonsten progredienten, schwer behindernden Erkrankung. Eine Abgrenzung vom juvenilen (dann oft hereditären) M. Parkinson kann schwierig sein, da bei diesem ebenfalls häufig

dystone Symptome auftreten. Im Gegensatz zum M. Parkinson ist das dopaminerge System bei der DRD strukturell intakt. Patienten mit DRD zeigen daher eine normale striatale DAT-Bindung [82, 83]. Die DAT-SPECT kann also zwischen DRD und juvenilem M. Parkinson differenzieren [83].

Intermittierende, auch aktivitätsinduzierte Dystonien im Erwachsenenalter können zu diagnostischen Problemen führen. Häufig handelt es sich um ein Frühsymptom eines M. Parkinson. Die DAT-SPECT zeigt in diesem Fall einen pathologischen Befund [84].

## ■ Einfluss von Medikation auf DAT- und IBZM-SPECT

Die striatale Bindung von DAT-Liganden wird durch die übliche Parkinson-Medikation und die meisten Psychopharmaka nur in geringem Ausmaß beeinflusst, sodass der Effekt solcher Substanzen auf das Ergebnis diagnostischer DAT-SPECT-Untersuchungen irrelevant ist. Die Parkinson-Medikation sollte für die DAT-SPECT bei klinischen Fragestellungen nicht pausiert werden [85].

Ausnahmen von dieser Regel sind Benztropin, ein Anticholinergikum mit DAT-blockierender Wirkung, das Antidepressivum Bupropion, die vigilanzsteigernde Substanz Modafinil und das in der Therapie des ADHS eingesetzte Methylphenidat. Für Benztropin und Bupropion wird eine Medikamentenpause von etwa 1 Woche vor der DAT-SPECT-Untersuchung empfohlen, für Modafinil 3 Tage. Relevanten Einfluss auf die DAT-Bindung können auch Drogen wie Kokain und Amphetamin haben, deren primärer pharmakologischer Angriffspunkt der DAT ist.

Die IBZM-Bindung wird dagegen durch zahlreiche, in der betroffenen Population häufig eingesetzte Medikamente stark beeinflusst. Neuroleptika, Antiemetika wie Metoclopramid und die Kalziumantagonisten Flunarizin und Cinnarizin führen zu einer lang anhaltenden Blockade striataler D2-Rezeptoren, die sich in einer mäßig bis stark reduzierten striatalen IBZM-Bindung widerspiegelt. Dopaminagonisten und L-Dopa binden ebenfalls an striatale D2-Rezeptoren und können die IBZM-Bindung leicht bis mäßig reduzieren. Für IBZM-SPECT-Untersuchungen mit der Fragestellung M. Parkinson vs. MSA bzw. PSP sollten nichtretardierte Dopaminagonisten für etwa 5 Tage, Retardpräparate für etwa 1 Woche pausiert werden. Etwa 3 Stunden vor der Untersuchung sollte nach Möglichkeit kein L-Dopa eingenommen werden. Die Einnahme eines Neuroleptikums sollte anamnestisch ausgeschlossen sein. Die sicherste Aussage aus der IBZM-SPECT in der Fragestellung M. Parkinson vs. MSA bzw. PSP ist bei der Untersuchung nicht vorbehandelter Patienten zu erwarten.

## ■ Klinische Indikationen für SPECT-Untersuchungen

Tabelle 4 fasst typische SPECT-Befunde beim M. Parkinson und atypischen Parkinson-Erkrankungen zusammen. In Tabelle 5 sind aus unserer Sicht sinnvolle klinische Indikationen für SPECT-Untersuchungen bei Parkinson-Syndromen angeführt. Zu den wichtigen Indikationen für die DAT-SPECT ge-

**Tabelle 4:** Typische SPECT-Befunde bei Parkinson-Syndromen

|              | DAT-SPECT                                                     | IBZM-SPECT          | Perfusion-SPECT                                           |
|--------------|---------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|
| M. Parkinson | Striatale Bindung ↓<br>Oft asymmetrisch<br>Putamen < Caudatum | Normal              | Normal                                                    |
| MSA, PSP     | Striatale Bindung ↓<br>Oft asymmetrisch<br>Putamen < Caudatum | Striatale Bindung ↓ | BG-Perfusion ↓<br>Kortikale Perfusion ↓<br>(symmetrisch)  |
| CBS/CBD      | Striatale Bindung normal oder ↓<br>Muster variabel            | Meist normal        | Kortikale Perfusion ↓<br>(asymmetrisch, fronto-parietal)  |
| DLB          | Striatale Bindung ↓<br>Oft asymmetrisch<br>Putamen < Caudatum | –                   | Kortikale Perfusion ↓<br>(temporo-parietal und okzipital) |
| M. Alzheimer | Normal                                                        | –                   | Kortikale Perfusion ↓<br>(temporo-parietal)               |
| ET           | Normal                                                        | –                   | –                                                         |
| VP (LBP)     | Normal                                                        | –                   | –                                                         |

MSA: Multisystematrophie; PSP: progressive supranukleäre Paralyse; BG: Basalganglien; CBS: kortikobasales Syndrom; CBD: kortikobasale Degeneration; DLB: Demenz mit Lewy-Körperchen; ET: essenzieller Tremor; VP: vaskuläres Parkinson-Syndrom; LBP: „lower-body Parkinsonism“

hört die Frühdiagnose des M. Parkinson bei atypischer Klinik und die Differenzialdiagnose zwischen degenerativen Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, MSA, PSP) und nichtdegenerativen Parkinson- und Tremor-Syndromen. Die Differenzierung von DLB und M. Alzheimer kann therapeutische Konsequenzen haben (eventuelle L-Dopa-Therapie, Wahl eines Neuroleptikums) und ist daher eine sinnvolle klinische Indikation für eine DAT-SPECT-Untersuchung. Eine seltene, aber sinnvolle Indikation kann die Differenzialdiagnose zwischen juvenilem M. Parkinson und Dopa-responsiver Dystonie sein. Hilfreich kann die DAT-SPECT auch in der Abklärung ungewöhnlicher progressiver Parkinson-Syndrome (genetisch bedingte, degenerative oder symptomatische „atypische“ atypische Parkinson-Syndrome [76]) sein.

Keine Indikation für eine DAT-SPECT-Untersuchung stellt die Bestimmung des Schweregrades eines M. Parkinson (bzw. des Ausmaßes der dopaminergen Degeneration) dar. Beim M. Parkinson besteht zwar auf Gruppenniveau eine relativ gute inverse Korrelation zwischen striataler DAT-Bindung und motorischer Behinderung [12, 14]. Aufgrund der Variabilität der SPECT-Methode kann aber aus dem semiquantitativen

Bindungswert („Ratio“) beim individuellen Patienten nicht sicher auf die Krankheitsschwere geschlossen werden.

Die DAT-SPECT eignet sich zur Untersuchung der Progression der dopaminergen Degeneration beim M. Parkinson auf Gruppenniveau. Eine Aussage über den Verlauf der dopaminergen Degeneration beim einzelnen Parkinson-Patienten ist jedoch aufgrund der Variabilität der Methode unzulässig [86]. Wiederholte DAT-SPECT-Untersuchungen sollten nur erfolgen, wenn die erste Untersuchung einen grenzwertigen Befund ergeben hat.

Die DAT-SPECT hat zwar das Potenzial zur präklinischen Diagnose des M. Parkinson, da aber unklar ist, welche Risikopopulation getestet werden soll und ein pathologischer Befund bei fehlender Klinik zurzeit keine therapeutischen Konsequenzen hat, stellt diese Fragestellung keine klinische Indikation für eine DAT-SPECT dar.

Die Hauptindikation für die IBZM-SPECT ist die Differenzierung von M. Parkinson und MSA bzw. PSP. Perfusions-SPECT-Untersuchungen können in der Abklärung von Patienten mit unklarem Parkinson-Syndrom und gleichzeitig bestehender Demenz und von Patienten mit Verdacht auf PSP bzw. CBD sinnvoll sein. Die Perfusions-SPECT wurde in dieser Fragestellung jedoch weitgehend von der sensitiveren FDG-PET abgelöst.

## ■ Zusammenfassung

SPECT-Untersuchungen mit Markern des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems können einen wesentlichen Beitrag zur Diagnose und Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen leisten. Sie können jedoch die klinisch-neurologische Untersuchung keinesfalls ersetzen. SPECT-Untersuchungen mit Dopamintransporter-Liganden wie <sup>123</sup>I-FP-CIT erlauben in den meisten Fällen eine frühzeitige Dokumentation der dopaminergen Degeneration beim M. Parkinson und anderen degenerativen Parkinson-Syndromen wie der MSA.

**Tabelle 5:** Klinische Indikationen für SPECT-Untersuchungen bei Bewegungsstörungen

### (Präsynaptische) Untersuchungen mit DAT-Liganden (FP-CIT)

- Frühdiagnose bei neu aufgetretenem Parkinson-Syndrom
- Differenzialdiagnose zwischen degenerativen Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, MSA, PSP) und nichtdegenerativen Parkinson-Syndromen (medikamenteninduzierte und vaskuläre Parkinson-Syndrome) bzw. Tremor-Syndromen ohne dopaminerge Degeneration
- Differenzierung von Demenz mit Lewy-Körperchen und M. Alzheimer

### (Postsynaptische) Untersuchungen mit D2-Rezeptor-Liganden (IBZM)

- Differenzialdiagnose zwischen M. Parkinson und anderen Parkinson-Syndromen degenerativer Ätiologie (MSA, PSP)

Die DAT-SPECT kann in der Regel nicht zwischen diesen verschiedenen degenerativen Parkinson-Syndromen differenzieren. Medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrome, vaskuläre Parkinson-Syndrome, essenzieller Tremor und eine Reihe anderer Tremor-Syndrome zeigen keine dopaminerge Degeneration und können mit DAT-SPECT vom M. Parkinson differenziert werden.

SPECT-Untersuchungen postsynaptischer Dopamin-D2-Rezeptoren mit  $^{123}\text{I}$ -IBZM können zur Differenzialdiagnose zwischen M. Parkinson und MSA bzw. PSP beitragen. Neueren Untersuchungen zufolge dürften die Untersuchung des zerebralen Glukosemetabolismus mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET sowie moderne MRT-basierte Methoden in dieser Fragestellung jedoch eine höhere Sensitivität und Spezifität haben [63, 87].

Während Medikamente die diagnostische Aussagekraft von DAT-SPECT-Untersuchungen kaum beeinflussen, kann das Ergebnis der IBZM-SPECT sowohl durch dopaminerge Substanzen als auch durch Dopaminantagonisten stark verfälscht werden. Bei läsionellen Parkinson-Syndromen ist die Kenntnis der strukturellen Bildgebung für die richtige Interpretation des SPECT-Befundes unabdingbar.

## ■ Relevanz für die Praxis

- Die DAT-SPECT ermöglicht eine frühzeitige Dokumentation der dopaminergen Degeneration beim Morbus Parkinson und anderen degenerativen Parkinson-Syndromen wie der MSA.
- Die DAT-SPECT kann nicht zwischen den verschiedenen degenerativen Parkinson-Syndromen differenzieren.
- Medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrome, vaskuläre Parkinson-Syndrome, essenzieller Tremor und eine Reihe anderer Tremor-Syndrome zeigen keine dopaminerge Degeneration und können mit der DAT-SPECT vom M. Parkinson differenziert werden.
- Die IBZM-SPECT kann zur Differenzialdiagnose zwischen M. Parkinson und MSA bzw. PSP beitragen. Das Ergebnis der IBZM-SPECT kann jedoch durch Medikamente stark verfälscht werden.
- Bei läsionellen Parkinson-Syndromen ist die Kenntnis der strukturellen Bildgebung für die richtige Interpretation des SPECT-Befundes unabdingbar. Grundsätzlich sollte daher vor einer funktionellen bildgebenden Diagnostik eine MRT bzw. CCT durchgeführt werden.

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor erklärt keinen Interessenkonflikt im Hinblick auf das vorliegende Manuskript.

## ■ Danksagung

Der Autor dankt Dr. Tatiana Traub-Weidinger und Dr. Martha Hoffmann, Univ.-Klinik für Nuklearmedizin, Wien, für die langjährige gute Zusammenarbeit. Besonderer Dank gilt darüber hinaus meinem nuklearmedizinischen und klinischen Lehrer Prof. Thomas Brücke.

## Literatur:

1. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 1999; 28: 99–102.
2. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 529–34.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497–9.
4. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism – A prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 275–8.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. The accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–4.
6. Pirker W, Brücke T. SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5: 9–20.
7. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–301.
8. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, et al. Differing patterns of striatal  $^{18}\text{F}$ -dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990; 28: 547–55.
9. Pirker W, Asenbaum S, Hauk M, et al. Imaging serotonin and dopamine transporters with iodine-123- $\beta$ -CIT SPECT: Binding kinetics and effects of normal aging. *J Nucl Med* 2000; 41: 36–44.
10. Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, et al. Decreased single photon emission computed tomographic [ $^{123}\text{I}$ ]- $\beta$ -CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589–98.
11. Asenbaum S, Brücke T, Pirker W, et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123- $\beta$ -CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1997; 38: 1–6.
12. Brücke T, Asenbaum S, Pirker W, et al. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [ $^{123}\text{I}$ ]- $\beta$ -CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* 1997; 50: 9–24.
13. Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Dis* 2000; 15: 692–8.
14. Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Dis* 2003; 18 (Suppl 7): 43–51.
15. Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]- $\beta$ -CIT-SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 231–7.
16. Schwarz J, Linke R, Kerner M, et al. Striatal dopamine transporter binding assessed by [ $^{123}\text{I}$ ]-IPT and single photon emission computed tomography in patients with early Parkinson's disease: implications for a pre-clinical diagnosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 205–8.
17. Berendse HW, Booij J, Francot CMJE, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001; 50: 34–41.
18. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173–81.
19. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC, et al. Combination of "idiopathic" REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for  $\alpha$ -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005; 128: 126–37.
20. Sierra M, Sánchez-Juan P, Martínez-Rodríguez MI, et al. Olfaction and imaging biomarkers in premotor LRRK2 G2019S-associated Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80: 621–6.
21. van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, et al. Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123- $\beta$ -CIT SPECT. *J Nucl Med* 1995; 36: 1175–81.
22. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653–61.
23. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93–101.
24. The Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–508.
25. Marek K, Seibyl J; Parkinson's Study Group. B-CIT scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELL-DOPA-CIT and CALM-CIT study: longterm imaging assessment. *Neurology* 2003; 60 (Suppl): A298.
26. Marek K, Jennings D, Seibyl J. Long-term follow-up of patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELLDOPA study. *Neurology* 2005; 64 (Suppl): A274.
27. Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Dis* 2007; 22: 2210–5.
28. Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using  $^{123}\text{I}$ -loflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Mov Dis* 2004; 19: 1175–82.
29. Tolosa E, Borghetti TV, Moreno E. Accuracy of DaTSCAN ( $^{123}\text{I}$ -loflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-year follow-up of an open-label study. *Mov Dis* 2007; 22: 2346–51.
30. Brücke T, Roth J, Podreka I, et al. Striatal dopamine D2-receptor blockade by typical and atypical neuroleptics. *Lancet* 1992; 339: 497.
31. Brücke T, Wöber C, Podreka I, et al. D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 513–8.
32. Burn DJ, Brooks DJ. Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: an  $^{18}\text{F}$ -dopa PET study. *Neurology* 1993; 43: 552–6.
33. Booij J, Speelman JD, Horstink MW, et al. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT SPECT in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 266–72.
34. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012; 8: 15–21.
35. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Dis* 2004; 19: 630–40.
36. Tzen KY, Lu CS, Yen TC, et al. Differential diagnosis of Parkinson's disease and vascular parkinsonism by  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1. *J Nucl Med* 2001; 42: 408–13.
37. Gerschlag W, Bencsits G, Pirker W, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]-SPECT distinguishes vascular par-

- kinsonism from Parkinson's disease. *Mov Dis* 2002; 17: 518–23.
38. Zijlmans J, Evans A, Fontes F, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Mov Dis* 2007; 22: 1278–85.
39. Krauss JK, Regel JP, Droste DW, et al. Movement disorders in adult hydrocephalus. *Mov Dis* 1997; 12: 53–60.
40. Vanneste JAL. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol* 2000; 247: 5–14.
41. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorders Society on Tremor ad hoc Scientific Committee. *Mov Dis* 1998; 13 (Suppl 3): 2–23.
42. Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 1213–28.
43. Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT: The [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT study group. *Mov Dis* 2000; 15: 503–10.
44. Parkinson Study Group. A multicentre assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN/SPECT in parkinsonism. *Neurology* 2000; 55: 1540–7.
45. Remy P, de Recondo A, Defer G, et al. Peduncular "rubral" tremor and dopaminergic denervation: a PET study. *Neurology* 1995; 45: 472–7.
46. Marshall V, Grosset DG. Role of dopamine transporter imaging in the diagnosis of atypical tremor disorders. *Mov Dis* 2003; 18 (Suppl 7): 22–7.
47. Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT SPECT in Multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Dis* 2000; 15: 1158–67.
48. Varrone A, Marek KL, Jennings D, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Dis* 2001; 16: 1023–32.
49. Knudsen GM, Karlsborg M, Thomsen G, et al. Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1631–8.
50. Perju-Dumbrava LD, Kovacs GG, Pirker S, et al. Dopamine transporter imaging in autopsy-confirmed Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Dis* 2012; 27: 65–71.
51. Perju-Dumbrava L, Kovacs GG, Jellinger K, et al. DAT SPECT in post mortem-confirmed parkinsonian disorders. *Eur J Neurol* 2009; 16 (Suppl 3): 519.
52. Brücke T, Podreka I, Angelberger P, et al. Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: Studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 220–8.
53. Tatsch K, Schwartz J, Oertel W, et al. SPECT imaging of dopamine D2 receptors with I-123 IBZM in parkinsonian syndromes. *J Nucl Med* 1991; 32: 1014–5.
54. Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]iodobenzamide-SPECT predicts dopaminergic responsiveness in patients with de novo parkinsonism. *Neurology* 1992; 42: 556–61.
55. Brücke T, Wenger S, Asenbaum S, et al. Dopamine D2 receptor imaging and measurement with SPECT. *Adv Neurol* 1993; 60: 494–500.
56. van Royen EA, Verhoeff NPLG, Speelman JD, et al. Diminished striatal dopamine D2 receptor activity in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy, demonstrated by [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM SPECT. *Arch Neurol* 1993; 50: 513–6.
57. Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, et al. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1047–56.
58. Wenning GK, Donnemiller E, Granata R, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT and [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM-SPECT scanning in levodopa-naïve Parkinson's disease. *Mov Dis* 1998; 13: 438–45.
59. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, et al. Cardiac uptake of [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999; 53: 1020–5.
60. Antonini A, De Notaris R, Benti R, et al. Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001; 22: 45–6.
61. Abe Y, Kachi T, Kato T, et al. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 419–22.
62. Bosman T, Van Laere K, Santens P. Anatomically standardised 99mTc-EDC brain perfusion SPET allows accurate differentiation between healthy volunteers, multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 16–24.
63. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET is superior to [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology* 2012; 79: 1314–22.
64. Boeve BF. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study. *J Mol Neurosci* 2011; 45: 350–3.
65. Walker Z, Jaros E, Walker RW, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1176–81.
66. O'Sullivan SS, Burn DJ, Holton JL, et al. Normal dopamine transporter single photon emission CT scan in corticobasal degeneration. *Mov Dis* 2008; 23: 2424–6.
67. Pirker S, Perju-Dumbrava L, Kovacs GG, et al. Dopamine D2 receptor SPECT in corticobasal syndrome and autopsy-confirmed corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Dis* 2013; 19: 222–6.
68. Zhang L, Murata Y, Ishida R, et al. Differentiating between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration by brain perfusion SPET. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 767–72.
69. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113–24.
70. Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK, et al. Brain perfusion scintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD and [ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT single-photon emission tomography in dementia of Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. *Eur J Nucl Med* 1996; 24: 320–5.
71. Ransmayr G, Seppi K, Donnemiller E, et al. Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1523–8.
72. Walker Z, Costa DC, Walker RW, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 134–40.
73. Colloby SJ, McParland S, O'Brien JT, et al. Neuropathological correlates of dopaminergic imaging in Alzheimer's disease and Lewy body dementias. *Brain* 2012; 135: 2798–808.
74. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56: 643–9.
75. Kumar KR, Lohmann K, Klein C. Genetics of Parkinson disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 466–74.
76. Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. "Atypical" atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy – a diagnostic guide. *Mov Dis* 2013; 28: 1184–99.
77. Paisán-Ruiz C, Guevara R, Federoff M, et al. Early-onset L-dopa-responsive parkinsonism with pyramidal signs due to ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 and spatacsin mutations. *Mov Dis* 2010; 25: 1791–800.
78. Oertel WH, Tatsch K, Schwarz J, et al. Decrease of D2 receptors indicated by [ $^{123}\text{I}$ ]iodobenzamide single-photon emission computed tomography relates to neurological deficit in treated Wilson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32: 743–8.
79. Jeon B, Kim JM, Jeong JM, et al. Dopamine transporter imaging with [ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT demonstrates presynaptic nigrostriatal dopaminergic damage in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 60–4.
80. Barthel H, Hermann W, Kluge R, et al. Concordant pre- and postsynaptic deficits of dopaminergic neurotransmission in neurologic Wilson disease. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 234–8.
81. Ginovart N, Lundin A, Farde L, et al. PET study of the pre- and post-synaptic dopaminergic markers for the neurodegenerative process in Huntington's disease. *Brain* 1997; 120: 503–14.
82. Naumann M, Pirker W, Reiners K, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT single photon emission tomography in DOPA-responsive dystonia. *Mov Dis* 1997; 12: 448–51.
83. O'Sullivan JD, Costa DC, Gacinovic S, et al. SPECT imaging of the dopamine transporter in juvenile-onset dystonia. *Neurology* 2001; 56: 266–7.
84. Katzenschlager R, Costa D, Gacinovic S, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT in the early diagnosis of PD presenting as exercise-induced dystonia. *Neurology* 2002; 59: 1974–6.
85. Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with [ $^{123}\text{I}$ ]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 424–38.
86. Pirker W, Holler I, Gerschlag W, et al. Measuring the rate of progression of Parkinson's disease over a 5-year period with beta-CIT SPECT. *Mov Dis* 2003; 18: 1266–72.
87. Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Mov Dis* 2004; 19: 1438–45.

#### Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker

Geboren 1965. Medizinstudium in Wien. Ab 1992 wissenschaftliche Mitarbeit in der Arbeitsgruppe Neuronuklearmedizin der Universitätsklinik für Neurologie in Wien (Prof. I. Podreka, Prof. T. Brücke). 1993 Promotion. Ausbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie an der Wiener Universitätsklinik für Neurologie. 1998–1999 Auslandsaufenthalt am Karolinska-Institut in Stockholm. 2001 Habilitation (Einsatz des Dopamin- und Serotonintransporter-Imagings in der Diagnostik von Parkinson-Erkrankungen und in der psychopharmakologischen Forschung). Oberarzt und Leiter der Arbeitsgruppe für tiefe Hirnstimulation an der Universitätsklinik für Neurologie, Wien.



# Fallbericht: Moya-Moya-Erkrankung

C. Häusler, M. Gmeiner, J. Trenkler, K. Holl

**Kurzfassung:** Die Moya-Moya-Erkrankung, eine im asiatischen Raum häufige und seit 1957 vor allem dort viel diskutierte vaskuläre Erkrankung mit progredientem Verlauf, stellt nun auch im deutschsprachigen Raum aufgrund der steigenden Zahl an Patienten mit Migrationshintergrund ein relevantes Thema dar. Morphologisch signifikant ist eine Stenose bzw. im fortgeschrittenen Stadium eine Okklusion der Karotisendstrecke mit Ausbildung von vielen feinen Kollateralgefäßen. Zugrunde liegend ist eine Endothelhyperplasie [1]. Angiographisch kommt ein Rete mirabile in typischer Konfiguration zur Darstellung.

Klinisch auffällig werden die Patienten, je nach Ausprägung und Alter, meist durch ischämische Geschehen im Sinne von Vertigo-Attacken, Cephalaea, passageren Hemiparesen oder Aphasien und Krampfanfällen. Zerebrale Blutungen kommen im Kindesalter eher selten vor [2].

Unklar bleibt bis dato die Genese. Oft scheint diese pathologische Gefäßveränderung mit Mor-

bus Recklinghausen, Hypophysentumoren, multiplen kardialen Dysfunktionen, aber auch hämatologischen Erkrankungen, wie z. B. der Sichelzellenanämie, vergesellschaftet zu sein.

Ein rezenter Fall an unserer Abteilung für Kinderneurochirurgie mit doch relevantem therapeutischem Erfolg im Verlaufsbefund hat nun zu diesem Beitrag geführt.

**Schlüsselwörter:** Moya-Moya-Erkrankung, Klinik, Therapieoptionen

**Abstract: Moyamoya Disease – Case Report.** Moyamoya disease is a more common disease in Asian population and well discussed since 1957. Because of the continuously increasing population of people with migration background, this disease is getting a topical subject in European countries. Characterized by

occlusion of the distal carotid arteries, it is a progressive disease with a fragile network of basal collateral vessels. The angiographic appearance of the brain showing a rete mirabile is typical.

The clinical aspect of each patient is different depending on age and stage of the disease. Vertigo, cephalaea, passager hemiparesis or aphasia, as well as seizures are common. Cerebral hemorrhage is uncommon in children.

Genesis is still unknown. Sometimes moyamoya is associated with neurofibromatosis type I, pituitary tumors, cardiac dysfunctions, or haematological disorders like sickle-cell anemia.

A recent case in our pediatric neurosurgery unit with good therapeutical results was the reason for writing this paper. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (2): 72–5.**

**Key words:** moyamoya disease, symptoms, treatment

## ■ Fallbericht

In unserem speziellen Fall handelt es sich um ein 13-jähriges Mädchen aus Mazedonien, welches wegen rezidivierenden Krampfanfällen und Cephalaea-Episoden gepaart mit Vertigo-Attacken in einem Peripheriekrankenhaus im Januar 2012 hospitalisiert wurde. Eine antikonvulsive Therapie mit Epiramat ist bereits 1 Jahr zuvor wegen einer mutmaßlichen rechts frontalen Zyste in ihrem Heimatkrankenhaus in Skopje eingeleitet worden. Seither hatte das Mädchen mindestens 3 weitere Anfälle erlitten. Einer weiteren Abklärung ist das Kind aber nie unterzogen worden.

Klinisch-neurologisch konnte bei der Erstuntersuchung kein pathologischer Befund erhoben werden. Nach Durchführung einer CCT-Untersuchung mit Hinweisen auf multiple ischämische Geschehnisse und vor allem auf ein großes Defektareal rechts frontal wurden zur weiteren Diagnostik ein MRT und eine MR-Angiographie ergänzt. Um eine AV-Malformation letztendlich auszuschließen, wurde das Mädchen zur weiteren Abklärung einer DSA zugeführt (Abb. 1). Die Angiographie stellt derzeit den Goldstandard [3] zur Diagnosesicherung einer Moya-Moya-Erkrankung dar.

## ■ Hintergrund

Die Moya-Moya-Erkrankung ist eine progrediente vaskuläre Verschlusskrankheit der Karotisendstrecke, die vor allem im

asiatischen Raum, insbesondere in Japan und Korea, aber auch in Taiwan, mit einer Inzidenz von 1:100.000 auftritt [4]. In Europa dagegen zeigte eine kürzlich veröffentlichte Studie, dass pro Zentrum 0,3 Patienten im Jahr zur Behandlung kommen. Laut Yonekawa et al. [5] entspricht das etwa einem Zehntel. Eine Häufung besteht gegenüber dem weiblichen Geschlecht mit 1:1,65. Meist tritt die Erkrankung unilateral in Erscheinung, kann aber bei progressivem Verlauf innerhalb von 2 Jahren auf die Gegenseite übergreifen.

In der Literatur findet diese Gefäßanomalie durch Takeuchi und Shimizu [6] 1957 erstmalig Erwähnung. Ihre Namensgebung erfährt sie aber erst 1969 durch Suzuki und Takaku. Moya-Moya bedeutet „puff of smoke“ [7], was ins Deutsche übersetzt so viel wie Nebel bedeutet.

Seither gibt diese hochpathologische Gefäßveränderung viele Rätsel bezüglich möglicher Therapien bzw. Therapieansätze auf. Viele Optionen wurden evaluiert, diskutiert, letztendlich durchgeführt und auch wieder verworfen.

## ■ Therapieoptionen

In unserem Fall standen mehrere Therapieoptionen zur Auswahl. Neben der weltweit vielfach praktizierten Methode der direkten Anastomose der A. temporalis superficialis mit einem Ast der A. cerebri media – eine Methode, die 1972 von M. Gazi Yasargil erstmalig durchgeführt worden ist – wurden auch einige indirekte Vaskularisierungsmethoden aufgrund ihrer guten postoperativen Ergebnisse in unsere Überlegungen eingeschlossen. Zur Diskussion standen sowohl eine Enzephalomyosynangiose (EMS), eine Enzephaloduroarteriosynangiose (EDAS) bzw. Enzephaloduroarteriomyosynangiose (EDAMS) als auch die Kombination von indirekten Methoden sowie die Kombination von direkten mit indirekten Verfahren.

Eingelangt am 23. Oktober 2014; angenommen am 3. November 2014; Pre-Publishing Online am 6. März 2015

Aus der Abteilung Neurochirurgie, Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, Linz

**Korrespondenzadresse:** Dr. Catharina Häusler, Abteilung Neurochirurgie, Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15; E-Mail: catharina.haesler@gespag.at

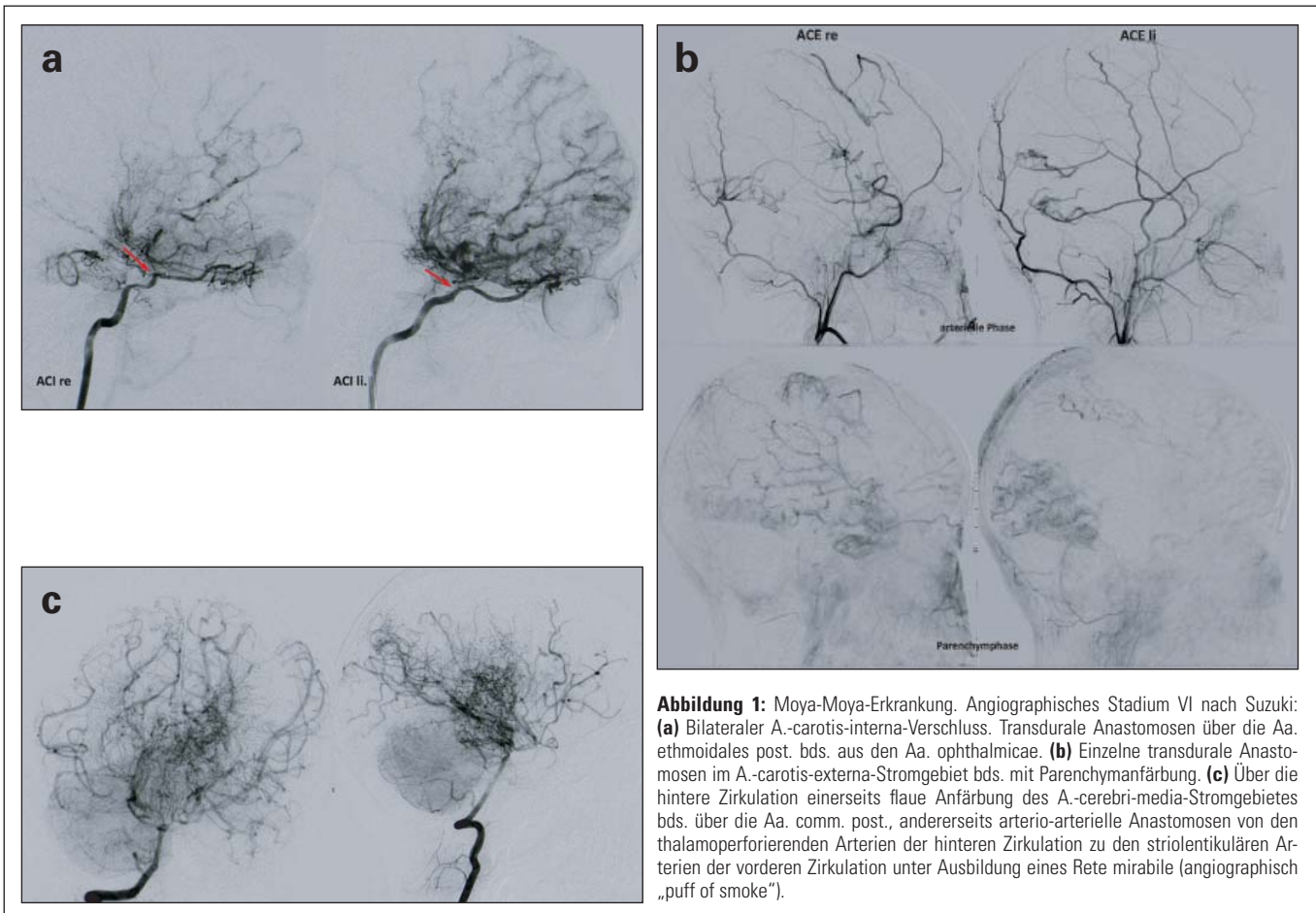


**Abbildung 1:** Moya-Moya-Erkrankung. Angiographisches Stadium VI nach Suzuki: **(a)** Bilateraler A.-carotis-interna-Verschluss. Transdurale Anastomosen über die Aa. ethmoidales post. bds. aus den Aa. ophthalmicae. **(b)** Einzelne transdurale Anastomosen im A.-carotis-externa-Stromgebiet bds. mit Parenchymanfärbung. **(c)** Über die hintere Zirkulation einerseits flauere Anfärbung des A.-cerebri-media-Stromgebietes bds. über die Aa. comm. post., andererseits arterio-arterielle Anastomosen von den thalamoperforierenden Arterien der hinteren Zirkulation zu den striolentikulären Arterien der vorderen Zirkulation unter Ausbildung eines Rete mirabile (angiographisch „puff of smoke“).

Trotz der guten postoperativen Ergebnisse wurde aufgrund der Kaliberschwäche der zu anastomosierenden Gefäße [8] die direkte Methode rasch aus unseren Überlegungen ausgeschlossen und daher eine indirekte Vaskularisierungsvariante favorisiert.

Eine EMS [9] – von C. Henschen 1950 erstmals beschrieben und 1970 von Karasawa angewendet – über eine frontotemporale Kraniotomie mit Einlegen des M. temporalis auf die eröffnete Arachnoidea schied einerseits wegen der hinlänglich beschriebenen postoperativ erhöhten zerebralen Krampfbereitschaft, andererseits wegen der Größe der Kraniotomie für uns als Therapieoption aus und dies, obwohl laut Chang et al. [7] in 70–80 % der Fälle eine angiographisch nachgewiesene gesteigerte Füllung der Arteria cerebri media *post interventionem* erreicht werden konnte.

Eine EDAS präsentierte sich für uns als interessante Therapieoption, zumal die Durchführung relativ unkompliziert schien und auch bei Betrachtung der Resultate die Ergebnisse für sich sprachen. Von Suzuki et al. [10] wurde eine 100%ige Rate von Gefäßaussprossungen 2 Wochen nach Durchführung beobachtet und beschrieben. Bei dieser Technik wird die A. temporalis superficialis von Galea umgeben (meistens findet der parietale Anteil Verwendung), nach Eröffnung der Arachnoidea auf die Pia mater aufgebracht und die Galea an die Dura angestept. Interessant ist diese Technik auch deshalb, weil das Donorgefäß, die A. temporalis superficialis, zwar freiprä-

pariert wird, aber in ihrer Kontinuität erhalten bleibt und somit für weitere Operationen noch zur Verfügung steht.

Eine EDAMS [11] ist eine in Japan in den 1980er-Jahren häufig angewandte Methode, wobei durch Auflagerung der A. temporalis superficialis auf die Pia mater, gleich der EDAS-Methode, die Deckung letztlich mit Temporalmuskel erfolgt. Die Gefäßentwicklung wird durch eine Aussprossung sowohl aus dem parietalen Ast der A. temporalis superficialis als auch aus dem im Muskel verbliebenen Anteil erhofft bzw. erwartet. Angiographisch nachgewiesen ergibt sich durch diese Kombination eine bessere Aussprossung als bei der alleinigen EDAS-Variante. So bleibt nur die von uns gehegte Skepsis der erhöhten postoperativen zerebralen Krampfbereitschaft, wie sie bereits bei der EMS beschrieben wurde. Mag sein, dass dies der Grund ist, warum diese Technik in der heutigen Zeit weniger Beachtung findet.

Im Gegensatz dazu stellt die „Multiple burr hole“-Technik – beschrieben in einer Studie aus Paris von 2006 [12], bereits damals 24 operierte Fälle – eine praktikable Alternative dar. Das Prinzip ist, die Gefäßversorgung des Periosts im Sinne einer indirekten Revaskularisierung zu nutzen. Nach Hautschnitt und Abpräparation der Galea unter Schonung des Periosts werden uni- oder bihemisphäriell nach basal gestielte trianguläre Periostlappchen ausgeschnitten, um darunter die Bohrlöcher anlegen zu können. Nach Eröffnung der Dura und der Arachnoidea werden die gestielten Lappchen sorgfältig

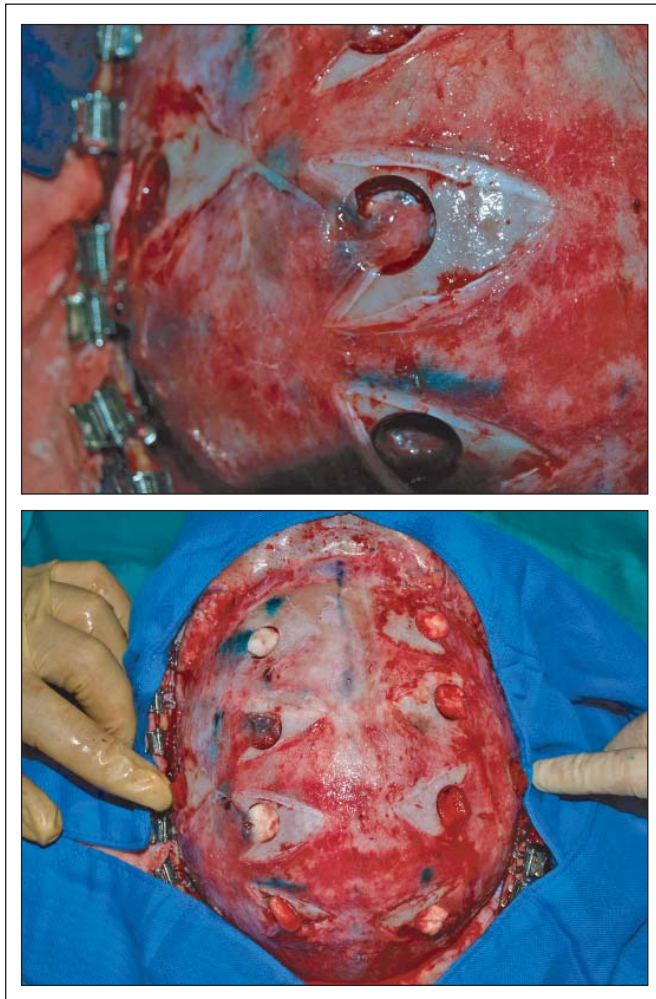


**Abbildung 2:** Operationssitus: 5 Bohrlöcher pro Hemisphäre. Man erkennt das eingebrachte Galea-Periost-Läppchen.

tig auf die Hirnoberfläche aufgebracht. Um die zuvor positionierten Läppchen in ihrer Lage nicht zu verändern, muss die Galea mit größter Präzision wieder verlagert und adaptiert werden. Nach etwa 4 Monaten sollte dann eine erste Aussprossung mittels MR-AG nachzuweisen sein. Eine Transposition des Omentum majus [13], frei oder gestielt, wurde wegen des erhöhten Infektionsrisikos nicht ventiliert, ebenso wenig eine Transplantation des Gracilis-Muskels [14].

## ■ Operation

Nach reiflicher Überlegung wurde im Juli 2012 die Operation in „Multiple burr hole“-Technik durchgeführt. Die Hauteröffnung erfolgte mittels Bügelschnitt unter Schonung des Periosts. Nach Abpräparation des Weichteillappens auf Periostniveau wurden nach Festlegung der Mittellinie mit 3 cm Abstand davon die Bohrlöcher auf jeder Seite eingeplant. Beginnend 3 cm vor der Kranznaht im Abstand von 3 cm wurden 5 Bohrlöcher auf jeder Seite angedacht. In basal gestielter Technik wurden die Periostläppchen geschnitten und die Trepanation der Bohrlöcher durchgeführt. In üblicher Weise erfolgte die Inzision der Dura mit darauffolgender Koagulation dieser. Die Eröffnung der Arachnoidea gestaltete sich unter Schonung der Pia mater schwierig. Als problematisch erwiesen sich auch aufgrund von Lakunen bzw. Brückenvenen die beiden linken frontalen Bohrlöcher und konnten daher nicht verwendet wer-

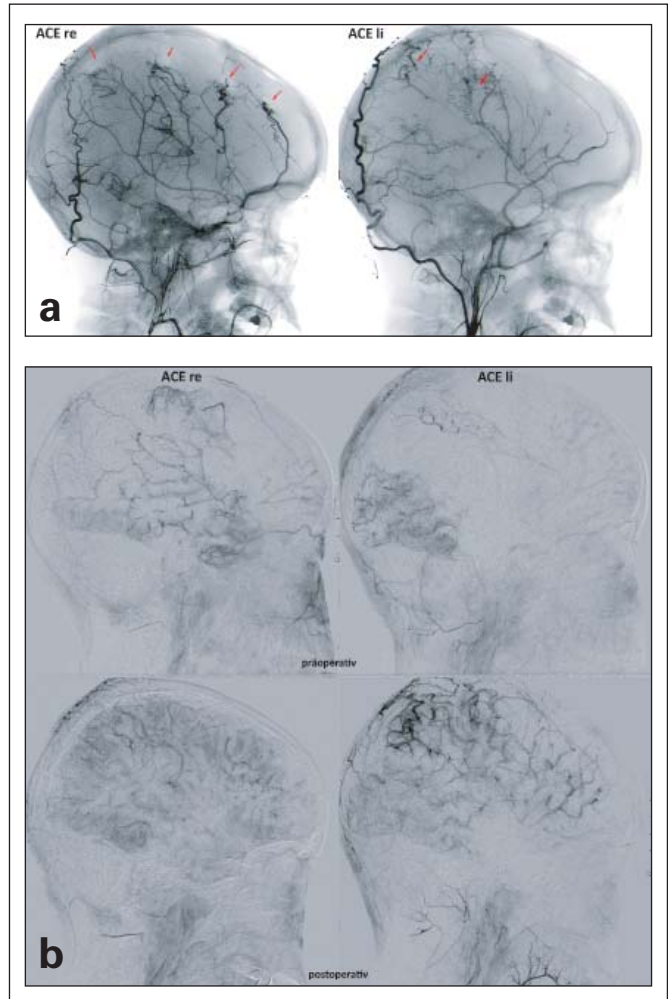


**Abbildung 3:** Kontrollangiographie 1 Jahr postoperativ (A. carotis externa bds. lateral): (a) Ausbildung von extra-intrakraniellen Anastomosen im Bereich der Bohrlöcher (Pfeile). Deutliche Kaliberzunahme der beteiligten Externa-Äste gegenüber präoperativ. (b) Der Vergleich der prä- und postoperativen Parenchymphasen zeigt bds. eine signifikant verbesserte Vaskularisation des Hirnparenchyms.

den. Rechts frontal kam es nach Eröffnung der Arachnoidea und dem damit verbundenen Liquorverlust zu einem Rucksinken des Kortex, weswegen auch diese beiden Bohrlöcher nicht verwertbar waren. In Summe blieben auf jeder Seite die 3 dorsalen Bohrlöcher zur weiteren Verwendung. Nach Positionierung der Periostläppchen musste beim Reponieren des Weichteillappens darauf geachtet werden, die Läppchen nicht wieder zu verschieben (Abb. 2).

## ■ Ergebnis

Der postoperative Verlauf gestaltete sich im Anschluss unkompliziert. Außer rezidivierender Cephalaea konnte bei den klinischen Kontrolluntersuchungen keine weitere Symptomatik erhoben werden. Bereits nach 4 Monaten zeigte sich in einer MRT eine Zunahme von leptomeningealen Kollateralfäßen, vor allem hochparietal beidseits im Sinne von Externa-/Interna-Bypässen. Rezente Ischämien traten nicht auf. Im Verlauf blieb die Patientin weiterhin klinisch unauffällig. Die nach einem Jahr ergänzte Angiographie (Abb. 3) bestätigte den Erfolg unserer operativen Maßnahme. Vor allem in der Parenchymphase kommt eine doch anschauliche Verbindung von extrakraniellen zu neu ausgebildeten intrakraniellen Ge-

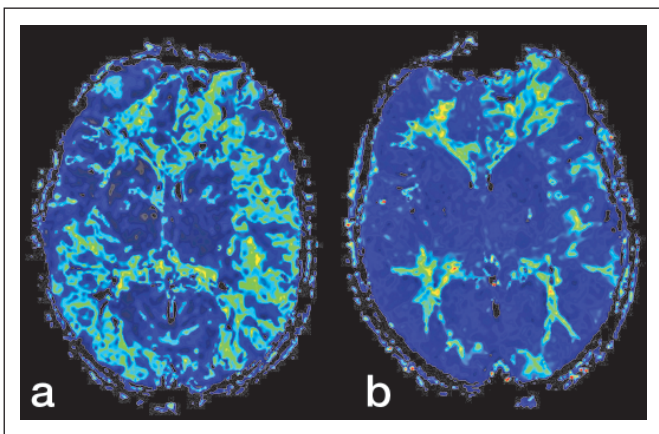


**Abbildung 4:** MR-Perfusion prä- und postoperativ (MTT-Maps): **(a)** Präoperativ verlängerte mittlere Transitzeit (MTT) in beiden Hemisphären kortikal betont. **(b)** Postoperative Normalisierung der MTT in nahezu allen Abschnitten des Gehirns.

fäßen verteilt über den gesamten Kortex zur Darstellung. Die MR-Perfusion zeigt postoperativ eine deutliche Verbesserung der Perfusionsparameter in nahezu allen Abschnitten des Gehirns (Abb. 4).

## ■ Diskussion

Die Moya-Moya-Erkrankung ist eine komplexe Gefäßerkrankung, welche schwere neurologische Defizite zur Folge hat bzw. zum Tod führt. Ziel der chirurgischen Therapie soll sein, die neurologischen Defizite infolge von ischämischen Insulten und späteren Blutungen möglichst zu minimieren. Unumstritten bleibt, dass das frühzeitige chirurgische Management die neurologischen Beeinträchtigungen deutlich beeinflusst und reduziert [15]. Bezugnehmend auf eine Publikation von Ng et al. [16] aus dem Jahr 2012, in der die Ansicht vertreten wird, dass eine indirekte Maßnahme erst als sekundäre Therapieoption zu betrachten sei, vertreten wir die Ansicht, dass gerade die „Multiple burr hole“-Variante ohne Tangieren der A. temporalis superficialis einen Zweiteingriff letztendlich erst möglich macht und sehr wohl als gute Wahl zu betrachten ist, sollte man sich grundsätzlich für eine indirekte Revaskularisierungsmethode entschieden haben. Zudem erscheint sie effektiv und auch sicher [17] bezüglich der Durchführung und kann außerdem als alleinige Maßnahme durchgeführt werden.

In unserem Fall konnte aufgrund der schlechten Kollateralenausbildung präoperativ schon im Voraus eine direkte Variante wegen der zarten Gefäße ausgeschlossen werden.

## ■ Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

## ■ Relevanz für die Praxis

Ob man sich letzten Endes für eine EDAS- oder auch EDAMS-Variante entscheidet, obliegt dem jeweiligen Operateur, aber selbst eine direkte Anastomose zwischen der STA und der A. cerebri media bleibt möglich. Zusätzlich besteht auch noch die Möglichkeit der Kombination von direkten und indirekten Methoden [18].

In unserem Fall spricht das Ergebnis für sich. Folgeoperationen bleiben möglich und werden wahrscheinlich auch nicht ausbleiben.

## Literatur:

1. Urbánek K, Farková H, Klaus E. Nishimoto-Takeuchi-Kudo disease: case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33: 671–3.
2. Zipfel GJ, Fox DJ Jr, Rivet DJ. Moyamoya disease in adults: the role of cerebral revascularization. *Skull Base* 2005; 15: 27–41.
3. Nagiub M, Allarakhia I. Pediatric moyamoya disease. *Am J Case Rep* 2013; 14: 134–8.
4. Im SH, Cho CB, Joo WI, et al. Prevalence and epidemiological features of moyamoya disease in Korea. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2012; 14: 75–8.
5. Yonekawa Y, Ogata N, Kaku Y, et al. Moyamoya disease in Europe, past and present status. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99 (Suppl 2): S58–S60.
6. Takeuchi K, Shimizu K. Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries. *No To Shinkei* 1957; 9: 37–43.
7. Chang SD, Steinberg GK. Surgical management of moyamoya disease. <http://www.moya-moya.com/journals/moyamoya.html> [gesehen 03/2015].
8. Wang KC, Phi JH, Lee JY, et al. Indirect revascularization surgery for moyamoya disease in children and its special considerations. *Korean J Pediatr* 2012; 55: 408–13.
9. Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, et al. A surgical treatment of “moyamoya” disease “encephalo-myo synangiosis”. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1977; 17: 29–37.
10. Suzuki R, Matsushima Y, Takada Y, et al. Changes in cerebral hemodynamics following encephalo-duro-arterio-synangiosis (EDAS) in young patients with moyamoya disease. *Surg Neurol* 1989; 31: 343–9.
11. Kinugasa K, Mandai S, Kamata I, et al. Surgical treatment of moyamoya disease: operative technique for encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis, its follow-up, clinical results, and angiograms. *Neurosurgery* 1993; 32: 527–31.
12. Sainte-Rose C, Oliveira R, Puget S, et al. Multiple burr hole surgery for the treatment of moyamoya disease in children. *J Neurosurg* 2006; 105 (Suppl 6): 437–43.
13. Ohtaki M, Ueda T, Morimoto S, et al. Intellectual functions and regional cerebral haemodynamics after extensive omental transplantation spread over both frontal lobes in childhood moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140: 1043–53.
14. Touho H, Karasawa J, Ohnishi H. Cerebral revascularization using gracilis muscle transplantation for childhood moyamoya disease. *Surg Neurol* 1995; 43: 191–7.
15. Smith JL. Understanding and treating moyamoya disease in children. *Neurosurg Focus* 2009; 26: E4.
16. Ng J, Thompson D, Lumley JP, et al. Surgical revascularisation for childhood moyamoya. *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 1041–8.
17. Kapu R, Symms NP, Cugati G, et al. Multiple burr hole surgery as a treatment modality for pediatric moyamoya disease. *J Pediatr Neurosci* 2010; 5: 115–20.
18. Matsushima T, Inoue T, Ikezaki K, et al. Multiple combined indirect procedure for the surgical treatment of children with moyamoya disease. A comparison with single indirect anastomosis and direct anastomosis. *Neurosurg Focus* 1998; 5: e4.

## Dr. Catharina Häusler

Geboren 1977. 1997–2004 Medizinstudium in Wien, Ausbildung zur Allgemeinmedizinerin im Rahmen der Turnustätigkeit im LKH Gmunden. Seit November 2012 Ausbildungsassistentin für Neurochirurgie in der LNK Wagner-Jauregg in Linz.



# Diätetische Lebensmittel im Frühstadium der Alzheimer-Demenz

M. Rainer<sup>1</sup>, H. A. M. Mucke<sup>2</sup>

**Kurzfassung:** Angesichts der gehäuften Fehlschlüsse in der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln, die mechanistische neue Therapieansätze für die Alzheimer-Demenz verfolgen, tritt das Konzept der ernährungsseitigen Behandlung zunehmend in den Brennpunkt. Abseits der für Präventionszwecke breit beworbenen Nahrungsergänzungsmittel verdienen die „medical foods“, die therapeutischen Zwecken dienen und ihre Ansprüche nach etablierten wissenschaftlichen Kriterien belegen müssen, Aufmerksamkeit. In diesem Übersichtsartikel werden die für die Produkte Souvenaid®, Axona®, Acutil® und Cerefolin NAC® publizierten Daten besprochen. Als bemerkenswert sind die offensichtliche Notwendigkeit des möglichst frühen Therapiebeginns sowie die modulierende Rolle des Apolipoprotein-E-Genotyps zu erwähnen. Obgleich klinische Vergleichsstudien dieser speziellen Diätetika mit etablierten Arzneimittel-

ten noch fehlen und auch ein unmittelbarer Vergleich der Produkte untereinander derzeit nicht möglich ist, scheint ihre therapeutische Nutzung angesichts ihres unproblematischen Nebenwirkungsprofils durchaus Möglichkeiten für die früheste Phase der Alzheimer-Demenz zu eröffnen.

**Schlüsselwörter:** Alzheimer-Demenz, Medical Food, Membranlipide

**Abstract: Medical Foods in Early-Stage Alzheimer's Disease.** Drug candidates that pursue novel mechanistic approaches to the therapy of Alzheimer's disease have experienced a long series of clinical development failures, which draws increasing attention to the concept of dietetic intervention. Beyond the nutritional supplements that are broadly advertised to consumers for their alleged preventive effects, the class of medical foods, which are

strictly intended for therapeutic purposes and require their claims to be supported with scientific evidence according to established criteria, merit focused discussion. This review summarizes published data for the products Souvenaid®, Axona®, Acutil®, and Cerefolin NAC®, which illustrate the necessity of early intervention and a modulating effect of the apolipoprotein E genotype. Although clinical head-to-head comparison studies for these medical foods and classical Alzheimer drugs are lacking and currently available data do not allow a direct comparison among these medical foods, their therapeutic use in the earliest stages of Alzheimer's disease seems warranted, especially given their benign side effect profile. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (2): 76–81.**

**Key words:** Alzheimer's disease, dietary supplements, medical food, membrane lipids

## ■ Einleitung

Es ist eine seit Langem bekannte Tatsache, dass Patienten, die an einer Demenz vom Alzheimer-Typ leiden, tendenziell einen quantitativ und qualitativ schlechteren Ernährungszustand aufweisen als nicht demente Kontrollgruppen gleichen Alters [1]. In den frühesten Stadien korreliert dies mit dem Fortschreiten der Erkrankung [2]. Mehrere in den letzten Jahren publizierte Untersuchungen haben jedoch darüber hinaus Hinweise ergeben, dass unabhängig von kalorischen und Proteinmangelzuständen auch eine reduzierte Plasmakonzentration bestimmter Mikronährstoffe mit der Alzheimer-Erkrankung einhergeht. Eine jüngst publizierte Metaanalyse [3] konnte zeigen, dass dies für die Vitamine A, B<sub>12</sub>, C, E, D und für Folat in statistisch hochsignifikanter Weise der Fall ist. In der longitudinalen Vienna Transdanube Aging Study (VITA) erwies sich ein niedriger Folatblutspiegel als eindeutiger Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Alzheimer-Demenz [4].

Dies betrifft auch die hepatische Biosynthese ungesättigter Fettsäuren und deren Vorläufersubstanzen. Alzheimer-Patienten weisen erniedrigte Konzentrationen von Phosphatidylethanolamin und Docosahexaensäure („docosahexaenoic acid“ [DHA]) in Gehirn, Leber und Plasma auf, was mit dem Ab-

bau der Kognition korreliert und einen erhöhten diätetischen Bedarf bedingen könnte. Ähnliches scheint auf die DHA-Vorstufe Eicosapentaensäure („eicosapentaenoic acid“ [EPA]) zuzutreffen [5, 6]. In der Zusammenschau ergibt sich eine – wenn auch nicht immer deutliche – Korrelation zwischen dem Krankheitsbild und dem Plasmaspiegel von ungesättigten Omega-3-Fettsäuren, die für den Aufbau synaptischer Strukturen benötigt werden, sowie bestimmten Vitaminen.

Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln verwenden diese und ähnlich gelagerte Erkenntnisse in großem Umfang als Verkaufsargumente für ihre Produkte, die zur Prävention von Demenz dienen sollen. Solche für Gesunde gedachten und ohne standardisierte Prüfung der behaupteten Wirksamkeit verkaufsfähigen „nutritional supplements“ müssen im Wesentlichen nur hygienische Standards einhalten und dürfen nur allgemein als sicher betrachtete Substanzen („generally recognized as safe“ [GRAS]) enthalten sowie maximale Tagesdosen kritischer Komponenten nicht überschreiten. Im Gegensatz dazu stehen die so genannten „diätetischen Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke – bilanzierte Diäten“, die international als „medical foods“ bezeichnet und unter ärztlicher Kontrolle zur ergänzenden Behandlung einer bestehenden konkreten Erkrankung verabreicht werden. Sie unterliegen zwar nicht denselben rigorosen Zulassungsmechanismen wie Arzneimittel, müssen aber auf gesicherte klinische Erkenntnisse nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft verweisen können. Die nur vorübergehende Wirksamkeit (bei durchaus substanziellen Nebenwirkungen) der zur Therapie der Alzheimer-Erkrankung zugelassenen Medikamente, die außerdem über keine Zulassung zur Behandlung des „mild cognitive impairment“ aufweisen, hat die Aufmerksamkeit verstärkt auf diese „medical foods“ gelenkt.

Eingelangt am 4. November 2014; angenommen nach Revision am 9. Jänner 2015  
Aus dem <sup>1</sup>Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, Wien; der <sup>2</sup>H. M. Pharma Consultancy, Wien

**Korrespondenzadresse:** Doz. Dr. Michael Rainer, Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: michael.rainer@wienkav.at

**Tabelle 1:** Zusammenschau der klinischen Studienlage der besprochenen „medical foods“.

| Produkt        | Publizierte Studien                                                                                  | Patientenzahl und Behandlungszeit                         | Anmerkungen                                                                                                                |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acutil®        | The role of omega-3 fatty acids in patients with mild cognitive impairment by means of the phototest | n = 30<br>6 Monate                                        | Offene Pilotstudie an Patienten mit „mild cognitive impairment“ [16]<br>Unüblicher kognitiver Test                         |
| Axona®         | Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease (NCT00142805)           | n = 152<br>90 Tage                                        | Phase-II-Doppelblindstudie [11]<br>Hintergrundtherapie mit zugelassenen Alzheimer-Präparaten erlaubt                       |
| Cerefolin NAC® | Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease                  | n = 14<br>12 Monate                                       | Offene, unkontrollierte Pilotstudie [14]                                                                                   |
| Souvenaid®     | SOUVENIR-I                                                                                           | n = 225<br>12 Wochen mit 12-wöchiger Verlängerung         | Randomisierte Doppelblindstudie an nicht vorbehandelten Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz [18–20]                    |
|                | SOUVENIR-II (NTR1975)                                                                                | n = 259<br>24 Wochen mit 24-wöchiger offener Verlängerung | Randomisierte Doppelblindstudie an nicht vorbehandelten Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz [21–23]                    |
|                | S-CONNECT (NTR1683)                                                                                  | n = 527<br>24 Wochen                                      | Randomisierte Doppelblindstudie an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz und Hintergrundtherapie [24] |

## Vier unterschiedliche diätetische Ansätze

Derzeit sind 4 derartige Produkte in Europa und/oder den USA erhältlich (die beiden zuletzt genannten auch in Apotheken des deutschen Sprachraumes):

1. Axona® (Triglycerid der Caprylsäure; wird zum Ketokörper Beta-Hydroxybutyrat metabolisiert) stellt eine zu Glukose alternative Energiequelle bei mitochondrialen Schäden dar [7].
2. Cerefolin NAC® (N-Acetylcystein, Folat, Vitamin B<sub>12</sub>) richtet sich vor allem auf den Neuroinflammationsmarker und vaskuläre Risikofaktoren der Hyperhomocysteinämie [8].
3. Acutil® (DHA, EPA, Ginkgo-Extrakt, Phosphatidylserin, Folat, Vitamin E und B<sub>12</sub>) hat allgemeine zerebrale und kardielle Membranintegrität als Schwerpunkt [9].
4. Souvenaid® (Uridin-5-Monophosphat, Phospholipide, Cholin, ungesättigte Omega-3-Fettsäuren, Vitamine, Selen) zielt v. a. auf die Bereitstellung der Synthesestufen für Zellmembran-Phosphatide in synaptischen Membranen ab [10].

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Studienlage.

## Axona® (AC-1202)

Dieses seit 2009 vermarktete trinkbare Produkt kann auf eine publizierte Phase-II-Doppelblindstudie [11] verweisen, in deren Verlauf 152 Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz 90 Tage lang zu ihrer jeweiligen normalen Ernährung Axona® (n = 86) oder Placebo (n = 66) konsumierten; die jeweilige Einstellung auf Alzheimer-Medikationen wurde unverändert beibehalten. Die Compliance war erstaunlich niedrig: Von den 77 Patienten, die Axona® erhielten und die Studie beendeten, nahmen nur 46 mindestens 80 % der vorgesehenen Gesamtdosis ein; von den 63 Per-Protokoll-Patienten, die Placebo erhielten, waren es 50 %.

Auf der Basis der in die Studiengruppen randomisierten Population ergab sich weder bei Studienende noch bei Halbzeit der Verabreichung nach 45 Tagen ein klinisch signifikanter Unterschied in den beiden kognitiven Primärparametern ADAS-Cog („Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale“) und CGIC („Clinical Global Impression of Change“). In der Per-Protokoll-Population (n = 91) war nach 45 Tagen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Abweichung von den Basiswerten im ADAS-Cog-Score (p = 0,032) nachzuweisen; diese Signifikanz war aber nach 90 Tagen nicht mehr gegeben (Abb. 1). Dieser Befund blieb auch erhalten, wenn nur jene Patienten mit Dosis-Compliance betrachtet wurden (ADAS-Cog-Differenz nach 45 Tagen: 2,6 Punkte; p = 0,022). Bei Studienende (Tag 90) gab es keine signifikante Korrelation zwischen eingenommener Dosis und Veränderung des ADAS-Cog- oder CGIC-Scores.

Dieses Bild ändert sich jedoch deutlich, wenn die Teilnehmer nach ihrem Apolipoprotein-E-Genotyp getrennt ausgewertet werden: Patienten ohne das Apolipoprotein-E4- (ApoE4-) Allel in der Per-Protokoll-Population (n = 37 Genotypisierte für Placebo und Verum) hatten nach 45 Tagen unter Axona®-Therapie um 5,7 Punkte bessere ADAS-Cog-Abweichungen vom Ausgangswert (p = 0,003) und um 4,4 Punkte bessere Werte nach 90 Tagen (p = 0,014) als die Kontrollgruppe. In der ApoE4-negativen Gruppe mit Dosis-Compliance (n = 38) beliefen sich diese Werte auf 6,3 Punkte nach 45 Tagen (p = 0,001) und 5,3 Punkte bei Studienende (n = 35; p = 0,006). In der ApoE4-positiven Gruppe fanden sich dagegen zu keinem Zeitpunkt Verbesserungen gegenüber Placebo. Man kann hier also von einer den Therapieeffekt eindeutig vermindernenden Wirkung des ApoE4-Allels ausgehen.

## Cerefolin NAC®

Dieses Präparat stützt sich in erster Linie auf klinische Forschungen, die bei Personen mit kognitiven Defiziten oder Alz-

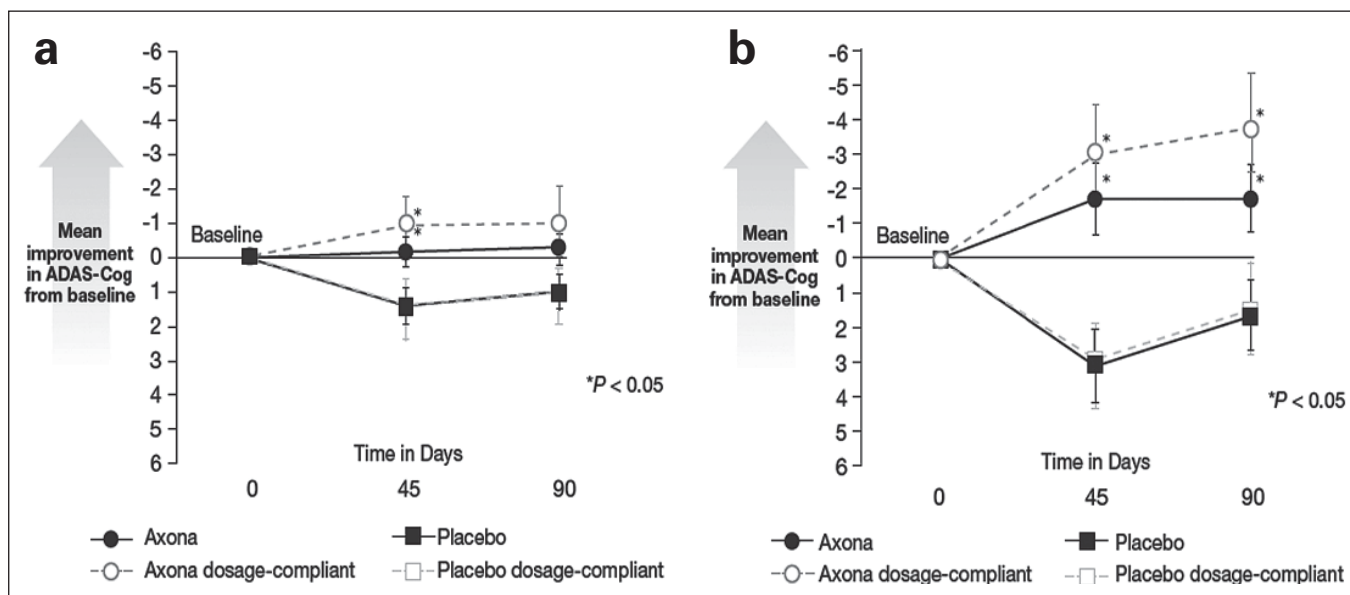


**Abbildung 1:** Verlauf des ADAS-Cog-Scores unter Axona® und Placebo in der gesamten klinischen Studienpopulation (a) und bei ApoE4-negativen Patienten (b). Mod. nach [11]. Open-Access-Lizenz CC BY 2.0

heimer-Erkrankung eine gewisse Wirksamkeit einer kombinierten oralen Gabe von N-Acetylcystein, Folat und Vitamin B<sub>12</sub> bzw. deren metabolischen Vorläufern gezeigt haben [12, 13]. Eine offene, unkontrollierte Studie einer Formulierung, die neben den Cerefolin-NAC®-Inhaltsstoffen Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub> und N-Acetylcystein auch Vitamin E, S-Adenosylmethionin und Acetylcarnitin enthielt, zeigte in 14 frühen Alzheimer-Patienten nach einem Jahr Therapie mäßige Verbesserungen in der „Dementia Rating Scale“ und dem Uhrtest; die Pflegepersonen berichteten Verbesserungen im Neuropsychiatric Inventory und eine Stabilisierung der Fähigkeiten zu Alltagsaktivitäten gemäß „Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale“ [14]. Jedoch fehlt bisher publizierte Evidenz, die mit dem eigentlichen Präparat und mittels doppelblinder, randomisierter klinischer Studien gewonnen wurde.

In diesem Zusammenhang sind die Resultate der VITACOG- („Vitamins In Cognitive Impairment“-) Studie erwähnenswert, die gezeigt hat, dass ältere Personen mit „mild cognitive impairment“ unter hochdosierten Gaben von Folat, Vitamin B<sub>12</sub> und B<sub>6</sub> nach 24 Monaten nur dann ausgeprägt weniger zerebrale Atrophie zeigten, wenn ihre ursprünglichen Plasma-Homocysteinkonzentrationen im obersten Quartil der Spannweite der Patienten lagen [15]. Es mag also entweder nur diese Hochrisikogruppe von der Behandlung profitieren oder es könnte eine besonders starke Senkung des Homocysteinspiegels erforderlich sein.

## ■ Acutil®

Der Fokus dieses in Form von Kapseln vermarkteten Präparates liegt auf ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (in erster Linie DHA) und gibt sich damit eindeutig die Erhaltung der Integrität neuronaler Membranen als Ziel. Aufgrund der Zugabe von Gingko-Extrakten ist auch von einem gewissen Beitrag der bekannten antioxidativen, neurotrophen und vaskulären Effekte der darin enthaltenen Bilobalide auszugehen.

Eine Pilotstudie verglich 2 Gruppen mit jeweils 15 Personen mit „mild cognitive impairment“ (mittleres Alter: 72,5 Jahre), von denen eine Acutil® einnahm. Die kognitive Leistung wurde mit dem so genannten Phototest – einem Schnelltest, der Begriffsbenennung, Gedächtnis und Wortfindung erfasst – geprüft. Nach 3 Monaten zeigte sich ein positiver Trend, der bei Studienende nach 6 Monaten signifikant war (n = 13 + 13; p = 0,003) [16]. Die Ergebnisse der „Memory Improvement with DHA Study“ (MIDAS [17]), die 485 Personen mit einem MMSE- („Mini-Mental State Examination“-) Score > 26 und einem „Wechsler Memory Scale III Baseline Score“ ≥ 1 Standardabweichung unterhalb jüngerer Erwachsener über 24 Wochen hinweg unter Verwendung des „CANTAB Paired Associate Learning Tests“ untersucht hatte, lassen sich in gleicher Richtung interpretieren. Angesichts der zwar umfangreichen, aber auch teilweise widersprüchlichen Datenlage zu den Auswirkungen ausschließlicher DHA-Supplementation in verschiedenen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung sind aber auch hier größer angelegte Doppelblindstudien mit dem eigentlichen Präparat erforderlich.

## ■ Souvenaid®

Dieses in Form eines täglich einzunehmenden Fertiggetränkes angebotene Produkt, das auf der Rezeptur Fortasyn Connect® beruht, verfügt über die bei Weitem beste und umfangreichste publizierte Evidenz.

## Klinische Studien

Die randomisierten Pilotstudien SOUVENIR-I und -II untersuchten insgesamt 484 bisher nicht vorbehandelte Patienten mit Alzheimer-Erkrankung im Frühstadium (MMSE-Score: 20–26) über eine Therapiedauer von 3 bzw. 6 Monaten. Die 12-wöchige, an 225 Patienten in Europa und den USA durchgeführte SOUVENIR-I-Grundphase hatte Verbesserungen im „Wechsler Memory Scale Score“ im Vergleich zu Placebo gezeigt (p = 0,02), nicht jedoch im ADAS-Cog-Score [18]. Nach dem Abschluss einer daran anschließenden 12-wöchigen, doppelt verblindeten Verlängerungsstudie, an der

ca. 85 % der in SOUVENIR-I eingeschlossenen Probanden teilnahmen, wurden die nunmehr 24 Wochen therapierten Patienten nach ihrer kognitiven Basis-Performance getrennt ausgewertet: Hierbei zeigte sich ein gerade noch signifikanter Behandlungserfolg im ADAS-Cog-Score ( $p = 0,046$ ) bei Studienteilnehmern mit Anfangsscores von 25 und darüber in Korrelation mit der eingenommenen Gesamtdosis [19]. Ein näher an der Normalität liegender Ausgangswert des Body-Mass-Index war ebenfalls ein modulierender Faktor hinsichtlich des Therapieerfolges. Souvenaid® bewirkte zudem eine – allerdings nicht statistisch signifikante – Gewichtszunahme [20].

Die im Vorhinein auf 24 Wochen angelegte SOUVENIR-II-Studie an 259 europäischen Patienten [21] zeigte zu Therapieende unter Souvenaid® einen signifikant verbesserten Z-Score in der neuropsychiatrischen Testbatterie ( $p = 0,023$ ; Abb. 2). Unter der Therapie hatten sich 40 % der Patienten diesbezüglich verbessert, 19 % verschlechtert und 41 % waren stabil geblieben. In der Kontrollgruppe lauteten die entsprechenden Anteile 24 %, 34 % und 42 %. Ebenso zeigten sich Verbesserungen im elektroenzephalographischen Delta-Band, das als Indikator der synaptischen Konnektivität gilt. Eine Sekundärauswertung der EEG-Daten von 179 Studienteilnehmern, basierend auf einer explorativen Netzwerkanalyse [22], zeigte bei den mit Souvenaid® behandelten Patienten eine Verbesserung. Diese zeigte sich vor allem im Beta-Band-Parameter, interpretierbar als größere Nähe zu einer normalen neuronalen Organisation und geordneten synaptischen Funktionen. Auch in einer 24-wöchigen offenen Verlängerungsstudie [23] erwies sich Souvenaid® hinsichtlich des Z-Scores als kognitiv wirksam, sicher und – mit einer Therapieadhärenz von > 96 % über insgesamt 48 Wochen – auch als sehr gut verträglich.

Das europäische LipiDiDiet-Konsortium, an dem auch der Hersteller von Souvenaid® beteiligt ist, führt derzeit mit Förderung der Europäischen Union eine auf 2 Jahre angelegte Studie an Personen mit „mild cognitive impairment“ aufgrund präklinischer bzw. prodromaler Alzheimer-Erkrankung durch, die von der University of Eastern Finland koordiniert wird und deren Ergebnisse 2015 berichtet werden sollen.

Als Zusatztherapie für bereits in medikamentöser Behandlung stehende Patienten scheint Souvenaid® jedoch keine Vorteile zu bringen. Eine 24-wöchige Studie (S-CONNECT) mit 527 Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Erkrankung (MMSE-Score: 14–24, Mittelwert: 19,4), die stabil auf Acetylcholinesterase-Inhibitoren eingestellt waren, ergab trotz der erwarteten Änderungen der einschlägigen nutritionellen Biomarker keine Verbesserungen im ADAS-Cog-Score (Unterschied zu Placebo:  $0,37 \pm 0,57$  Punkte;  $p = 0,513$ ) [24].

### Erkenntnisse aus spezifischen Tiermodellen

Parallel zu diesen klinischen Ergebnissen wurden mit der Souvenaid® zugrunde liegenden diätetischen Rezeptur Fortasyn Connect® in Alzheimer-spezifischen Tiermodellen ergänzende Daten generiert. Dies scheint besonders erwähnenswert, da für die anderen Produkte keine derartigen Arbeiten publiziert sind, obwohl zu einzelnen ihrer Komponenten teilweise umfangreiche Literatur vorliegt.

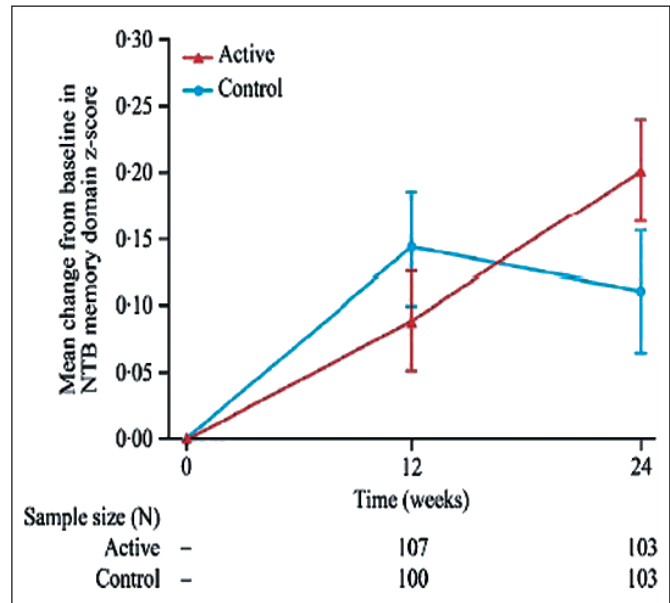


**Abbildung 2:** Verlauf des Z-Scores der neuropsychiatrischen Testbatterie unter Souvenaid® und Placebo in der SOUVENIR-II-Studie. Nachdruck aus [21], © 2012, mit Genehmigung der IOS Press.

Eine Arbeitsgruppe an der Universität Nijmegen verfütterte eine mit Fortasyn Connect® angereicherte Standardnahrung 10 Monate lang an junge Mäuse, die entweder das ApoE4-Risikoallel trugen oder gar kein Apolipoprotein E exprimierten (ApoE-Knockouts) und somit einem erhöhten genetischen Arteriosklerose-Risiko ausgesetzt waren oder aber den korrespondierenden Wildtyp repräsentierten. Fortasyn Connect® steigerte das räumliche Lernvermögen und Gedächtnis im „Morris Water Maze Paradigma“ auch bei den diesbezüglich beeinträchtigten ApoE4-Mäusen im Vergleich zum Standardfutter nicht und hatte auch keinen Einfluss auf die Neurogenese und Bildung von Synapsen. Wohl aber erhöhte es in ApoE-Knockout- und Wildtyp-Mäusen die regionale Durchblutung in der Nähe der zerebralen Arterien und reduzierte bei allen 3 Genotypen die Glutamatkonzentration im Hippocampus, was auf eine verringerte exzitatorische Belastung hindeutet. Im Open-Field-Test wurde zudem eine anxiolytische Wirkung beobachtet [25].

Im Paradigma der intrazerebroventrikulär mit Beta-Amyloid (1–42) infundierten Ratte, das als Modell für die durch Amyloid-Plaques hervorgerufene Membranschädigung gilt, zeigte sich nach 5-wöchiger Vorbehandlung und 10-wöchiger Nachbehandlung mit Fortasyn Connect® eine weitgehende Normalisierung der Lipid-Membranmarker und cholinergen Marker (Phosphatidylcholin, Cholinacetyltransferase und vesikulärer Acetylcholintransporter) im Vergleich zu mit Standardnahrung gefütterten Kontrolltieren. Auch das nach der Amyloidinfusion reduzierte Explorationsverhalten normalisierte sich, was wiederum als Anxiolyse interpretiert werden kann [26]. Ganz ähnliche vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich der cholinergen und synaptischen Membranmarker zeigten sich nach 4–6-wöchiger Behandlung von gealterten Ratten [27].

Junge transgene Mäuse, die die „schwedische“ Mutation des Beta-Amyloid-Vorläuferproteins sowie ein mutiertes Presenilin überexprimieren und bereits im Alter von 4–5 Monaten zerebrale Amyloid-Plaques entwickeln, reduzierten unter Füt-

terung mit Fortasyn Connect® sowohl ihre Amyloidlast im Hippocampus und Neokortex als auch die neokortikale (nicht aber die hippocampale) Neurodegeneration [28]. Die kognitive Leistung im normalen und reversen „Morris Water Maze Paradigma“ wurde auch in diesem Modell nicht verbessert [29], allerdings ergaben sich Hinweise, dass Fortasyn Connect® bei gealterten Mäusen dieses transgenen Stammes die Lernstrategie veränderte und zumindest einige Aspekte der Gedächtnisleistung positiv beeinflusste [30].

## Diskussion

Die jüngst publizierten Ergebnisse kontrollierter und doppelblinder klinischer Studien, die in einem Fall für die Triglyceride der Caprylsäure, in weit größerem Ausmaß aber für die Rezeptur Fortasyn Connect® vorliegen, eröffnen für die Therapie des Frühstadiums der Alzheimer-Demenz Perspektiven, die über die seit vielen Jahren für Nahrungsergänzungsmittel erhobenen Ansprüche substanziell hinausgehen. Tabelle 1 fasst die bisher verfügbaren klinischen Daten zusammen.

Das mit der Verabreichung von Caprylatglyceriden verfolgte Konzept, eine metabolische Hydroxybutyrat-Vorstufe anzubieten, die im Falle eines regional kompromittierten zerebralen Glukoseangebots (wie es bei der Alzheimer-Erkrankung schon im Frühstadium vorliegt) als alternative Energiequelle dienen kann, ist zweifellos attraktiv. Auch 3 $\beta$ -Hydroxybutyrat selbst (mehr noch dessen besser gehirngängige Methylester) kann diese Funktion erfüllen und hat im Tierversuch markante metabolische und kognitive Verbesserungen gezeigt. Die klinische Datenlage ist derzeit allerdings beschränkt und zeigte in der einzigen publizierten Studie nur bei solchen Patienten, die keine ApoE4-Allelträger waren, kognitive Wirksamkeit > 45 Tage. Für das auf DHA, EPA und Gingko-Extrakt beruhende Produkt sind ebenfalls Daten aus doppelblinden Studien erforderlich; eine eventuelle Abhängigkeit der Wirksamkeit vom ApoE4-Genotyp wurde noch nicht untersucht.

Das auf Uridin-5-Monophosphat, Membranlipid-Vorstufen und Vitaminen beruhende Präparat stützt sich zu einem erheblichen Teil auf die Verbesserung der zerebralen Synthese von Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamine durch den „Kennedy pathway“ [31]. Es verfügt über eine breite klinische Datenunterstützung, wobei das Design der Studien in vieler Hinsicht sogar an die für eine Arzneimittelzulassung erforderlichen Kriterien angenähert wurde. Die kognitive Wirkungslosigkeit bei Patienten mit etwas fortgeschrittenem Krankheitsbild, die bereits Acetylcholinesterase-Inhibitoren erhalten, bei gleichzeitiger Wirksamkeit in noch nicht derartig behandelten Patienten im Frühstadium der Alzheimer-Erkrankung ist bemerkenswert und wirft ein Schlaglicht auf den erforderlichen frühen Beginn der diätetischen Behandlung. Man darf daher den bald zu erwartenden Ergebnissen der LipiDiDie-Studie, die spezifisch Personen mit „mild cognitive impairment“ einbezogen hat, mit einiger Erwartung entgegensehen.

## Interessenkonflikt

Die Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte.

## Relevanz für die Praxis

Die Zusammenschau der hier besprochenen Studien zeigt, dass gezielte spezialdiätetische Interventionen in den frühesten Phasen der Alzheimer-Demenz, die den Einsatz von Cholinesterase-Inhibitoren oder NMDA-Kanalblockern noch nicht erfordern bzw. für die diese nicht indiziert sind, die Kognition bei Vorliegen bestimmter Bedingungen (z. B. Abwesenheit des ApoE4-Allels, erhöhtes Plasma-Homocystein) positiv beeinflussen können; dies umso mehr, als die Nebenwirkungsprofile unproblematisch sind. Da derartige „medical foods“ nicht kassenfrei sind, fallen dadurch allerdings Kosten für die Patienten an. Selbstverständlich wären weitere klinische Studien, insbesondere solche, die von ihren Endpunkten her einen direkten Vergleich der diätetischen Produkte untereinander und – wenigstens in beschränktem Umfang – mit konventionellen für die Therapie der Alzheimer-Demenz zugelassenen Arzneimitteln ermöglichen, sehr zu begrüßen.

## Literatur:

1. Saragat B, Buffa R, Mereu E, et al. Nutritional and psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 231–6.
2. Ousset PJ, Nourhashemi F, Reynish E, et al. Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 66–71.
3. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 485–502.
4. Hinterberger M, Zehetmayer S, Jungwirth S, et al. High cortisol and low folate are the only routine blood tests predicting probable Alzheimer's disease after age 75 – results of the Vienna Transdanube Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 648–51.
5. Astarita G, Jung KM, Berchtold NC, et al. Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2010; 5: e12538.
6. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000; 35: 1305–12.
7. Sharma A, Bemis M, Desilets AR. Role of medium chain triglycerides (Axona®) in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2014; 29: 409–14.
8. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9523–8.
9. Yurko-Mauro K. Cognitive and cardiovascular benefits of docosahexaenoic acid in aging and cognitive decline. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7: 190–6.
10. Kamphuis PJ, Wurtman RJ. Nutrition and Alzheimer's disease: preclinical concepts. *Eur J Neurol* 2009; 16 (Suppl 1): 12–8.
11. Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, et al. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab (Lond)* 2009; 6: 31.
12. McCaddon A. Homocysteine and cognitive impairment; a case series in a general practice setting. *Nutr J* 2006; 5: 6.
13. McCaddon A, Hudson PR. L-methylfolate, methylcobalamin, and N-acetylcysteine in the treatment of Alzheimer's disease-related cognitive decline. *CNS Spectr* 2010; 15 (Suppl 1): 2–5.
14. Chan A, Paskavitz J, Remington R, et al. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: a 1-year, open-label pilot study with a 16-month caregiver extension. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2008; 23: 571–85.
15. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5: e12244.
16. Imbroda JR. The role of omega-3 fatty acids in patients with mild cognitive impairment by means of the photostest. *J Neurol Sci* 2013; 333 (Suppl 1): e610.
17. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 456–64.
18. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 1–10.
19. Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, et al. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease: results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 720–4.
20. Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, et al. Effect of a medical food on body mass index and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: secondary analyses from a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 672–6.
21. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 225–36.
22. de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of Souvenaid on functional brain network organisation in patients with

mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One* 2014; 9: e86558.

23. Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis* 2015; 44: 471–80.

24. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2013; 5: 59.

25. Jansen D, Zerbi V, Janssen CI, et al. Impact of a multi-nutrient diet on cognition, brain metabolism, hemodynamics, and plasticity in apoE4 carrier and apoE knockout mice. *Brain Struct Funct* 2014; 219: 1841–68.

26. de Wilde MC, Penke B, van der Beek EM, et al. Neuroprotective effects of a specific multi-nutrient intervention against Aβ42-induced toxicity in rats. *J Alzheimers Dis* 2011; 27: 327–39.

27. Cansev M, van Wijk N, Turkyilmaz M, et al. A specific multi-nutrient enriched diet enhances hippocampal cholinergic transmission in aged rats. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 344–51.

28. Broersen LM, Kuipers AA, Balvers M, et al. A specific multi-nutrient diet reduces Alzheimer-like pathology in young adult AβPPswe/PS1dE9 mice. *J Alzheimers Dis* 2013; 33: 177–90.

29. Jansen D, Zerbi V, Arnoldussen IA, et al. Effects of specific multi-nutrient enriched diets on cerebral metabolism, cognition and neuropathology in AβPPswe-PS1dE9 mice. *PLoS One* 2013; 8: e75393.

30. Wiesmann M, Jansen D, Zerbi V, et al. Improved spatial learning strategy and memory in aged Alzheimer AβPPswe/PS1dE9 mice on a multi-nutrient diet. *J Alzheimers Dis* 2013; 37: 233–45.

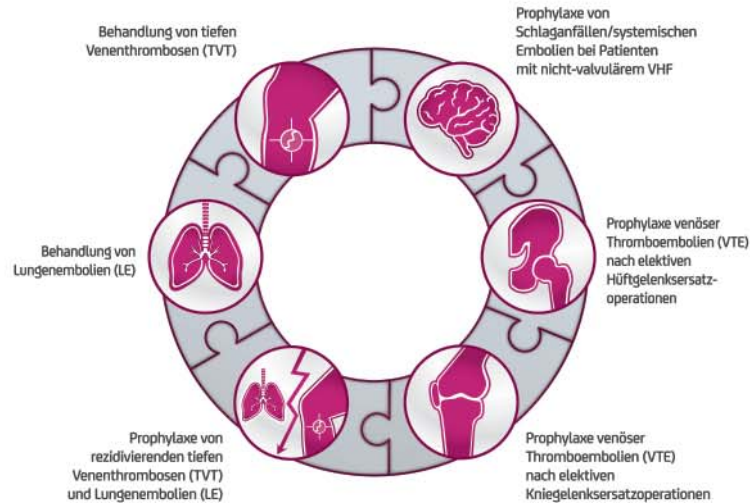
31. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization. *Brain Res Rev* 2006; 52: 389–97.

# Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer

Geboren 1956. 1975–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1985–1992 Psychiatrische, neurologische und interne Ausbildung. 1987–1997 Kuratorium für Psycho-soziale Dienste in Wien, 1992–1996 stations-führender Oberarzt an der VI. Psychiatrischen Abteilung, Krankenhaus Baumgartner Höhe. Seit 1996 stations-führender Oberarzt an der Psychiatrischen Abteilung im SMZ-Ost, Donauespital, sowie Gründung und Leitung der Memory-Clinic. Seit 1996 stations-führender 1. Oberarzt. 2007 Habilitation – Verleihung der Venia docendi für Psychiatrie an der Medizinischen Universität Graz und Leitung des Karl-Landsteiner-Instituts für Gedächtnis- und Alzheimerforschung im SMZ-Ost. 2013 Additivfach Diplom der ÖÄK für Geriatrie.



## Jetzt können noch mehr Patienten von ELIQUIS® profitieren



**ELIQUIS®:**  
Gut dokumentiertes  
Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil  
in allen Indikationen<sup>1\*</sup>

VHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern TVT = Tiefe Venenthrombose  
LE = Lungenembolie VTE = Venöse Thromboembolie

\* ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, angezeigt zur:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II).<sup>1</sup>
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.<sup>1</sup>
- Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.<sup>1</sup>

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Berichtssystem zu melden.

**Literaturangabe:** 1. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung.

**Freigabedatum:** April 2015 EUAPI759 ELI-016-15/1/17.02.2015 [www.eliquis.at](http://www.eliquis.at)

Bristol-Myers Squibb GmbH und Pfizer Corporation Austria Gesellschaft m.b.H., Wien

Fachkurzinformation siehe Seite 90

## ■ Initial Use of a Novel Noninvasive Vagus Nerve Stimulator for Cluster Headache Treatment

Nesbitt AD, et al. *Neurology* 2015; 84: 1–5.

### Abstract

**Objective:** To report our initial experience with a novel device, designed to provide portable, noninvasive, transcutaneous stimulation of the vagus nerve, both acutely and preventively, as a treatment for cluster headache.

**Methods:** Patients with cluster headache (11 chronic, 8 episodic), from 2 centers, including 7 who were refractory to drug treatment, had sufficient data available for analysis in this open-label observational cohort study. The device, known as the gammaCore®, was used acutely to treat individual attacks as well as to provide prevention. Patient-estimated efficacy data were collected by systematic inquiry during follow-up appointments up to a period of 52 weeks of continuous use.

**Results:** Fifteen patients reported an overall improvement in their condition, with 4 reporting no change, providing a mean overall estimated improvement of 48 %. Of all attacks treated, 47 % were aborted within an average of  $11 \pm 1$  minutes of commencing stimulation. Ten patients reduced their acute use of high-flow oxygen by 55 %, with 9 reducing triptan use by 48 %. Prophylactic use of the device resulted in a substantial reduction in estimated mean attack frequency from 4.5/24 hours to 2.6/24 hours ( $p = 0.0005$ ) posttreatment.

**Conclusion:** These data suggest that noninvasive vagus nerve stimulation may be practical and effective as an acute and preventive treatment in chronic cluster headache. Further evaluation of this treatment using randomized sham-controlled trials is thus warranted.

**Classification of Evidence:** This study provides Class IV evidence that for patients with cluster headache the transcutaneous stimulation of the vagus nerve aborts acute attacks and reduces the frequency of attacks.

Es handelt sich hier um eine Anwendungsbeobachtung einer transkutanen Vagusnervstimulation beim Clusterkopfschmerz [1]. Ein portables Gerät (gammaCore®) wurde zur Akuttherapie und Prophylaxe von Clusterattacken eingesetzt. Diese Therapie wurde 25 Patienten angeboten, die Daten von 19 Patienten konnten nach 52 Wochen ausgewertet werden. Es wurden 11 Patienten mit chronischem und 8 Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz in die Analyse eingeschlossen, wobei 7 als therapierefraktär galten. Die transkutane Vagusnervstimulation erfolgte durch die Patienten selbst am Hals über dem Karotispuls für 120 Sekunden, wobei zur Therapie der Attacken bis zu 3 sukzessive Behandlungen erfolgten, zur Prophylaxe meist je eine Behandlung vormittags und nachmittags.

Fünfzehn Patienten berichteten insgesamt eine Verbesserung, 4 Patienten keine wesentliche Veränderung. Von allen behandelten Attacken konnten 47 % nach  $11 \pm 1$  Minuten durchbrochen werden. Zehn Patienten reduzierten den Sauerstoffgebrauch um 55 % und 9 Patienten die Triptane um 48 %. Die prophylaktische Anwendung führte zu einer Reduktion der mittleren Attackenfrequenz von 4,5/Tag auf 2,6/Tag. Die Autoren schlussfolgern, dass die nichtinvasive Vagusnervstimulation eine praktikable Anwendung für die Akuttherapie und Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes sein könnte, wobei kontrollierte Studien notwendig sind.

### Kommentar und Relevanz für die Praxis

In dieser Anwendungsbeobachtung berichteten die Patienten im Durchschnitt eine 50%ige Verbesserung, wobei ein Patient eine transiente Schmerzzunahme erlebte. Die Nebenwirkungen wurden als gering beschrieben, manche Patienten gaben lokale Schmerzen am Hals an. Vom Hersteller werden Arteriosklerose im Bereich der A. carotis und Herzschrittmacher als Kontraindikationen genannt.

Am EHMTIC-Kongress in Kopenhagen im September 2014 wurde eine randomisierte kontrollierte Studie zu gammaCore® beim Clusterkopfschmerz vorgestellt, die ebenfalls positiv war. Die Publikation ist in Kürze zu erwarten. Es könnte sich um ein Therapieverfahren handeln, das die gängige Therapie des Clusterkopfschmerzes unterstützt.



## ■ Antiplatelet Treatment Compared with Anticoagulation Treatment for Cervical Artery Dissection (CADISS): A Randomised Trial

CADISS Trial Investigators. *Lancet Neurol* 2015; 14: 361–7.

### Abstract

**Background:** Extracranial carotid and vertebral artery dissection is an important cause of stroke, especially in young people. In some observational studies it has been associated with a high risk of recurrent stroke. Both antiplatelet drugs and anticoagulant drugs are used to reduce risk of stroke, but whether one treatment strategy is more effective than the other is unknown. We compared their efficacy in the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) with the additional aim of establishing the true risk of recurrent stroke.

**Methods:** We did this randomised trial at hospitals with specialized stroke or neurology services (39 in the UK and 7 in Australia). We included patients with extracranial carotid and vertebral dissection with onset of symptoms within the past 7 days. Patients were randomly assigned (1:1) by an

automated telephone randomisation service to receive antiplatelet drugs or anticoagulant drugs (specific treatment decided by the local clinician) for 3 months. Patients and clinicians were not masked to allocation, but investigators assessing endpoints were. The primary endpoint was ipsilateral stroke or death in the intention-to-treat population. The trial was registered with EUDract (2006-002827-18) and ISRN (CTN44555237).

**Findings:** We enrolled 250 participants (118 carotid, 132 vertebral). Mean time to randomisation was 3.65 days (SD 1.91). The major presenting symptoms were stroke or transient ischaemic attack ( $n = 224$ ) and local symptoms (headache, neck pain, or Horner's syndrome;  $n = 26$ ). 126 participants were assigned to antiplatelet treatment versus 124 to anticoagulant treatment. Overall, four (2 %) of 250 patients had stroke recurrence (all ipsilateral). Stroke or death occurred in three (2 %) of 126 patients versus one (1 %) of 124 (odds ratio [OR] 0.335; 95-% CI: 0.006–4.233;  $p = 0.63$ ). There were no deaths, but one major bleeding (subarachnoid haemorrhage) in the anticoagulant group. Central review of imaging failed to confirm dissection in 52 patients. Preplanned per-protocol analysis excluding these patients showed stroke or death in three (3 %) of 101 patients in the antiplatelet group versus one (1 %) of 96 patients in the anticoagulant group (OR 0.346; 95-% CI: 0.006–4.390;  $p = 0.66$ ).

**Interpretation:** We found no difference in efficacy of antiplatelet and anticoagulant drugs at preventing stroke and death in patients with symptomatic carotid and vertebral artery dissection, but stroke was rare in both groups and much rarer than reported in some observational studies. Diagnosis of dissection was not confirmed after review in many cases, suggesting that radiographic criteria are not always correctly applied in routine clinical practice.

In dieser randomisierten kontrollierten Studie [2] wurden Thrombozytenaggregationshemmer und orale Antikoagulation zur Prävention von Schlaganfällen nach Karotis- oder Vertebralisdissektion untersucht. In diese Multicenterstudie wurden 250 Patienten eingeschlossen, von denen 118 eine Karotis- und 132 eine Vertebralisdissektion hatten. Die Randomisierung in die Gruppe „Orale Antikoagulation“ (Warfarin) oder „Thrombozytenaggregationshemmer“ (ASS, Dipyridamol oder Clopidogrel alleine oder in Kombination) musste innerhalb von 7 Tagen erfolgen. Die häufigsten Erstsymptome waren Schlaganfall oder TIA ( $n = 224$ ) und lokale Symptome wie Kopf-/Nackenschmerz oder Horner-Syndrom ( $n = 26$ ). Patienten mit intrakraniellen Dissektionen wurden ausgeschlossen.

**Primäre Endpunkte:** Insgesamt hatten 4 von 250 Patienten (2 %) nach 3 Monaten einen erneuten Schlaganfall (alle ipsilateral zur Dissektion). Drei von 126 Patienten (2 %) in der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer und einer von 124 Patienten in der Gruppe der oralen Antikoagulation hatten

einen Schlaganfall; die Unterschiede waren nicht signifikant ( $p = 0,63$ ). Bei einem Patienten unter oraler Antikoagulation kam es zu einer Subarachnoidalblutung. Todesfälle gab es keine. Bei 52 Patienten konnte die Diagnose einer Dissektion nicht bestätigt werden. Ein Ausschluss dieser Fälle führte aber zu keiner Veränderung des Endergebnisses.

Die Autoren schlussfolgern, dass eine orale Antikoagulation und eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zur Prävention von Schlaganfall oder Tod gleich effektiv sind.

### Kommentar und Relevanz für die Praxis

In dieser Studie wurden hinsichtlich der primären Endpunkte Schlaganfall oder Tod nach 3 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. Gemäß dem publizierten Studienprotokoll aus 2007 handelt es sich um eine Machbarkeitsstudie [3]. Initial wurde für die geplante internationale Studie eine notwendige Patientenzahl von einigen Tausenden geschätzt. Die Powerkalkulation anhand des Studienergebnisses ergab eine Zahl von 10.000 Patienten, die eingeschlossen werden müssten, um mögliche Unterschiede aufzuzeigen, wobei so eine Studie schwer realisiert werden kann. In der vorliegenden Studie war das Schlaganfallrisiko in den ersten Monaten geringer als erwartet, 3 Monate sind jedoch ein kurzes Beobachtungsintervall. Kritisch ist weiters anzumerken, dass die Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer heterogen war, wobei z. T. eine doppelte Aggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel erfolgte. Auch finden sich keine Angaben zur Schwere der Schlaganfälle.

Die Studie zeigt, dass die Thrombozytenaggregation zur Prävention von zerebralen Ischämien nach zervikaler Gefäßdissektion ausreichend sein kann.

### Literatur:

1. Nesbitt AD, Marin JC, Tompkins E, et al. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 2015; 84: 1249–53.
2. CADISS Trial Investigators. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection

(CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 361–7.

3. Cervical Artery Dissection in Stroke Study Trial Investigators. Antiplatelet therapy vs anticoagulation in cervical artery dissection: rationale and design of the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS). *Int J Stroke* 2007; 2: 292–6.

### 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



## ■ Prophylactic Antidepressant Treatment of Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-Analysis

Udina M, et al. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: e1113–e1121.

### Abstract

**Objective:** To assess the utility of prophylactic administration of antidepressants in preventing a major depressive episode during antiviral treatment for chronic hepatitis C.

**Data Sources:** A computerized literature search was conducted in MEDLINE, PsycINFO, EMBASE, the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov to locate articles published in any language from the earliest available online year until October 2012, using the following phrase and Boolean logic algorithm: “hepatitis AND c AND (interferon-alpha OR peginterferon OR [pegylated AND interferon]) AND (depression OR mood) AND (prevention OR prophylactic OR prophylaxis OR antidepressant)”.

**Study Selection:** Double-blind, randomized, placebo-controlled trials using antidepressants prophylactically before starting antiviral therapy for chronic hepatitis C were included. At baseline, none of the patients in the trials presented depression (DSM-IV-TR criteria). Using key words and cross-referenced bibliographies, 144 studies were identified and examined in depth. 137 articles were rejected because inclusion criteria were not met. Finally, 7 studies were included.

**Data Extraction:** Data were extracted independently by 2 investigators. The primary outcome measure was the onset of a major depressive episode during the antiviral treatment. Depressive symptoms, other side effects, and sustained virologic response were also examined. A full review and meta-analysis were performed. Odds ratios (ORs), mean differences, and estimated numbers needed to treat (NNTs) with 95 % confidence intervals (CIs) were calculated.

**Results:** 591 patients were randomly assigned to antiviral treatment and another intervention: escitalopram ( $n = 197$ ), paroxetine ( $n = 42$ ), citalopram ( $n = 53$ ), or placebo ( $n = 299$ ). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), as a group, reduced the incidence of a major depressive episode during antiviral treatment (OR = 0.53; 95%-CI: 0.33–0.84). The NNT was 12 (95%-CI: 7.0–37.9). SSRIs reduced depressive symptoms at 24 weeks of treatment (mean difference –2.18; 95%-CI: –4.25 to –0.10). With regard to side effects, only dizziness was associated with administration of antidepressants (OR = 2.65; 95%-CI: 1.46–4.80). There were no differences in sustained virologic response (OR = 1.22; 95%-CI: 0.58–2.57).

**Conclusions:** Administration of SSRIs before starting antiviral treatment reduces the incidence of interferon-induced depression with a relatively moderate prophylactic impact and good tolerability.

**Ziel:** Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um den Nutzen der prophylaktischen Gabe von Antidepressiva zur Verhinderung einer depressiven Episode während der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C zu bewerten.

**Datenquellen:** Eine computergestützte Literaturrecherche in MEDLINE, PsycINFO, EMBASE, der Cochrane Library und in ClinicalTrials.gov wurde durchgeführt, um Artikel in allen Sprachen vom frühesten Jahr einer Online-Veröffentlichung bis Oktober 2012 zu finden. Gesucht wurde mit der folgenden Phrase und den Booleschen Operatoren: Hepatitis UND c UND (Interferon-alpha ODER Peginterferon ODER [pegyliert UND Interferon]) UND (Depression ODER Stimmung) UND (Prävention ODER prophylaktisch ODER Prophylaxe ODER Antidepressivum).

**Studienauswahl:** Doppelblinde, randomisierte und placebo-kontrollierten Studien mit Antidepressiva-Prophylaxe vor Beginn der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C wurden eingeschlossen. Zu Beginn der Studie hatte keiner der Patienten aus den ausgewählten Studien eine Depression (DSM-IV-TR-Kriterien). Unter Verwendung von Schlüsselwörtern und Querverweisen in Bibliographien wurden 144 Studien identifiziert und eingehend geprüft. 137 Artikel wurden ausgeschlossen, weil die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren. Schließlich wurden 7 Arbeiten in die Metaanalyse einbezogen.

**Datenextraktion:** Die Daten wurden unabhängig voneinander von 2 Forschern extrahiert. Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer depressiven Episode während der antiviralen Therapie. Depressive Symptome, andere Nebenwirkungen und anhaltende virologische Reaktion wurden ebenfalls untersucht. Ein vollständiger Review und eine Metaanalyse wurden durchgeführt. Odds-Ratios (ORs), mittlere Differenzen und „numbers needed to treat“ (NNTs) mit 95%-Konfidenzintervall (CI) wurden berechnet.

**Ergebnisse:** 591 Patienten wurden randomisiert einer antiviralen Therapie und einer anderen Intervention zugeordnet: Escitalopram ( $n = 197$ ), Paroxetin ( $n = 42$ ), Citalopram ( $n = 53$ ) oder Placebo ( $n = 299$ ). Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) – als eine Gruppe – reduzierten die Inzidenz einer depressiven Episode während der antiviralen Therapie (OR = 0,53; 95%-CI: 0,33–0,84). Die NNT betrug 12 (95%-CI: 7,0–37,9). SSRIs reduzierten depressive Symptome bei 24-wöchiger Behandlung (mittlere Differenz: –2,18; 95%-CI: –4,25 bis –0,10). Im Hinblick auf Nebenwirkungen war nur Schwindel mit der Verabreichung von Antidepressiva verbunden (OR = 2,65; 95%-CI: 1,46–4,80). Es gab keine Unterschiede in der anhaltenden virologischen Reaktion (OR = 1,22; 95%-CI: 0,58–2,57).

**Fazit:** Die Verabreichung von SSRIs vor Beginn der antiviralen Therapie verringert die Häufigkeit der Interferon-induzierten Depression mit relativ moderater prophylaktischer Wirkung und guter Verträglichkeit.

## Relevanz für die Praxis

Im Konsiliar-Liaison-Dienst wird immer wieder die Frage der prophylaktischen Antidepressiva-Therapie bei antiviraler Therapie der chronischen Hepatitis C aufgeworfen. Die vorliegende Metaanalyse zeigt einen moderaten, aber durchaus stabilen Effekt bei der Verhinderung einer Depression mit einer NNT von 12. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte in einer vorangegangenen Metaanalyse [1] feststellen, dass einer von 4 Patienten mit chronischer Hepatitis C beginnt, durch die Interferon- und Ribavirin-Behandlung eine depressive Episode zu entwickeln. Die Behandelnden sollten daher versuchen, mittels einer umfassenden Evaluierung der Patienten vor Beginn der antiviralen Therapie die Gefahr der Entwicklung einer Interferon-induzierten Depression zu identifizieren und die Patienten dann hinsichtlich einer Antidepressiva-Prophylaxe zu beraten.

## Literatur:

1. Udina M, Castellvi P, Moreno-España J, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 2012; 73: 1128–38.

## 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

Fachkurzinformation zum Beitrag auf den Seiten 89 und 90 sowie zum Inserat auf Seite 52

**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 zentral-venösen 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 Nierenfunktionsseinschränkung (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 Thrombolysse 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, Augeneinblutungen, 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.

# Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

## ■ A 3-Year Open-Label, Flexible-Dosing Study of Milnacipran for the Treatment of Fibromyalgia

Arnold LM, et al. *Clin J Pain* 2013; 29: 1021–8.

## ■ Efficacy of Long-Term Milnacipran Treatment in Patients Meeting Different Thresholds of Clinically Relevant Pain Relief: Subgroup Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Withdrawal Study

Mease PJ, et al. *J Pain Res* 2014; 7: 679–87.

### Einleitung

Fibromyalgie (FM) ist eine komplexe Schmerzerkrankung mit einer Prävalenz von rund 2–4 %. Neben der Schmerzsymptomatik leiden die Patienten häufig unter Symptomen wie Fatigue, Steifigkeit, Schlafstörung, depressive Verstimmung oder kognitive Beeinträchtigung. Aufgrund der Chronizität der FM und der sich daraus ergebenden Notwendigkeit einer langfristigen Therapie sind die Dauerhaftigkeit der Wirkung sowie die Sicherheit der Behandlung von größtem Interesse.

Die Wirksamkeit des SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) Milnacipran in der Behandlung der FM wurde in doppelblinden, randomisierten Studien über 12–15 Monate nachgewiesen [1–3]. Zur weiteren Evaluierung der Behandlungseffekte wurde eine Open-label-Studie [4] über 3 Jahre initiiert, in der Patienten aus vorangegangenen Studien nach einer Wash-out-Phase, einer Auftitrierung auf und nach einer Behandlung mit Milnacipran 100 mg täglich für 8 Wochen mit flexiblen Dosierungen (50–200 mg/d) weiterbehandelt wurden.

Um zu prüfen, ob die in der Open-label-Studie erzielten Verbesserungen auf die Medikation zurückzuführen sind, wurden die Studienteilnehmer der Arnold-Studie eingeladen, an einer anschließenden 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Absetzstudie teilzunehmen [5].

### Methoden

1227 Patienten wurden in die Arnold-Studie eingeschlossen. Primärer Parameter war die Sicherheit von Milnacipran in der Langzeittherapie. Weitere erhobene Parameter waren u. a. die Schmerzreduktion auf der VAS-Skala, der Gesamteindruck hinsichtlich Veränderungen (PGIC) sowie der Krankheitsstatus (PGDS) und die Lebensqualität (gemessen mit dem SF-36).

In der Mease-Studie wurden 336 Teilnehmer der Arnold-Studie – 150 Responder mit einer Schmerzreduktion von

> 50 % und 186 Nonresponder mit einer Schmerzreduktion von < 50 % – im Verhältnis 1:2 in eine Placebo- und eine Verum-Gruppe randomisiert. Nonresponder wurden in 2 Subgruppen unterteilt: Schmerzreduktion 30–50 % und Schmerzreduktion < 30 %. Die Wirksamkeitsendpunkte waren: Schmerzreduktion (VAS), Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised (FIQR), SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) und Beck Depression Inventory (BDI).

### Ergebnisse

In der Arnold-Studie berichteten 88,3 % der Patienten über unerwünschte Ereignisse, wovon allerdings 64,4 % nicht Milnacipran-assoziiert waren. Aufgrund von Nebenwirkungen gab es 20,9 % Studienabbrecher, hauptsächlich wegen Nausea (2,9 %), Hypertonie (1,7 %) und Schwitzen (1,5 %). Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 8,9 % der Studienteilnehmer auf. Es waren keine Todesfälle zu verzeichnen.

Bezüglich der Wirksamkeit waren deutliche Verbesserungen, die bis zum Ende der Studie anhielten, in allen Parametern zu beobachten. So kam es etwa im VAS zu einer mittleren Verbesserung um 17,6 Punkte. 70,3 % der Teilnehmer schätzten ihre FM als „stark“ oder „sehr stark“ verbessert ein.

Die Absetzstudie zeigte bei den Respondern mit einer Schmerzreduktion von > 50 % in der 3-Jahres-Studie eine hochsignifikante Verschlechterung der Symptome nach dem Absetzen von Milnacipran. Überraschenderweise war auch in der Subgruppe mit einer Schmerzreduktion zwischen 30 und 50 % während der 3-Jahres-Studie ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Schmerzsymptomatik zu beobachten, was den Schluss zulässt, dass auch diese Subgruppe von der Medikation mit Milnacipran profitiert hat. Lediglich bei Patienten, die auf Milnacipran mit einer Schmerzreduktion von < 30 % reagierten, war nach Absetzen von Milnacipran keine Verstärkung der Schmerzsymptomatik zu beobachten. Allerdings kam es auch bei diesen Patienten zu einer Verschlechterung im FIQR, im SF-36 PCS und im BDI.

### Conclusio

Die Arnold-Studie hat gezeigt, dass Milnacipran bei Patienten mit FM auch über einen Zeitraum von 3 Jahren sicher und effektiv ist und bei 70 % zu klinisch signifikanten Verbesserungen führt. Dass dieser Effekt auf Milnacipran zurückzuführen ist, zeigen die Ergebnisse der Mease-Studie. Dabei resultierte das Absetzen von Milnacipran bei Patienten mit initial gutem Therapieansprechen in deutlichen Verschlechterungen der Symptomatik. Aber auch Patienten mit nur geringer Schmerzreduktion (< 30 %) in der Langzeitstudie profitierten von der Medikation. Bei ihnen verschlechterten sich nach Absetzen von Milnacipran die Nicht-Schmerzkomponenten der FM, was die Wichtigkeit unterstreicht, die vielseitigen Symptome der FM zu identifizieren und einer Behandlung zuzuführen. ►



## Dual Action Against Depression

### Besonders geeignet für:



**Patienten mit Polypharmazie**



**Typ 2-Diabetiker**



**Onkologische Patienten**

### Mit Vorteilen hinsichtlich:



**Leber<sup>1,2</sup>**



**Schmerz<sup>3</sup>**



**Herz<sup>4</sup>**



**Gewicht<sup>5,6,7</sup>**



**Sexualität<sup>8</sup>**



**Sicherheit<sup>9,10</sup>**

**GRÜNE  
BOX**

**Keine  
CYP450-  
Interaktion**

# EINE SORGE WENIGER BEI POLYPHARMAZIE!

<sup>1</sup> 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. <sup>2</sup> S. Montgomery "Tolerability of Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants" CNS Spectr 2008; vol 13, no 7 (suppl 11): 27-33. <sup>3</sup> Zahlreiche Studien weisen auf schmerzlindernde Wirkung von Milnacipran hin. <sup>4</sup> A. Periclou et al. "Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants" J Clin Pharmacol 2010; 50: 422-433. <sup>5</sup> H. Toplak, H. Abrahamian, "Impact of Depression on Diabetes Mellitus" Obesity Facts 2009; 2: 211-215. <sup>6</sup> 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. <sup>7</sup> 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. <sup>8</sup> 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. <sup>9</sup> Austria Codex Fachinformation. <sup>10</sup> 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

**Literatur:**

1. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RH, et al. Durability of therapeutic response to milnacipran treatment for fibromyalgia. Results of a randomized, double-blind, monotherapy 6-month extension study. *Pain Med* 2010; 11: 180–94.
2. Ferrera R, Palmer R, Chen W, et al. Improvements in fibromyalgia symptoms are sustained for 1 year with milnacipran treatment: results

- from 2 double-blind, dose-controlled extension studies. *J Pain* 2009; 10 (Suppl 1): S60.
3. Branco JC, Cherin P, Montagne A, et al. Longterm therapeutic response to milnacipran treatment for fibromyalgia. A European 1-year extension study following a 3-month study. *J Rheumatol* 2011; 38: 1403–12.
4. Arnold LM, Palmer RH, Ma Y. A 3-year, open-label, flexible-dosing study of milnacipran for the treatment of fibromyalgia. *Clin J Pain* 2013; 29: 1021–8.

5. Mease PJ, Clauw DJ, Trugman JM, et al. Efficacy of long-term milnacipran treatment in patients meeting different thresholds of clinically relevant pain relief: subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study. *J Pain Res* 2014; 7: 679–87.

**Korrespondenzadresse:**

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 87

**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<sub>1D</sub>-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/JNeurolNeurochirPsychiatr](http://www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr)

**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.

## Rivaroxaban (Xarelto®): „Real-Life“-Daten bestätigen Sicherheitsprofil

*Auswertungen von Registern aus den USA und Deutschland zeigen Blutungsraten, die im Bereich der Zulassungsstudie ROCKET AF liegen [1–3].*

Vor sieben Jahren wurde mit Rivaroxaban (Xarelto®) das erste der so genannten direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) zugelassen, damals zur Thrombose-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Inzwischen verfügt Rivaroxaban über ein breites Indikationsspektrum, darunter Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Grundlage für diese Zulassung waren die Ergebnisse der ROCKET-AF-Studie [1], in der Rivaroxaban mit dem damaligen Therapiestandard Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verglichen wurde. Rivaroxaban war gemäß Studiendesign dem aktiven Komparator im primären Endpunkt (Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien) nicht unterlegen. Aus der prädefinierten Auswertung der On-treatment-Population geht sogar die überlegene Wirksamkeit von Rivaroxaban gegenüber VKA hervor: Demnach war das relative Risiko für Ereignisse unter Rivaroxaban um 21 % geringer (1,7 % vs. 2,15 %;  $p = 0,015$ ). In puncto Sicherheit lag die Rate schwerer Blutungen unter Rivaroxaban bei 3,6 pro 100 Patientenjahre. Weitere Unterschiede zeigten sich wie folgt: Das Auftreten intrakranieller Blutungen (0,5 % Rivaroxaban vs. 0,7 % VKA; RRR –33 %;  $p = 0,02$ ), Blutungen in kritische Organe (0,8 % vs. 1,2 %; RRR –31 %;  $p = 0,007$ ) und tödlicher Blutungen (0,2 % vs. 0,5 %; RRR –50 %;  $p = 0,003$ ) war unter Rivaroxaban im Vergleich zu VKA signifikant niedriger.

### Von der Studie zur Praxis

Doch wie sieht es in der klinischen Praxis aus? Schließlich wird oft argumentiert, dass Studienpatienten besonders aufmerksam betreut werden und die

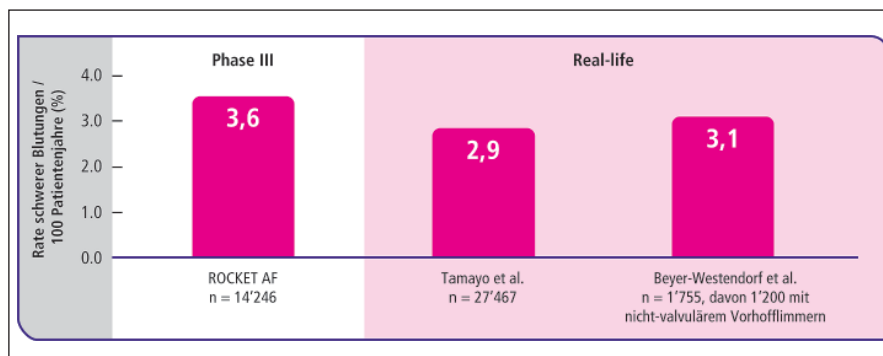


**Abbildung 1:** Rate schwerer Blutungen unter Rivaroxaban. Erstellt nach Daten aus [1–3]. © Bayer Austria.

Einschlusskriterien sehr streng sind – wenngleich das ROCKET-AF-Kollektiv für die Indikation Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern mit einem durchschnittlichen CHADS<sub>2</sub>-Score von 3,5 Punkten als besonders praxisnahe gilt.

### Risiko für schwere Blutungen geringer

Aktuelle Auswertungen von Registern aus Europa und den USA bestätigen abermals die Ergebnisse der ROCKET-AF-Studie [2, 3]. So wurden rezent Daten aus einer US-Observationsstudie mit über 27.000 Patienten veröffentlicht, die Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern einnahmen [2]. Das Risiko für schwere Blutungen wurde in dieser Interimsanalyse mit 2,86 pro 100 Patientenjahre errechnet (Abb. 1).

### Dresdner NOAK-Register

Diese Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit von Rivaroxaban sind durchaus auch in Mitteleuropa reproduzierbar, wie erste Veröffentlichungen aus dem prospektiven Dresdner NOAK- (non-VKA oral anticoagulant) Register zeigen [3]. Ausgewertet sind bislang die Daten von 1775 Rivaroxaban-Anwendern, davon 1200, die das Medikament zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern einnahmen. Fazit der Autoren: Das Risiko für schwere Blutungen unter dem DOAK Rivaroxaban liegt im klinischen Alltag bei 3,1 pro 100 Patientenjahre (Abb. 1), also im Bereich der ROCKET-AF-Studie (3,6/100 Patientenjahre). Die Autoren des

NOAK-Registers ergänzen zudem, dass 90 % aller Blutungen, die unter Rivaroxaban auftraten, lediglich eine konservative Behandlung erforderten [3].

In dem Dresdner NOAK-Register wurde zudem eine Reihe weiterer klinisch relevanter Parameter analysiert, etwa zur Therapietreue unter oraler Antikoagulation. Während unter VKA die Abbruchraten nach einem Jahr erfahrungsgemäß bei etwa 30 % liegen [4], ist die Therapietreue unter Rivaroxaban sehr gut: Im Dresdner NOAK-Register betrug die Abbruchrate 13,6 pro 100 Patientenjahre [5].

### Einmal täglich als Vorteil

Ein Grund für die hohe Therapietreue unter Rivaroxaban könnte das einfache Einnahmeschema sein: Eine Tablette 1× tägl. – in fixer Dosierung. Eine Meta-Analyse untersuchte den Einfluss der Dosierfrequenz von kardiovaskulärer Medikation\* auf die Therapietreue. Die Beobachtungsdauer betrug bis zu einem Jahr und die Adhärenz wurde mittels elektronischer Überwachungsgeräte gemessen. Die Unterschiede waren bemerkenswert, die Therapietreue für kardiovaskuläre Medikation, die nur 1× tägl. eingenommen werden musste, betrug 76,3 %, während die 2× tägl. Dosierung eine Adhärenz von nur 50,4 % aufwies ( $p < 0,01$ ) [6].

\* DOAKs wurden in dieser Studie nicht untersucht.

**Literatur:**

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
2. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015; 38: 63–8.
3. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955–62.

4. Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, et al. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1500–6.
5. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients – results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015; 17: 530–8.
6. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 669–80.

Fachkurzinformation siehe Seite 85.

**Weitere Informationen:**

**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.04.2015.2067

## Dem Schmerz auf der Spur: Pfizer launcht Kopfschmerz-App!

Rund 18,7 % der Österreicher leiden an häufigen Kopfschmerzen bzw. an Migräne [1]. Kopfschmerzen können viele verschiedene Ursachen haben. So können Auslöser unter anderem hormonelle Faktoren, Wetter, Stress, Alkohol oder auch Lebensmittel sein.

Pfizer Österreich bietet im Therapiegebiet Schmerz neben Medikamenten auch unterstützende Patienten-Tools zur Dokumentation und Information an. Neben dem Kopfschmerzkalender als Heftchen und Patientenbroschüren über diverse Schmerzarten stellt Pfizer

Österreich nun zusätzlich die „Mein Kopfschmerz“-App zur Verfügung. Diese kann im App- bzw. Google-Store in der Kategorie „Fitness & Gesundheit“ kostenlos heruntergeladen werden.

Die neue „Mein Kopfschmerz“-App ermöglicht auf einfache Weise eine detaillierte Dokumentation des Schmerzes (Schmerzdauer, -stärke und Begleitsymptome). Der Betroffene kann genau eingeben, wann und unter welchen Umständen der Schmerz auftritt bzw. wie dieser die täglichen Aktivitäten beeinträchtigt und wie sich die derzeitige Behandlung auswirkt. Dadurch kann der Patient den Krankheitsverlauf seines Kopfschmerzes dokumentieren. Dies soll und kann jedoch kein Ersatz für

eine Beurteilung eines Arztes sein. Die App speichert alle vom Patienten eingegebenen Informationen. Hieraus kann ein Bericht erstellt werden, der dem Arzt zur genaueren Analyse und Behandlung im Gespräch vorgelegt werden kann.

**Literatur:**

1. Statistik Austria. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007: Chronische Krankheiten und Gesundheitsprobleme.

**Weitere Informationen:**

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

REL002-15/1/18.02.2015

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 81

*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 H<sub>2</sub>O (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 Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (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:** 02/2015. **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.**



## Übungsmodule und App für Ihre MS-Patienten

Auf der Webseite des MS-Service ([www.ms-service.at](http://www.ms-service.at)) der Firma Novartis Pharma GmbH befinden sich unter „Extras“ der interaktive Teil „Übungsmodule“ für MS-Betroffene mit verschiedenen Bewegungs- und Entspannungsmethoden sowie ein gezieltes Gedächtnis- und Konzentrationstraining.

### Modul „Bewegung“

Bewegung wirkt sich auf vielfältige Weise positiv auf Körper und Geist und somit auch auf die Lebensqualität aus. Mit geeigneten Bewegungsübungen werden Kraft, Ausdauer, Beweglichkeit und Gleichgewicht trainiert. Die Übungen wurden von Experten ausgewählt und sind in verschiedenen Schwierigkeitsgraden verfügbar. Diese Übungen im Modul „Bewegung“ sind als ergänzende Maßnahme für zu Hause gedacht und ersetzen keinesfalls eine individuell auf den Patienten abgestimmte Physiotherapie!

### Modul „Kognition“

Regelmäßiges Gedächtnistraining stimuliert die Gehirnfunktionen. Dadurch

werden wichtige mentale Prozesse angeregt und verbessert. Aus diesem Grund ist es wichtig, so früh wie möglich mit regelmäßigem, langfristigem kognitivem Training zu beginnen. Die hier angebotenen memofit-Übungen wurden gemeinsam mit Neuropsychologen entwickelt und trainieren u. a. Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit, visuelle Orientierung, Reaktionsschnelligkeit und Kurzzeitgedächtnis.

### Modul „Entspannung“

Die angebotenen Entspannungsmethoden unterstützen die MS-Betroffenen durch ihre beruhigenden Effekte und können gut in die Rehabilitation integriert werden. Sie eignen sich zum Teil

auch, wenn Patienten in ihrer Bewegungsfähigkeit stark eingeschränkt sind, und können anhand der Anleitungen zu Hause ausgeübt werden.

Wir freuen uns auf Ihren Besuch auf unserer MS-Service-Webseite und auf Facebook!

Ein Service von Novartis Pharma GmbH

**NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17  
Tel.: 01/866 57; Fax: 01/866 57-6353  
[www.novartispharma.at](http://www.novartispharma.at)

## JETZT AUCH AM HANDY

Trainieren Sie Ihre Kognition, entspannen Sie bei Autogenem Training und Qi Gong mit unserem neuen **APP „MS Kognition & Entspannung“**. Geben Sie im AppStore-Suchfeld „MS Kognition & Entspannung“ ein, neben der Kurzbeschreibung der Applikation finden Sie den Download-Link.

Über den QR Code gelangen Sie direkt zum gewünschten Download-Link.

**Kontakt und Informationen**  
MS-Service: [info@ms-service.at](mailto:info@ms-service.at)  
[www.ms-service.at](http://www.ms-service.at)  
Infoline: 0800/203909  
Mo-Do: 09:00 - 16:00 Uhr  
Fr: 09:00 - 13:00 Uhr  
Kostenlose, telefonische sozialrechtliche und psychologische Beratung

## Der neue Autoinjektor CSYNC™ für Copaxone®-Patienten – optimiert für die einfache Anwendung

*Ab sofort bietet die Firma Teva-ratiopharm einen neuen Autoinjektor CSYNC™ für die Verabreichung von Copaxone® (Glatirameracetat) bei Multipler Sklerose (MS) an.*

Aus dem Leben, für das Leben: Das neue Design berücksichtigt die Alltagserfahrungen von Copaxone®-Patienten und bietet eine Reihe von praktischen Funktionen. Es vereinfacht die Durchführung der Injektion auch an schwer zu erreichenden Körperstellen und gibt dem Patienten durch verbesserte Funktionen noch mehr Sicherheit in der Anwendung. Zum einen begleitet ein akustisches Klicksignal Beginn und Ende einer Injektion. Zum anderen ist das Fenster, das den Status der Injektion anzeigt, größer und von beiden Seiten des Injektors sichtbar. Der Injektionsknopf ist ergonomisch am Kopf des Pens positioniert, ergänzend helfen Markierungspfeile beim korrekten Zusammensetzen des Pens. Die Nadeltiefe kann präzise auf 1 mm genau eingestellt werden und ist durch die auf beiden Seiten zu lesende Anzeige gut sichtbar.

*„Der hörbare Klick in Kombination mit den vergrößerten Fenstern auf beiden Seiten der neuen Applikation gibt den Betroffenen ein sicheres Gefühl beim Spritzen – insbesondere auch bei kaum*



**Abbildung 1:** Die neue Injektionshilfe CSYNC™ ist einfach anzuwenden – auch an schwer zu erreichenden Stellen. © Teva-ratiopharm

zu erreichenden Körperstellen“, sagt Dr. med. Ferenc Tracik, Head of Teva Specialty Medicines Deutschland.

Durch die neuen und verbesserten Funktionen geht der CSYNC™ auf die Bedürfnisse der Copaxone®-Patienten nach hoher Anwendungssicherheit und gleichzeitiger Einfachheit ein. Ziel ist es, die Zufriedenheit der Patienten weiter zu erhöhen und so dazu beizutragen, auch die Adhärenz noch weiter zu steigern.

Copaxone®-Patienten erhalten den neuen Autoinjektor CSYNC™ über das **MS-Service** unter der Nummer

**0676 / 710 12 04.**

Zu Copaxone® liegen Erfahrungen aus mehr als 2 Millionen Patientenjahren [1] in der Basistherapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) vor. Der Immunmodulator reduziert die jährliche Schubrate [2] sowie die Hirnatrophie [3]. Er weist kaum grippeähnliche Nebenwirkungen [4] auf und die Fatigue-Symptomatik [5] wird verbessert.

### Literatur:

1. Ziemssen T, Calabrese P, Penner I-K, et al. QualiCOP: an open-label, prospective, observational study of glatiramer acetate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. CONy 2014; Abstract.
2. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1995; 45: 1268–76.
3. Khan O, Bao F, Shah M, et al. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. J Neurol Sci 2012; 312: 7–12.
4. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol 2008; 7: 903–14.
5. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1045–7.

### Weitere Informationen:

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
DGKS Christin Schuster  
Product Manager Patient & Nurses  
Tel.: 0676 / 835 79 455  
E-Mail: cschuster@ratiopharm.at

AU/CPX/15/0017

## Pram<sup>®</sup> hat jetzt eine Schwester: Pramulex<sup>®</sup> (Referenzprodukt Cipralex<sup>®</sup>)

*Das Markengenerikum Pramulex<sup>®</sup> reiht sich seit 1.11.2014 neben Pram<sup>®</sup> – Österreichs Citalopram Nr. 1 [1] – in das breite Antidepressiva-Portfolio von Gerot Lannach ein [2].*

Wussten Sie, dass Arzneimittel mit Markennamen von Patienten wirksamer eingestuft werden als markenlose Generika [3]? Besonders Patienten mit depressiven Erkrankungen zeigen eine schlechtere Compliance, wodurch die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls wesentlich erhöht wird. Ausschlaggebend für die Therapietreue ist neben der Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung auch das Vertrauen in die Behandlung [4, 5].

### Neue Therapieoptionen

Mit insgesamt 4 Wirkstärken (5, 10, 15 und 20 mg) in der Grünen Box bietet das Markengenerikum Pramulex<sup>®</sup> vielfältige Behandlungsmöglichkeiten für Ihre Patienten [2].

Die übliche Tagesdosis beträgt 10 mg Escitalopram für alle Anwendungsgebiete (Depression, Panikstörung, soziale Angststörung, generalisierte Angststörung und Zwangsstörung). Abhängig

vom individuellen Ansprechen des Patienten kann eine Erhöhung der Tagesdosis notwendig sein: Mit Pramulex<sup>®</sup>-15-mg- und -20-mg-Filmtabletten stehen 2 neue Wirkstärken in der Grünen Box für die 1× tägliche Einnahme von höheren Dosierungen zur Verfügung [6].

Die Teilbarkeit der Pramulex<sup>®</sup>-15-mg-Filmtablette ergibt eine weitere neue Wirkstärke von 7,5 mg. Diese Zwischendosierung ermöglicht das Auftreten in kleinen Dosisschritten und bietet eine weitere Behandlungsoption in der Erhaltungstherapie (besonders für Patienten > 65 Jahre oder Personen mit eingeschränkter Leberfunktion) [6].

### Bioäquivalent, ökonomisch, verträglich

Die laktosefreien Pramulex<sup>®</sup>-Filmtabletten stehen seit 1.11.2014 in der Grünen Box als bioäquivalente Alternative zum Referenzprodukt in 2 bewährten (5 und 10 mg) und 2 neuen (15 und 20 mg) Wirkstärken zur Verfügung (je 14 und 30 Stk.). Die Teilbarkeit in dosisgleiche Hälften (10, 15 und 20 mg) bietet eine zusätzliche Zwischenstärke (7,5 mg) und die Möglichkeit einer besonders ökonomischen Verordnung [2, 6].

### Mehr Behandlungen mit Pramulex<sup>®</sup> [7]

Der Preisvorteil des Markengenerikums Pramulex<sup>®</sup> von bis zu € 26,-/Monat [7]

ermöglicht mehr als 3 Pramulex<sup>®</sup>-Einstellungen zum Preis einer Cipralex<sup>®</sup>-Einstellung.

### Literatur:

1. IMS DPMÖ Citalopram; meistverkauftes Citalopram MAT 03/2015 (in EI).
2. WVZ 05/2015.
3. Hoefert HW. Psychologie in der Arztpraxis. Hogrefe Verlag, Göttingen, 2010.
4. Kasper S, Lehofer M, Doering S, et al. Depression – Medikamentöse Therapie. ClinCum Neuropsych; Sonderausgabe November 2012.
5. Höflich A, Godbersen M, Baldinger P, et al. DFP-Literatur: Unipolare Depression, Diagnose und Therapie. Neuropsych 2013; 4: 14–20.
6. Fachinformation Pramulex<sup>®</sup>-Filmtabletten, 06/2014.
7. WVZ 05/2015; Preisvergleich (KP) auf Tablettenbasis: Cipralex<sup>®</sup> 20 mg (28 Stk., NoBox) vs. Pramulex<sup>®</sup> 20 mg (30 Stk.).

### Weitere Informationen:

**GEROT LANNACH**

G.L. Pharma GmbH

Mag. (FH) Birgit Diestler

Tel.: 03136 / 825 77 – 211

E-Mail: birgit.diestler@gl-pharma.at

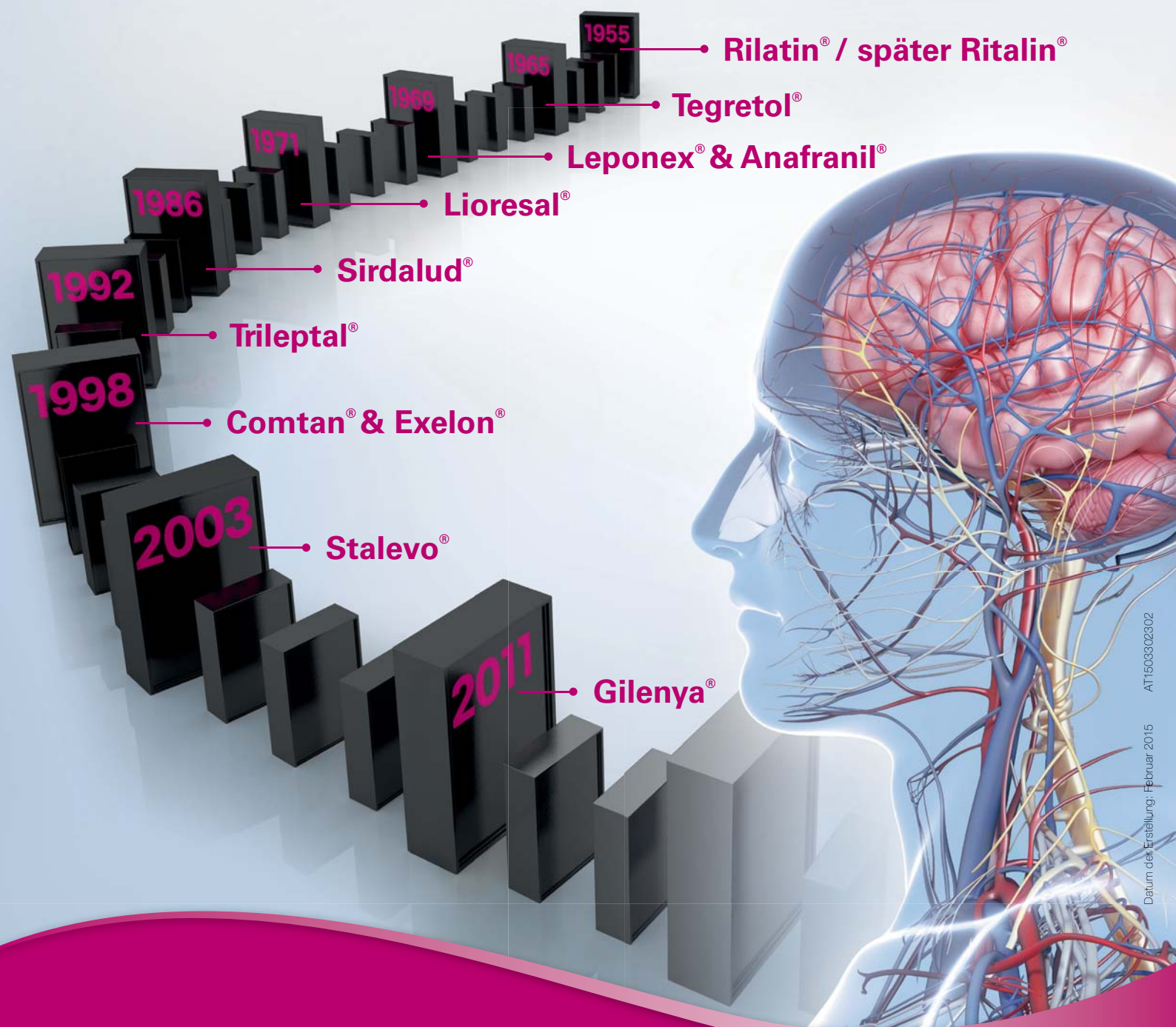
**Pramulex<sup>®</sup>**  
Escitalopram

Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagsseite

**Pramulex 5/10/15/20 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 5/10/15/20 mg Escitalopram (als Oxalat). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; Tablettenfilm: Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression, Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Behandlung von sozialer Angststörung (Sozialphobie), Behandlung von generalisierter Angststörung, Behandlung von Zwangsstörung. Pramulex wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminooxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) ist kontraindiziert aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Agitation, Tremor, Hyperthermie etc. Eine Kombination von Escitalopram mit reversiblen MAO-A-Hemmern (z.B. Moclobemid) oder dem reversiblen nicht selektiven MAO-Hemmer Linezolid ist kontraindiziert aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms. Escitalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder vererbtem langem QT-Syndrom kontraindiziert. Die Kombination von Escitalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer. **ATC-Code:** N06AB10. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 14 und 30 Filmtabletten. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **update:** 07/2014

**Pram 10 mg-Filmtabletten, Pram 20 mg-Filmtabletten, Pram 40 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 12,495/24,990/49,980 mg Citalopramhydrobromid entsprechend 10/20/40 mg Citalopram. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol, mikrokristalline Zellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid E 171, Macrogol 6000. **Anwendungsgebiete:** Depressive Störungen und Zustände verschiedenen Schweregrades, verschiedener Ätiologie und Symptomatologie auch im höheren Lebensalter (Altersdepression) sowie die Vermeidung von Rückfällen/Rezidiven; depressive Verstimmungen bei dementiellen Störungen; Angst- und Panikstörungen, Phobien, Panikattacken mit oder ohne Agoraphobie; Zwangsstörungen (OCD = Obsessive Compulsive Disorder). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminooxidase-Hemmer): In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom. Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminooxidase-Hemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden. Eine Behandlung mit Citalopram darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers begonnen werden. Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA), z.B. Moclobemid, muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf erst 7 Tage nach dem Absetzen von Citalopram begonnen werden. Kombination mit Linezolid, es sei denn es besteht die Möglichkeit für eine genaue Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks. Citalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem „Long-QT-Syndrom“ kontraindiziert. Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z.B. Pimozid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer. **ATC-Code:** N06AB04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen:** 14 und 28 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation!** **update:** 03/2015

# Zeitreise der Neurologie – Meilensteine aus *60 Jahren Novartis Neuroscience*



 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS