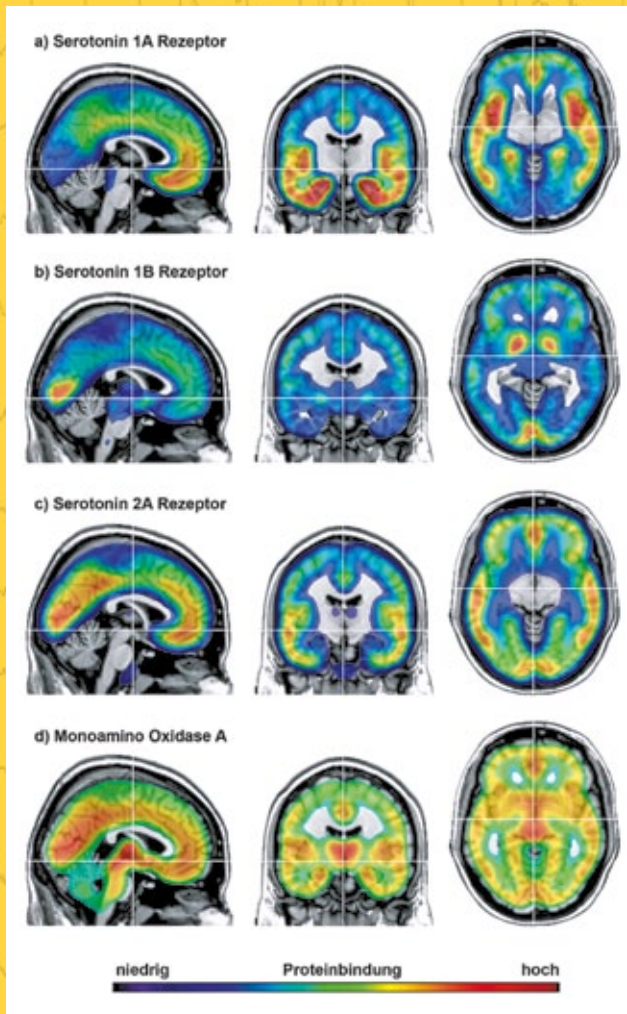


Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



**Trends und Perspektiven
Fortschritte bei Prävention und Akutbehandlung des
Schlaganfalls**

W. Lang

NEUROLOGIE

**Der sogenannte zervikogene Schwindel aus neuro-
logischer Sicht**

G. Wiest

NEUROCHIRURGIE

Komplikationen bei intrathekaler Baclofentherapie

H. Wolf, C. Neuhauser, C. Franta, D. Hauer, K. Ungersböck,
S. Oberndorfer

PSYCHIATRIE

**Zerebrale Bildgebung bei affektiven Störungen und
Angsterkrankungen**

P. Baldinger-Melich, C. Kraus, A. Hahn, R. Lanzenberger,
S. Kasper

RUBRIKEN

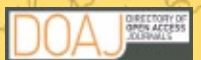
News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Member of the



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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



Susanne
MANGELNDE
THERAPIETREUE



Joachim
KOMORBIDITÄT



Michael
HOHES ALTER



Günther
NIERENFUNKTIONS-
STÖRUNG



Tülay
UNTERGEWICHT

PATIENTENGERECHTE ANTIKOAGULATION

STANDARD ODER ZUKUNFTSMUSIK?

Trends und Perspektiven	
Fortschritte bei Prävention und Akutbehandlung des Schlaganfalls	5
W. Lang	

NEUROLOGIE

Der sogenannte zervikogene Schwindel aus neurologischer Sicht	7
G. Wiest	

NEUROCHIRURGIE

Komplikationen bei intrathekaler Baclofentherapie	13
H. Wolf, C. Neuhauser, C. Franta, D. Hauer, K. Ungersböck, S. Oberndorfer	

PSYCHIATRIE

Zerebrale Bildgebung bei affektiven Störungen und Angsterkrankungen	16
P. Baldinger-Melich, C. Kraus, A. Hahn, R. Lanzenberger, S. Kasper	

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie	24
News-Screen Psychiatrie	26
Aktuelles	28

Titelbild: Verteilung des Serotonin-1A- (a), Serotonin-1B- (b), Serotonin-2A- (c) Rezeptors und der Monoaminoxidase A (d), gemessen mittels Positronenemissionstomographie und den Radioliganden [carbonyl-11C]WAY-100635 (a), [11C]P943 (b), [18F]Altanserin (c) und [11C]Harmine (d) bei gesunden Probanden. Aus P. Baldinger et al., Zerebrale Bildgebung bei affektiven Störungen und Angsterkrankungen, Abb. 1, Seite 18.

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

Impressum

Field-Editor Neurologie:
Univ.-Prof. DI Dr. Ch. Baumgartner, Wien

Field-Editor Neurochirurgie:
Univ.-Prof. Dr. K. Ungersböck, St. Pölten

Field-Editor Psychiatrie:
O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.
Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:
Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

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

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei
und Verlag Ges.m.b.H.,
A-8962 Gröbming,
Mitterbergstraße 36

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.

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern²

**SIGNIFIKANTE
REDUKTION**

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

**SIGNIFIKANTE
REDUKTION**

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

Eliquis®
Apixaban

ELIQUIS® VERBINDET BEIDES

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



Bristol-Myers Squibb



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

* Warfarin

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

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version. Fachkurzinformation siehe S. 12

Fortschritte bei Prävention und Akutbehandlung des Schlaganfalls

■ 1. Fortschritte bei der Prävention des Schlaganfalls

Vorhofflimmern

Ca. 4500 Menschen erleiden in Österreich jährlich einen ischämischen Schlaganfall infolge von Vorhofflimmern (VHF). Schlaganfälle bei VHF sind aufgrund der Größe des Embolus schwer. Es entstehen proximale Verschlüsse der großen Hirnarterien, die durch eine systemische (intravenöse) Thrombolyse oft nicht beseitigt werden können. Die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten stellt eine hoch wirksame Prävention des embolischen Schlaganfalls bei VHF dar, wurde aber – insbesondere aus Angst vor der schwerwiegenden Komplikation einer intrakraniellen Blutung – über Jahrzehnte nicht konsequent eingesetzt. Neue, direkte orale Antikoagulantien, die das Thrombin (Dabigatran) oder den Faktor Xa (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) hemmen, erwiesen sich als gleich wirksam oder wirksamer als die Vitamin-K-Antagonisten bei der Verhinderung einer Embolie bei VHF und reduzierten signifikant und relevant das Risiko einer intrakraniellen Blutung im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten. Die Zahl der Personen, die in Österreich bei VHF mit Vitamin-K-Antagonisten und insbesondere mit den neuen, direkten Antikoagulationen behandelt werden, nimmt deutlich zu. Nimmt die Zahl der VHF-bedingten Schlaganfälle in Österreich ab? In einigen Ländern, wie z. B. in Dänemark, ist es möglich, auf Basis von nationalen Registern die Wirksamkeit einer Maßnahme in der Bevölkerung messen zu können. Diese Möglichkeit wäre auch für Österreich erstrebenswert.

Asymptomatische Karotisstenose, Arteriosklerose

Während noch vor 10 Jahren die Auffassung bestand, dass eine hochgradige Karotisstenose (60–99 %) zu operieren sei, konnte nun gezeigt werden, dass eine intensivste, medikamentöse Therapie mit entsprechenden Lebensstilveränderungen das Risiko, ausgehend von einer hochgradigen Karotisstenose einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, auf unter 1 % / Jahr zu senken vermag. Die medikamentöse Therapie wird nun durch den ersten monoklonalen Antikörper, den PCSK-9- (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin type 9-) Inhibitor, bereichert, der das LDL hoch wirksam senkt. Die Revolution der Antikörpertherapie hat nun auch die Therapie der Arteriosklerose erreicht. PCSK-9 – offensichtlich ein Schutz der Natur des Menschen in Zeiten des Hungers – ist in Zeiten der Überfluss-Gesellschaft nicht mehr erforderlich und wird daher abgeschaltet. Bei welchen Personen die neuen Substan-



Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang

zen wirksam und sicher eingesetzt werden sollten, muss nun erarbeitet werden.

■ 2. Fortschritte bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls

Die mechanische Thrombektomie ist die neue Standardtherapie des akuten Verschlusses der A. cerebri media. Fünf prospektive, randomisierte Studien, alle

in der ersten Jahreshälfte 2015 im New England Journal of Medicine veröffentlicht, zeigen übereinstimmend, dass die mechanische Embolektomie bei einem akuten Verschluss der A. cerebri media, entweder zusätzlich zur systemischen (intravenösen) Thrombolyse oder – bei Kontraindikationen – ohne systemische Thrombolyse, die Chance, unbehindert das Ereignis zu überleben, signifikant erhöht. Die Effektgröße der Therapie ist beeindruckend: Die „Number-Needed-to-Treat“, um Tod oder schwere Behinderung zu verhindern, lag je Patienten-Auswahl zwischen 2,5 und 8. Die Zahl der Patienten, die in Österreich einer solchen Intervention bedürfen, kann auf 800–1600 / Jahr geschätzt werden.

Die Qualität der endovaskulären Therapie wird in Österreich prospektiv dokumentiert (Stroke Unit Register). Vom 01.10.2013 bis 31.09.2014 wurden 301 Patienten behandelt, die Ergebnisse publiziert [1]. Die Versorgung stellt eine Herausforderung für Rettungsorganisationen und die Schlaganfall-Einheiten (Stroke Units) dar.

Österreich verfügt über 38 Stroke Units, 11 davon haben die Möglichkeit der endovaskulären Intervention. Die flächendeckende Versorgung über 7 Tage / 24 Stunden ist zu planen. Vorerst wird es wohl sinnvoll sein, dass Schlaganfall-Patienten primär auf die nächste Stroke Unit gebracht werden. Es sollte aber das gesamte Rettungswesen zertifiziert werden, nicht nur den Schlaganfall als solchen präklinisch zu erkennen, sondern langfristig auch den schweren Schlaganfall im Karotis-Versorgungsbereich. Es sind auch Bundesländerübergreifende Regelungen notwendig, um Ressourcen im Interesse der Betroffenen sinnvoll zu nutzen.

Die zunehmenden Möglichkeiten bei der Akutbehandlung des Schlaganfalls stellen eine Herausforderung an das gesamte Team dar. Aus diesem Grund war es notwendig, bei der neuen Facharzt-Ausbildungsordnung die Schwerpunkte „Schlaganfall“ und „neurologische Notfall- und Intensivmedizin“ zu verankern. Im Bereich der Pflege ist eine Zusatzausbildung „Pflege auf Stroke Units“ ebenfalls erforderlich.

Versorgungspfade

Wissen ist nicht genug, wir müssen es anwenden. Wollen ist nicht genug, wir müssen es tun. (Goethe) Es ist im Bundesland Tirol in vorbildlicher Weise gelungen, einen Versorgungspfad zu etablieren. Es wurden die Abläufe für jeden Bezirk Tirols genau festgelegt, und zwar nicht nur für die Akutbehandlung, sondern bis zur ambulanten, Wohnort-nahen Rehabilitation. Über eine Datenbank konnte nicht nur die Wirksamkeit der Maßnahmen, sondern auch der ökonomische Nutzen bewiesen werden [2]. In Anbetracht der Bedeutung des Themas „Schlaganfall“ in einer Gesellschaft sollte ein Schlaganfall-Versorgungspfad in Österreich in Kombination mit einem österreichischen Schlaganfall-Register etabliert werden. Das österreichische Stroke Unit-Register sollte weiter bestehen bleiben, aber es müssen alle Patienten mit TIA/ Schlaganfall (auch außerhalb einer Stroke Unit) in Österreich erfasst werden.

■ 3. Post-Stroke-Disease-Management

Das Stroke Unit-Netzwerk ist in Österreich die Basis für die Akutbehandlung, Abklärung der Ätiopathogenese, Einleitung der Sekundärprävention und der Frührehabilitation. Aufgrund des umfassenden Nutzens bei der Betreuung sollte die Stroke Unit allen Schlaganfall-Patienten und auch Hochrisiko-TIA-Patienten zur Verfügung stehen. Die individuellen Bedürfnisse und Notwendigkeiten sind bei Schlaganfall-Patienten in den Handlungsfeldern (Prävention eines weiteren Schlaganfalls, aber auch Prävention von vaskulärer Demenz und Gangstörungen, Rehabilitation, Pflege und Soziales) sehr verschieden und erfordern ein multimodales „Post-Stroke-Disease-Management“. Es ist ein Schwerpunkt der gegenwärtigen Forschung, durch randomisierte Studien die optimale Art und Weise des Post-Stroke-Disease-Managements zu erarbeiten. Solche Forschungsinitiativen erfordern eine Unterstützung von Seiten der Gesundheitspolitik, da sie allein auf akademischer Basis kaum umsetzbar sind. In

anderen Ländern ist die Einbeziehung in Versorgungsstudien verrechenbar über das Krankenhaus-Finanzierungssystem – warum nicht auch in Österreich?

■ 4. Hoffnungsschimmer für neue Therapiemöglichkeiten intrazerebraler Blutungen?

Die bisher durchgeführten Studien zur operativen Entleerung intrazerebraler Blutungen waren neutral mit einer Tendenz für einen klinisch relevanten Nutzen bei der Behandlung von oberflächlich gelegenen, lobären Blutungen [3]. Diese Studien waren nach dem „Uncertainty“-Prinzip durchgeführt worden, was bedeutet, dass die Operation bei ausgewählten Patienten vor der Randomisierung erfolgte. Darüber hinaus geht die Entwicklung in Richtung minimal-invasiven Operationen, die einen größeren Nutzen zu haben scheinen [4]. Im Jahr 2016 wird das Ergebnis einer viel versprechenden Studie erwartet, bei der minimal-invasiv intrazerebrale Blutungen unter Verwendung des Thrombolytikums rt-PA langsam drainiert werden (MISTIE; Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation). Ebenso erwartet werden Ergebnisse zur Drainage intraventriculärer Blutungen (CLEAR; Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage). Bereits jetzt sollten sich Neurologie und Neurochirurgie auf diese Entwicklungen vorbereiten. Wenn diese Phase-III-Studien positiv sind, bedarf es eines Konzepts der Zusammenarbeit zwischen den 38 Stroke Units und den neurochirurgischen Abteilungen. Die Erfahrung zeigt bereits jetzt, dass die neurochirurgischen Abteilungen und ihre zugeordneten Intensivstationen oft überlastet sind. Vielleicht wird ein Weg der Zukunft sein, dass nicht der Patient zur Intervention (oft über weite Strecken) zu einer Neurochirurgie gebracht wird, sondern die Neurochirurgie zu den Patienten auf die 38 Stroke Units in Österreich.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang, Wien

Literatur:

1. Serles W, Gatttringer T, Mutzenbach S et al. Endovascular stroke therapy in Austria: a nationwide one-year experience. *Eur J Neurol* 2016; in press.
2. Willeit J, Geley T, Schöchl J et al. Thrombolysis and clinical outcome in patients with stroke after implementation of the Tyrol Stroke Pathway: a retrospective observational study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 48–56.

3. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 397–408.

4. Zhou X, Chen J, Li Q et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 2923–30.

Der sogenannte zervikogene Schwindel aus neurologischer Sicht

G. Wiest

Kurzfassung: Die Diagnose eines sogenannten „zervikogenen Schwindels“ (ZS) wird nach wie vor von verschiedenen medizinischen Disziplinen bei Patienten mit ungeklärten Gleichgewichtsstörungen gestellt. Die Tatsache, dass erst das Zusammenspiel von Vestibularapparat, visuellem System und Propriozeption (inklusive der Nackenpropriozeptoren bzw. Nackenreflexe) die Stabilisierung des Bildes auf der Retina – und damit ein problemloses Bewegen im Raum – ermöglicht, legt die Existenz eines ZS nahe. Der ZS als eigene klinische Entität – also eine nur durch Störung der Nackenafferenzen ausgelöste Schwindelsymptomatik – ist unter den befassten medizinischen Spezialisten allerdings nach wie vor umstritten.

In der folgenden Übersicht werden die wichtigsten Daten zu Funktion und Pathophysiologie von zervikogenen Afferenzen und Nackenreflexen dargestellt und das Konzept des ZS aus neurologischer Sicht beleuchtet.

Schlüsselwörter: Schwindel, Vertigo, zervikaler Schwindel, Halswirbelsäule, Nacken

Abstract: A Neurological Perspective on So-Called Cervical Vertigo. The majority of patients with dizziness of unclear etiology are still being diagnosed with so-called “cervical vertigo”. The fact that only the joint action of the vestibular, the visual, and the proprioceptive systems

(which includes neck afferences) ensures undisturbed movement in 3-dimensional space suggests the existence of so-called “cervical vertigo”. However, the diagnosis of cervical vertigo as a distinct clinical entity is still debated amongst the medical disciplines. This review provides an outline on the function and pathophysiology of cervical proprioception and neck reflexes and their influence on balance function, and evaluates the concept of cervical vertigo from a neurological perspective. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (1): 7–12.**

Key words: vertigo, dizziness, cervical vertigo, neck

■ Einleitung

Verfeinerte Untersuchungstechniken des vestibulären Systems haben in den vergangenen Jahrzehnten eine Fülle an Informationen über dessen Bedeutung für die Pathophysiologie von Gleichgewichtsstörungen geliefert. Allerdings liegen bezüglich der Nackenrezeptoren bzw. der Nackenreflexe vergleichsweise wenig überzeugende Daten im Hinblick auf die Genese von Schwindelsymptomen vor. Oftmals werden von behandelnden Ärzten in Ermangelung eines pathophysiologischen Konzepts bezüglich der unspezifischen Schwindelsymptome ihrer Patienten aufwendige bildgebende Verfahren – insbesondere des Nackenbereiches – eingesetzt, um letztlich sowohl bei Normalbefunden als auch bei allfälligen degenerativen Veränderungen der HWS die Diagnose eines ZS zu stellen. Bei der gängigen ätiologischen Argumentation, es handle sich bei dem ZS um eine „Dysfunktion“ der Nackenrezeptoren, wird häufig vergessen, dass der Beweis der Diagnose methodisch nach wie vor nicht möglich ist und somit die Argumentation der Existenz eines ZS in wissenschaftstheoretischer Hinsicht auch nicht falsifiziert werden kann [1].

■ Physiologie und Pathophysiologie der Nackenpropriozeption

Die Propriozeption im Nackenbereich wird vor allem durch die tief liegenden autochthonen Nackenmuskeln im Intervertebralbereich gewährleistet [2]. Diese propriozeptive Information stellt neben den visuellen und vestibulären sensorischen Afferenzen ein essenzielles Referenzsystem für die Kontrolle von Haltung und Bewegung im Raum dar. Cohen [3] konnte im Tierversuch bei Affen die Bedeutung der Nackenafferenzen für die Körperhaltungsfunktion und Bewegungskoordi-

nation nachweisen. Bei experimentellen Untersuchungen am Menschen konnten Hlavacka et al. [4] und Fransson et al. [5] zeigen, dass aktive und passive Nackenrotationen maßgeblich galvanisch induzierte Körperhalte- und Stellreflexe beeinflussen. Diese Ergebnisse unterstützen Studien, die eine Konvergenz von Nacken- und Labyrinthimpulsen im Bereich der Hirnstammkerne bzw. der vestibulären Neurone nachweisen konnten [6, 7]. In einer rezenten Studie konnte zudem gezeigt werden, dass selbst prolongierte Kontraktionen der dorsalen Nackenmuskulatur die Gleichgewichtsfunktion möglicherweise durch einen geänderten afferenten Input in das ZNS verändern [8].

Die lokale Stimulation der Nackenmuskulatur durch Vibrationen, die selektiv die Muskelspindelrezeptoren aktivieren, stellt eine weitere experimentelle Möglichkeit dar, den Einfluss der zervikalen Propriozeption auf das Gleichgewichtsempfinden zu prüfen [9]. Unter dieser Stimulationsmethode konnten reproduzierend Veränderungen der Körperhaltung [10], der Raumorientierung [11] sowie systematisierte Gangabweichungen kontralateral zur Stimulationsseite [12] induziert werden. Dass es sich bei diesen Erscheinungen möglicherweise nicht um Phänomene auf Reflexebene handelt, wird durch die Tatsache unterstützt, dass dieselbe Stimulationsmethode auch zu Veränderungen der visuellen Bewegungswahrnehmung und des Richtungswahrnehmens führt [13]. Wie Popov et al. [14] allerdings in einer späteren Studie an Normalpersonen und Patienten mit beidseitig fehlender Vestibularisfunktion zeigen konnten, beruhen diese vibrationsinduzierten Scheinbewegungen des Körpers und die visuellen Bewegungssillusionen auf den dabei auch auftretenden langsamen Augenbewegungen, deren Richtung den Bewegungssillusionen entgegengesetzt sind.

Eine zunächst in Tierversuchen nachgewiesene Ataxie nach chirurgischer Deafferenzierung der Wurzeln C1–C3 bzw. nach subokzipitaler Anästhesie [15, 16] konnten von De Jong et al. [17] auch beim Menschen bestätigen. Obwohl diese Befunde auch von anderen Autoren bei Patienten mit bilatera-

Eingelangt am 11. Juni 2013; angenommen am 22. August 2013

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Wiest, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gerald.wiest@meduniwien.ac.at

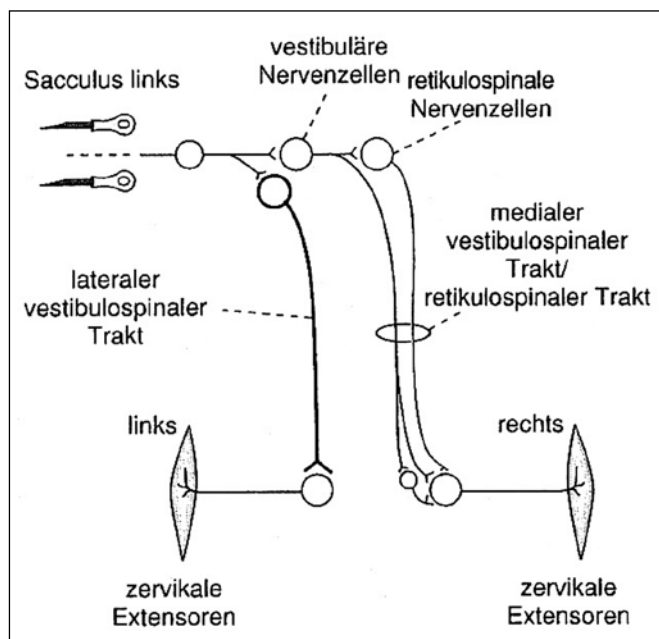


Abbildung 1: Neuronale Verschaltung des sacculo-collischen Reflexes als Teil der vestibulo-collischen Reflexe (VCR).

Ihr anästhetischer Ausschaltung der C2-Wurzeln beschrieben wurden [18], ließen diese Patienten in der erweiterten vestibulären Funktionsdiagnostik mittels Elektronystagmographie, statischer Posturographie sowie in der Bestimmung der subjektiven visuellen Vertikalen interessanterweise jedwede pathologische Auffälligkeiten vermissen.

■ Funktion und Störungen der Nackenreflexe

Bei der normalen Fortbewegung stellen die physiologischerweise auftretenden minimalen Erschütterungen des Kopfes eine Gefahr für die Stabilisierung des Bildes auf der Retina dar und würden in der Folge zu Visusstörungen (Oszillopsien) beim Gehen und damit letztlich zu Schwindelsymptomen führen. Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR) stellt dabei durch die Generierung rascher kompensatorischer Augenbewegungen den wichtigsten Stabilisierungsmechanismus selbst bei Kopfbewegungsgeschwindigkeiten bis zu 350 %/s dar [19]. Unterstützt wird der VOR dabei durch Mechanismen, die den Kopf während der Bewegung zusätzlich stabilisieren. Zu diesen Mechanismen zählen neben der Willkürkontrolle der Nackenmuskeln vor allem der vestibulo-collische Reflex (VCR) [20], der durch vestibuläre Inputs zur Aktivierung der Nackenmuskeln führt (Abb. 1), und der zerviko-collische Reflex (CCR), ein Dehnungsreflex der Nackenmuskulatur, der ebenfalls den Kopf in Bezug auf den Rumpf stabilisiert [21, 22]. Die Beiträge des VCR und CCR für die Gleichgewichtsfunktion beim Menschen sind nicht zuletzt auch aufgrund der Einschränkungen der experimentellen Untersuchungsmöglichkeiten nicht ganz geklärt. Einige Studienergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass diesen Reflexen vor allem bei Bewegung unter gleichzeitiger visueller Fixation eines Zielpunktes funktionelle Bedeutung zukommt [23, 24]. Dieselben Studien konnten durch simultane Messung von Kopfstabilität und Elektromyographie nachweisen, dass das ideale Frequenzspektrum von VCR und CCR im Bereich von 1–2 Hz liegt, insbesondere bei Körper- bzw. Kopfbewegungen in der Vertikalebene.

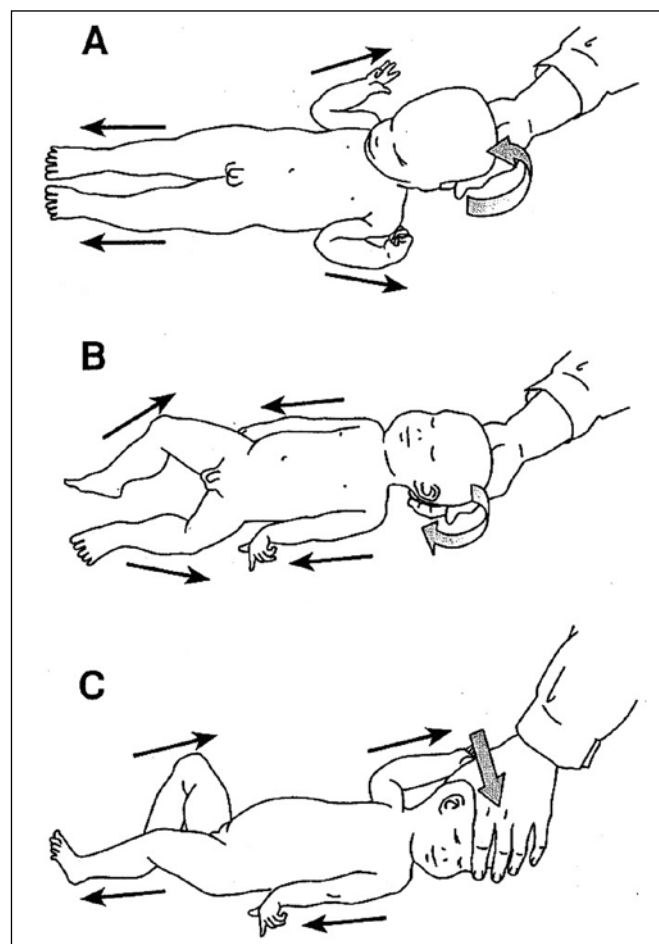


Abbildung 2: (A) Symmetrisch tonischer Nackenreflex beim Säugling bei Beugung des Kopfes. (B) Symmetrisch tonischer Nackenreflex beim Säugling bei Streckung des Kopfes nach hinten. (C) Asymmetrisch tonischer Nackenreflex beim Säugling bei Kopf- bzw. Nackenrotation.

Während Peng et al. [22] die Verminderung von Oszillationen des Kopfes als Hauptfunktion dieser Reflexe ansehen, deuten andere Studien auf eine adaptive Funktion insofern hin, als VCR und CCR möglicherweise die Elastizität von Nackenmuskulatur und Bindegewebe beeinflussen können [25].

Die tonischen Nackenreflexe (TNR) werden ebenfalls über Nackenpropriozeptoren mediiert und modulieren sowohl die Halte- als auch die Stellfunktion des Rumpfes bzw. der Gliedmaßen [26]. Während die symmetrischen TNR bei Kopfbeugung (Abb. 2a) zur Flexion in den beiden oberen Extremitäten und gleichzeitig zur Extension in den beiden unteren Extremitäten führen (und bei Kopfreklination [Abb. 2b] zu den genau entgegengesetzten Reaktionen), so kommt es bei den asymmetrischen TNR bei Kopffrotation zu ipsilateraler Extension und kontralateraler Flexion in den Extremitäten (Abb. 2c). Da diese Reflexe allerdings beim Menschen nur im Säuglingsalter auslösbar sind, dürfte deren physiologische Bedeutung im Erwachsenenalter zu vernachlässigen sein.

Wie in Tierversuchen nachgewiesen werden konnte, wird auch der zerviko-okuläre Reflex (COR) über Nervenendigungen im Bereich der zervikalen Ligamente und Gelenkscapseln der oberen Zervikalgelenke mediiert. De Kleyn gelang es 1922 erstmals, bei Tieren kompensatorische Augenbewegungen durch Rumpffrotation unter dem fixierten Kopf (relativ zum Raum) zu generieren [27]. Diese induzierten Augen-

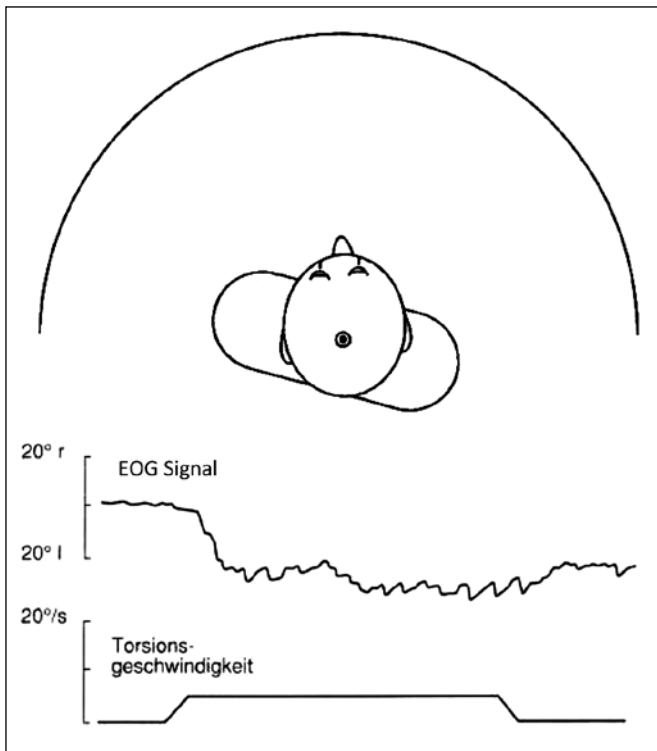


Abbildung 3: Experimentelle Versuchsanordnung zur Auslösung des COR in der Dunkelheit beim Menschen. In der Darstellung induziert eine langsame Rumpfdrehung nach rechts (unter fixiertem Kopf) einen „gaze drift“ nach links mit geringem links-schlägigem Nystagmus (= COR).

bewegungen tendieren dazu, das Verhältnis zwischen Blickrichtung und Körperachse aufrechtzuerhalten. Elektrophysiologische Experimente deuten darauf hin, dass der COR über die vestibulären Hirnstammkerne verläuft [28]. Die genaue Projektion der Nackenafferenzen zu den einzelnen vestibulären Nuclei ist nur teilweise bekannt, allerdings werden für die zervikalen Afferenzen ähnlich genaue topographische Repräsentationen in den Vestibulariskernen wie für die vestibulären Afferenzen angenommen. Während der COR nicht durch Stimulation der oberflächlichen Muskulatur bzw. der Haut im Nackenbereich ausgelöst werden kann, so ist er sehr wohl durch elektrische Stimulation der Gelenkscapseln der oberen Zervikalgelenke, der Hinterwurzeln C1–C3 sowie des oberen zervikalen Myelons induzierbar. Eine einseitige Läsion der COR-Reflexbahn führt im Tierversuch bei Hasen, Katzen und Affen unter Ausschaltung der visuellen Fixation zu einem Nystagmus, wobei jedoch kein konsistentes Verhältnis zwischen Läsionsseite und Schlagrichtung des Nystagmus gefunden wurde [29]. Hikosaka und Maeda [30] untersuchten synergistische Effekte zwischen VOR und COR und konnten in elektrophysiologischen Studien nachweisen, dass die Interaktion dieser beiden Reflexe vor allem durch eine Konvergenz von Bogengangs- und Nackenafferenzen im Bereich des zweiten vestibulären Neurons ermöglicht wird.

Die Untersuchung des COR beim Menschen ist durch die Interaktion mit willkürlichen Augenbewegungen erheblich erschwert. Bei Rumpfrotation unter dem in Relation zum Raum fixierten Kopf (Abb. 3) ist beim Menschen der COR im Dunkeln mit nur sehr geringem „gain“ auslösbar [31]. Physiologischerweise wurde lediglich bei Kleinkindern ein etwas höherer „gain“ beschrieben [32]. Mehrere Studien weisen jedoch darauf hin, dass es bei peripher vestibulären Läsionen zu einer

Zunahme des „COR-gain“ kommen kann und dieser Reflex damit eine größere Bedeutung für die Generierung kompensatorischer Augenbewegungen bei Kopfbewegung bekommt [33–35]. Nach Rückkehr der vestibulären Funktion konnte bei Patienten ebenso auch ein Rückgang des „COR-gain“ beobachtet werden [36].

Heimbrand et al. [37] fanden zudem, dass der COR ähnlich wie der VOR auch adaptive Eigenschaften besitzt, insofern als der „COR-gain“ bei Patienten mit bilateraler vestibulärer Läsion etwa durch die Verwendung von Brillen mit Vergrößerungsgläsern klar modifiziert werden kann. Ein entscheidender Faktor bei der Verstärkung oder Verminderung dieses Reflexes scheint jedoch die subjektive Wahrnehmung des Kontexts zu sein, in dem die Nackenafferenzen stimuliert werden. Der COR leistet auch bei der durch laterale Kopfnähe induzierten okulären Torsion („ocular counter-roll“) einen physiologisch zu vernachlässigenden Beitrag, dieser kann jedoch bei Patienten mit fehlender vestibulärer Funktion sehr beträchtlich sein [38, 39]. Die Tatsache, dass Patienten, die sowohl an einer peripher vestibulären als auch an einer zerebellären Störung leiden, keine Verstärkung des „COR-gain“ aufweisen, deutet auf eine zusätzliche modulierende Funktion des Zerebellums auf den COR hin [40].

■ Kann der sogenannte zervikogene Schwindel als eigene Entität angesehen werden?

Der Begriff des ZS wird im klinischen Sprachgebrauch für Gleichgewichtsstörungen verwendet, die ätiologisch einer Dysfunktion der Nackenafferenzen zugeordnet werden. Die vertebrobasiläre Insuffizienz, also Schwindelzustände, die durch Minderperfusion im Hirnstammbereich, insbesondere der Vestibulariskerne, bedingt sind, stellt eine eigene Entität dar und ist nicht zuletzt auch aufgrund des klaren pathophysiologischen Mechanismus von dem Begriff des ZS abzugrenzen [41]. Ebenso wenig sollten Drehschwindelsymptome mit Nystagmus, die etwa im Rahmen von Schleudertraumen der HWS beobachtet werden, insofern nicht als ZS bezeichnet werden, als in den meisten Fällen eine klare pathophysiologische Ursache dieser systematisierten Symptome gefunden werden kann (siehe Differenzialdiagnosen des ZS). Sollte der ZS als eigene Entität tatsächlich existieren, so ließen das beschriebene Reflexverhalten von COR, VCR und CCR sowie die am Menschen beobachteten Phänomene bei experimenteller Ausschaltung der Nackenafferenzen eher Symptome im Sinne von Schwankschwindel, Scheinbewegungen oder Stand- und Gangunsicherheit erwarten. Die ätiologisch zumeist mit ZS in Zusammenhang gebrachten Grunderkrankungen sind traumatischer, degenerativer oder entzündlich-muskulärer Genese. In all diesen Fällen wird im Hinblick auf den ZS zumeist eine unspezifische „Affektion“ der Nackenafferenzen vermutet. Derartige Hypothesen beruhen offenbar auf Daten eher wenig gesicherter älterer Studien, die in diesem Zusammenhang sowohl neurovaskuläre [42] als auch neuromuskuläre [43, 44] Faktoren in der Ätiologie diskutierten.

Die primäre Frage, die sich bei der Entstehung des ZS stellt, ist, inwiefern eine vermutete abnorme Stimulation oder ein veränderter Input bzw. Verlust der Nackenafferenzen zu Schwin-

Tabelle 1: Differenzialdiagnosen des zervikogenen Schwindels

Posttraumatische Schwindelursachen	Nichttraumatische Schwindelursachen
– Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel – Posttraumatischer Otolithenschwindel – Perilymphfistel – Zentral vestibulärer Schwindel (Upbeat- oder Downbeat-Nystagmus, „ocular-tilt reaction“, zentraler Lagenystagmus) – Hirnstammischämien nach Vertebralisdissektion – Labyrinthkontusion	– Bilaterale Vestibulopathie – Vestibuläre Paroxysmie – Dehiszenzen des Bogengangsystems – Spinale oder zerebelläre Ataxien – Migräneassoziiertes Schwindel – Phobischer Schwankschwindel

delsymptomen führen kann. Hubbard und Berkoff [45] fanden in diesem Zusammenhang im EMG eine erhöhte spontane Muskelaktivität von myofaszialen Triggerpunkten, welche gleichzeitig mit einer Überaktivität der lokalen Muskelspindeln verbunden sein könnte. Ein derartig veränderter Input der Nackenafferenzen in das multisensorische Gleichgewichtssystem – etwa im Rahmen eines zervikalen Schmerzsyndroms – würde ein plausibles Modell für die Ätiologie des ZS darstellen. In Bezug auf die eingeschränkte Mobilität des Nackenbereichs, wie sie etwa im Rahmen von degenerativen Veränderungen der Halswirbelsäule oder bei Peitschenschlagtraumen beobachtet wird, bieten Studien, die Veränderungen von Augenbewegungen und Körperhaltung nach experimenteller Fixierung des Nackens aufzeigen, ein weiteres Erklärungsmodell für den ZS [46].

Das Hauptproblem in der Diagnosestellung des ZS stellt jedoch nach wie vor die fehlende klinische Methode zum Nachweis dieser spezifischen Schwindelform dar. Um die Existenz eines ZS zu beweisen, müsste die Stimulation bzw. der Ausfall des beteiligten sensorischen Systems – also der Nackenafferenzen bzw. der Nackenreflexe – zu reproduzierbaren Symptomen führen. Die Gültigkeit dieses wissenschaftlichen Prinzips kann sowohl am Vestibularapparat (sowohl die von Bárány eingeführte kalorische Stimulation als auch die einseitige Läsion des Bogengangsystems führen zu reproduzierbaren systematisierten Schwindelsymptomen und Nystagmen) als auch am visuellen System (eine Visusminderung bzw. -verlust führt ebenso zu Störungen der Gleichgewichtsfunktion, wie eine visuelle Stimulation Selbstbewegungswahrnehmungen induzieren kann [47]) klar demonstriert werden. Derartig reproduzierbare Phänomene konnten für das Nackenafferenzsystem, insbesondere bei Patienten mit suspiertem ZS, jedoch nie nachgewiesen werden. Eine Erfassung des COR mittels Halsdrehtests [48] zur Abgrenzung bzw. Objektivierung des ZS erscheint insofern wenig zielführend, als der im Halsdrehtest – also der Rumpfrotation unter fixierter Kopfhaltung – induzierte COR auch bei gesunden Menschen in unterschiedlicher Intensität beobachtet wird und dessen „gain“ sogar bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie erhöht sein kann [49]. Zudem fanden sich erhöhte „COR-gains“ zwar auch bei Patienten mit Peitschenschlagtraumen [50], allerdings ist der „gain“ auch physiologischerweise bei älteren Menschen erhöht [51].

Ein versprechenderer Ansatz, den ZS näher zu charakterisieren, wäre die Untersuchung mittels Posturographie. Während konventionelle Posturographien keine signifikanten Unterschiede zwischen Normalpersonen und Patienten mit ZS hinsichtlich der Rumpfkontrolle aufzeigen konnten, konnten Karlberg et al. [52] bei Patienten mit chronischer Zerviko-

brachialgie eine verminderte Körperhaltefunktion während galvanischer Stimulation bzw. Vibrationsstimulation erkennen. Einen ähnlichen Befund konnten Alund et al. [53] bei Patienten mit Nackenschmerzen und suspiertem ZS mittels dynamischer Posturographie erheben. Nachdem die Körperhaltefunktion allerdings erst durch die Konvergenz mehrerer sensorischer Systeme gewährleistet wird, ist es methodisch kaum möglich, Pathologien in der Posturographie einem spezifischen Sensorsystem, also in diesen Fällen den Nackenafferenzen bzw. den Nackenreflexen, ätiologisch zuzuordnen. Bezüglich anderer klinischer Untersuchungsmethoden des ZS, etwa dem „smooth-pursuit neck torsion test“, bei dem der „gain“ der langsamen Augenbewegungen während der Nackentorsion bestimmt wird, liegen zurzeit noch zu wenig Daten vor, um die Validität bzw. Spezifität zu bewerten [54].

■ Differenzialdiagnosen des zervikogenen Schwindels (Tab. 1)

Die Diagnose des ZS wird häufig in Verbindung mit traumatischen Ereignissen im Bereich des Nackens (Peitschenschlagtrauma) gestellt. In solchen Fällen sollten vor der Diagnosestellung eines ZS zunächst andere ätiologische Faktoren ausgeschlossen werden. So etwa stellen sich posttraumatische Vertigoepisoden oftmals als Symptome eines benignen paroxysmalen Lagerungsschwindels heraus, der durch traumatische Dislokation von Otolithenpartikeln in das Bogengangssystem verursacht wird [55]. Selbst bei mildesten Kopftraumen können akute rezidivierende Drehschwindelepisoden auch durch Perilymphfisteln bedingt sein [56]. Posttraumatische unspezifische Schwankschwindelbeschwerden können ebenso auch per se durch die Otolithendislokation an der Macula utriculi zum so genannten Otolithenschwindel führen [57]. Neben peripher-vestibulären Ursachen können posttraumatisch auch zentral-vestibuläre Störungen durch Hirnstammkontusionen zu Schwindelsymptomen mit spezifischen zentral-vestibulären Zeichen (Upbeat-Nystagmus, Downbeat-Nystagmus, zentraler Lagenystagmus oder „ocular tilt reaction“) führen. Insbesondere bei Extensionstraumen der HWS mit nachfolgenden Nackenschmerzen und Vertigo sollten auch Dissektionen der Vertebralarterien in Betracht gezogen werden, die über eine vertebrobasiläre Insuffizienz bzw. Ischämien im Hirnstammbereich systematische und unsystematische Schwindelzustände induzieren können [58]. Bei nichttraumatischen Schwindelzuständen sollte vor der Diagnose eines ZS in jedem Fall zunächst eine peripher-vestibuläre Ursache, wie etwa eine uni- oder bilaterale Vestibulopathie [59], vaskuläre Kompressionssyndrome des N. vestibularis (vestibuläre Paroxysmie) [60] oder Dehiszenzen des Bogengangsystems [61], ausgeschlossen werden.

In weiterer Folge sollte in der Differenzialdiagnose auch an spinale oder zerebelläre Ataxien, migräneassoziierten Vertigo [62] oder an den phobischen Schwankschwindel [63] gedacht werden.

Fazit

Nach dem aktuellen Wissensstand liegen zurzeit noch zu wenige experimentelle und klinische Daten vor, um den ZS als eigene Entität abgrenzen zu können [64]. Die Problematik bei der Diagnosestellung des ZS besteht vor allem in der fehlenden Methodik bzw. in der Unmöglichkeit des kausal-ätiologischen Nachweises. Eine zusätzliche Diskrepanz ergibt sich aus der Tatsache, dass Patienten mit suszeptiertem ZS, der ätiologisch einer Nackenschmerzsymptomatik bzw. degenerativen Veränderungen der HWS zugeordnet wird, einer Vielzahl von Patienten mit ähnlichen Nackensymptomen gegenüberstehen, die allerdings nie Vertigo oder Schwankschwindel entwickeln.

Die zitierten experimentellen Daten deuten zwar auf eine gewisse Funktion der Nackenreflexe und -afferenzen in der Gleichgewichtsregulation, deren Bedeutung für die Entwicklung von ZS bleibt angesichts der derzeitigen Datenlage jedoch weiterhin spekulativ. Konventionelle Untersuchungsmethoden wie Nystagmographie oder Posturographie konnten bei klinisch suszeptierten Fällen von ZS keine Auffälligkeiten finden. Eine Modifikation dieser Untersuchungstechniken, etwa im Sinne des Halsrotationstests mit simultaner Registrierung okulomotorischer bzw. psychophysischer Parameter oder der Ausbau dynamischer Posturographiemethoden, bietet in Zukunft möglicherweise neue Ansätze, um den ZS als eigenständige Entität zu etablieren.

Relevanz für die Praxis

Die derzeitige Datenlage bestätigt zwar einen physiologischen Einfluss von Nackenafferenzen und -reflexen auf das vestibuläre System und damit auf die Balancefunktion im weitesten Sinn, sie gewährleistet jedoch kein pathophysiologisches Konzept für die Genese bzw. die Existenz eines „zervikogenen Schwindels“ als klinisch abgrenzbare Entität. Für die klinische Praxis empfiehlt sich, auch seltene, jedoch etablierte posttraumatische und nichttraumatische Schwindelursachen auszuschließen, bevor die nicht objektivierbare „Hilfsdiagnose“ eines zervikogenen Schwindels gestellt wird. Die eigene klinische Erfahrung zeigt, dass bei ausführlicher Diagnostik selten auf derartige Hilfsdiagnosen zurückgegriffen werden muss.

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Popper KR. Logik der Forschung. Gesammelte Werke III. 11. Aufl. Mohr, Siebeck, 2005.
- Richmond FJR, Bakker DA. Anatomical organization and sensory receptor content of soft tissues surrounding upper cervical vertebrae in the cat. *J Neurophysiol* 1982; 48: 49–61.
- Cohen LA. Role of eye and neck proprioceptive mechanisms in body orientation and motor coordination. *J Neurophysiol* 1961; 24: 1–11.
- Hlavacka F, Nijokiktjen C. Postural responses evoked by sinusoidal galvanic stimulation of the labyrinth. Influence of head position. *Acta Otolaryngol* 1985; 99: 107–12.
- Fransson PA, Karlberg M, Sterner T, et al. Direction of galvanically-induced vestibulo-postural responses during active and passive neck torsion. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 500–3.
- Pompeiano O, Manzoni D, Barnes CD. Responses of locus coeruleus neurons to labyrinth and neck stimulation. *Prog Brain Res* 1991; 88: 411–34.
- Anastasopoulos D, Mergner T. Canal-neck interaction in vestibular nuclear neurons of the cat. *Exp Brain Res* 1982; 46: 269–80.
- Schieppati M, Nardone A, Schmid M. Neck muscle fatigue affects postural control in man. *Neuroscience* 2003; 121: 277–85.
- Burke D, Hagbarth KE, Lofstedt L, et al. The responses of human muscle spindle endings to vibration during isometric contraction. *J Physiol (Lond)* 1976; 261: 673–93.
- Lund S. Postural effects of neck muscle vibration in man. *Experientia* 1980; 36: 1398.
- Bove M, Courtine G, Schieppati M. Neck muscle vibration and spatial orientation during stepping in place in humans. *J Neurophysiol* 2002; 88: 2232–41.
- Bove M, Diverio M, Pozzo T, et al. Neck muscle vibration disrupts steering of locomotion. *J Appl Physiol* 2001; 91: 581–8.
- Bigueur B, Donaldson IM, Hein A, et al. Neck muscle vibration modifies the representation of visual motion and direction in man. *Brain* 1988; 111: 1405–24.
- Popov KE, Lekhel H, Faldon M, et al. Visual and oculomotor responses induced by neck vibration in normal subjects and labyrinthine-defective patients. *Exp Brain Res* 1999; 128: 343–52.
- Igarashi M, Miyata H, Alford BR, et al. Nystagmus after experimental cervical lesions. *Laryngoscope* 1972; 82: 1609–21.
- Manzoni D, Pompeiano O, Stampacchia G. Cervical control of posture and movements. *Brain Res* 1979; 169: 615–9.
- De Jong PTVM, de Jong JMBV, Cohen B, et al. Ataxia and nystagmus induced by injection of local anesthetics in the neck. *Ann Neurol* 1977; 1: 240–6.
- Dieterich M, Pollmann W, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: electronystagmography, perception of verticality and posturography in patients before and after C2-blockade. *Cephalalgia* 1993; 13: 285–8.
- Pulaski PD, Zee DS, Robinson DA. The behavior of the vestibulo-ocular reflex at high velocities of head rotation. *Brain Res* 1981; 85: 208–17.
- Bronstein AM. Evidence for a vestibular input contributing to dynamic head stabilization in man. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; 105: 1–6.
- Ito Y, Corna S, von Brevern M, et al. Neck muscle responses to abrupt free fall of the head: comparison of normal with labyrinthine-defective human subjects. *J Physiol (Lond)* 1995; 489: 911–6.
- Peng GCY, Hain TC, Peterson BW. A dynamical model for reflex activated head movements in the horizontal plane. *Biol Cybern* 1996; 75: 309–19.
- Keshner EA, Cromwell RL, Peterson BW. Mechanisms controlling human head stabilization. 2. Head-neck dynamics during random rotations in the vertical plane. *J Neurophysiol* 1995; 73: 2302–12.
- Keshner EA, Peterson BW. Mechanisms controlling human head stabilization. 1. Head-neck dynamics during random rotations in the horizontal plane. *J Neurophysiol* 1995; 73: 2293–301.
- Gresty MA. Stability of the head: Studies in normal subjects and in patients with labyrinthine disease, head tremor, and dystonia. *Mov Disord* 1987; 2: 165–85.
- Magnus R. Körperstellung. Springer, Berlin, 1924.
- De Kleyn A. Recherches quantitatives sur les positions compensatoires l'œil chez de lapin. *Arch Neerl Physiol* 1922; 7: 138.
- Rubin AM, Young JH, Milne AC, et al. Vestibular-neck integration in the vestibular nuclei. *Brain Res* 1975; 96: 99–102.
- Igarashi M, Miyata H, Alford BR, et al. Nystagmus after experimental cervical lesions. *Laryngoscope* 1972; 82: 1609–21.
- Hikosaka D, Maeda M. Cervical effects on abducens motoneurons and their interaction with vestibulo-ocular reflex. *Exp Brain Res* 1973; 18: 512–30.
- Sawyer RN, Thurston SE, Becker KR, et al. The cervico-ocular reflex of normal human subjects in response to transient and sinusoidal trunk rotations. *J Vestib Res* 1994; 4: 245–9.
- Reisman JE, Anderson JH. Compensatory eye movements during head and body rotation in infants. *Brain Res* 1989; 484: 119–29.
- Bronstein AM, Mossman S, Luxon LM. The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. *Brain* 1991; 114: 1–11.
- Heimbrand S, Bronstein AM, Gresty MA, et al. Optically induced plasticity of the cervico-ocular reflex in patients with bilateral absence of vestibular function. *Exp Brain Res* 1996; 112: 372–80.
- Kasai T, Zee DS. Eye-head coordination in labyrinthine-defective human beings. *Brain Res* 1978; 144: 123–41.
- Bronstein AM, Morland AB, Ruddock KH, et al. Recovery from bilateral vestibular failure: implications for visual and cervico-ocular function. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1995; 520: 405–7.
- Heimbrand S, Bronstein AM, Gresty MA, et al. Optically induced plasticity of the cervico-ocular reflex in patients with bilateral absence of vestibular function. *Exp Brain Res* 1996; 112: 372–80.
- Bles W, de Graaf B. Ocular rotation and perception of the horizontal under static tilt conditions in patients without labyrinthine function. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; 111: 456–62.
- de Graaf B, Bekkering H, Erasmus C, et al. Influence of visual, vestibular, cervical, and somatosensory tilt information on ocular rotation and perception of the horizontal. *J Vestib Res* 1992; 2: 15–30.
- Bronstein AM, Mossman S, Luxon LM. The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. *Brain* 1991; 114: 1–11.
- Hotson JR, Baloh RW. Acute vestibular syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 680–5.
- Hyslop G. Intra-cranial circulatory complication of injuries of the neck. *Bull NY Acad Med* 1952; 28: 729–33.
- Ryan GM, Cope S. Cervical vertigo. *Lancet* 1955; 269: 1355–8.
- Gray LP. Extra-labyrinthine vertigo due to cervical muscle lesions. *J Laryngol* 1956; 70: 352–61.
- Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine* 1993; 18: 1803–7.
- Karlberg M, Magnusson M, Johansson R. Effects of restrained cervical mobility on voluntary eye movements and postural control. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; 111: 664–70.
- Dichgans J, Brandt T. Visual-vestibular interaction: effects on self-motion perception and postural control. In: Held R, Leibowitz

HW, Teuber HL (eds). Handbook of Sensory Physiology. Vol 8: Perception. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1978; 755–804.

48. Holtmann S, Reimann V, Beimer U. Quantifizierung der Reizparameter beim Halsdrehtest. Laryngol Rhinol Otol 1988; 67: 460–4.

49. Bronstein AM, Hood JD. The cervico-ocular reflex in normal subjects and patients with absent vestibular function. Brain Res 1986; 373: 399–408.

50. Kelders WP, Kleinrensink GJ, van der Geest JN, et al. The cervico-ocular reflex is increased in whiplash injury patients. J Neurotrauma 2005; 22: 133–7.

51. Kelders WP, Kleinrensink GJ, van der Geest JN, et al. Compensatory increase of the cervico-ocular reflex with age in healthy humans. J Physiol 2003; 553: 311–7.

52. Karlberg M, Persson L, Magnusson M. Reduced postural control in patients with chronic cervicobrachial pain syndrome. Gait Posture 1995; 3: 241–9.

53. Alund M, Ledin T, Odqvist L, et al. Dynamic posturography among patients with common neck disorders. A study of 15 cases with

suspected cervical vertigo. J Vestib Res 1993; 3: 383–9.

54. Tjell C, Rosenhall U. Smooth pursuit neck torsion test: a specific test for cervical dizziness. Am J Otol 1998; 19: 76–81.

55. Gordon CR, Levite R, Joffe V, et al. Is post-traumatic benign paroxysmal positional vertigo different from the idiopathic form? Arch Neurol 2004; 61: 1590–3.

56. Glasscock ME, Hart MJ, Rosdeutscher JD, et al. Traumatic perilymphatic fistula: how long can symptoms persist? Am J Otol 1992; 13: 333–8.

57. Gresty MA, Bronstein AM, Brandt T, et al. Neurology of otolith function: peripheral and central disorders. Brain 1992; 115: 647–73.

58. Endo K, Ichimaru K, Komagata M, et al. Cervical vertigo and dizziness after whiplash injury. Eur Spine J 2006; 15: 886–90.

59. Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V. Idiopathic bilateral vestibulopathy. Neurology 1989; 39: 272–5.

60. Brandt T, Dieterich M. Vestibular paroxysmia: vascular compression of the eighth nerve? Lancet 1994; 343: 798–9.

61. Minor LB. Superior canal dehiscence syndrome. Am J Otol 2000; 21: 9–19.

62. von Brevener M, Zeise D, Neuhauser H, et al. Acute migrainous vertigo: clinical and otographic findings. Brain 2005; 128: 365–74.

63. Brandt T, Huppert D, Dieterich M. Phobic postural vertigo: a first follow up. J Neurol 1994; 241: 191–5.

64. Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71: 8–12.

Univ.-Prof. Dr. Gerald Wiest

Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Psychoanalytiker. Fellow der International Psychoanalytic Association. Leiter der Spezialambulanz für Gleichgewichtsstörungen und des Gleichgewichtslabors an der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien. 1995 Forschungsaufenthalt an der LMU München. 1999 Schrödinger-Stipendium. 1999–2001 Research Scholar am Dept of Neurology, University of California, Los Angeles (UCLA), USA, und Visiting Physician an der Neurology Outpatient Clinic der UCLA. Seit 2007 Leiter der AG für Gleichgewichtsstörungen und Schwindel der ÖGN.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 27

Dulasolan 30/60 mg-magensaftresistente Hartkapseln Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält 30/60 mg Duloxetine (als Hydrochlorid). **Sonstige Bestandteile:** **Dulasolan 30 mg-magensaftresistente Hartkapseln:** Kapselhülle: Zucker-Pellets, Maisstärke, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30% (Eudragit L30D55), Hypromellose, Saccharose, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Triethylcitrat, Plasacryl T 20 (Glycerolmonostearat, Triethylcitrat, Polysorbat 80, gereinigtes Wasser); Kapselhülle: Titandioxid (E 171), Gelatine, Indigokarmin (E 132), Wasser; Drucktinte grün: Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisenoxid schwarz (E 172), Eisenoxid gelb (E 172). **Dulasolan 60 mg-magensaftresistente Hartkapseln:** Kapselhülle: Zucker-Pellets, Maisstärke, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30% (Eudragit L30D55), Hypromellose, Saccharose, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Triethylcitrat, Plasacryl T 20 (Glycerolmonostearat, Triethylcitrat, Polysorbat 80, gereinigtes Wasser); Kapselhülle: Titandioxid (E 171), Gelatine, Indigokarmin (E 132), Eisenoxid gelb (E 172), Wasser; Drucktinte weiß: Schellack, Propylenglycol, Povidon, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression). Zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie. Zur Behandlung der generalisierten Angststörung. Dulasolan wird angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; die gleichzeitige Anwendung von Dulasolan mit nicht-selektiven irreversiblen Monoaminooxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert; Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktionseinschränkung führt; Dulasolan darf nicht in Kombination mit Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin (d.h. starken CYP1A2-Inhibitoren) angewendet werden, da die Kombination zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Duloxetine führt; schwere Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min); der Beginn einer Behandlung mit Dulasolan ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, der die Patienten der möglichen Gefahr einer hypertensiven Krise aussetzen könnte, kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva; ATC-Code: N06AX21. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 14 und 30 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 den veröffentlichten Fachinformationen!** update: 08/2015

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **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, Natriumdozylsulfat, Magnesiumstearat (E470b). **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe am 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:** 09/2015. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Komplikationen bei intrathekaler Baclofentherapie

H. Wolf¹, C. Neuhauser¹, C. Franta^{1,2}, D. Hauer¹, K. Ungersböck³, S. Oberndorfer^{1,2}

Kurzfassung: Bei Schädigung der Pyramidenbahn kann es unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung zu einem spastischen Syndrom kommen. Im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten nimmt die symptomatische Therapie des spastischen Syndroms einen großen Stellenwert ein. Nach Ausschöpfung oraler medikamentöser Therapien und manueller physiotherapeutischer Ansätze zur Behandlung des spastischen Syndroms ist die intrathekale Baclofentherapie (ITB) eine zu prüfende Option.

Nach entsprechender Indikationsstellung hat sich die ITB bei Patienten mit Para- oder Tetraspastik als besonders effektiv erwiesen, um den Muskeltonus zu senken. Allerdings werden in der Literatur bei bis zu 55 % der langzeitbehandelten Patienten Komplikationen dokumentiert [1–5].

Eine Analyse der patientenbezogenen Unterlagen von 20 ITB-Patienten des Universitätsklinikums St. Pölten ergab eine Komplikationsrate von 30 %. Die Komplikationen an unserem Zentrum

standen ausschließlich in Zusammenhang mit dem spinalen Katheter. In 66 % der Fälle lag ein Defekt direkt an der Verbindung vom spinalen Katheter zum Pumpensegment vor. Eine weitere Verbesserung des Pumpensystems in diesem Bereich zur Vermeidung von Materialermüdung würde somit eine wesentliche Fehlerquelle entschärfen und eventuell erforderliche operative Revisionen vermeiden.

Schlüsselwörter: spastisches Syndrom, intrathekale Baclofentherapie, Paraspastik, Tetraspastik

Abstract: Complications of Intrathecal Baclofen Pump Therapy. Damage occurring in descending motor pathways can result, regardless of the underlying disease, in a spastic syndrome. The quality of life in these patients depends on an effective symptomatic treatment.

Intrathecal administration of baclofen (ITB) has proved to be a useful treatment of spasticity in patients with para- or tetraparesis. However, in the long-term treatment, up to 55 % of patients suffer from complications [1–5].

An internal retrospective analysis of 20 ITB patients treated at the University Hospital St. Pölten exhibited a complication rate of 30 %, exclusively in relation with the spinal catheter system. Especially a defect of the connection from the spinal segment to the pump segment was present in 66 % of the cases. Further improvement of the catheter system would therefore reduce a major source of failure and prevent surgical revisions.

J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (1): 13–5.

Key words: spastic syndrome, intrathecal administration of baclofen, paraparesis, tetraparesis

■ Einleitung

Bei Patienten mit einem spastischen Syndrom spinaler oder zerebraler Ursache ist die Lebensqualität durch schmerzhafte Muskelspasmen mit enthemmten Stellreflexen sowie Kontrakturen bis hin zur spastischen Fixation deutlich beeinträchtigt. Die zugrunde liegenden Erkrankungen, bei welchen Spastik auftritt, sind heterogen. Eine zentrale Rolle spielt die Läsion absteigender motorischer Bahnen und die darauffolgende Adaptation des neuromuskulären Systems [6]. Die häufigsten Ursachen umfassen Multiple Sklerose, zerebrovaskuläre Infarkte, Schädel-Hirn-Traumen, hypoxische Hirnschädigungen und Rückenmarksläsionen. Anhand der Ausbreitung der Spastik und des Verteilungsmusters unterscheidet man zwischen einer fokalen, multifokalen, segmentalen oder generalisierten Spastik sowie einer Hemispastik. Hauptziele der Spastiktherapie sind Verbesserungen motorischer Funktionen (wobei die Stützfunktion der Spastik berücksichtigt werden muss), Schmerzreduktion, Erleichterung pflegerischer Maßnahmen (vor allem der Intimpflege bei Adduktorenspastik) und Vermeidung von Komplikationen (Kontrakturen, Dekubitalulzera). Hierauf basierend wird in der Therapie ein Stufenplan (Abb. 1) empfohlen.

Dabei kommt der Krankengymnastik bei allen Formen eine wesentliche Bedeutung zu [7, 8]. Zu den oralen medikamentösen Therapieoptionen zählen Spasmolytika wie Baclofen

(GABA-B-Agonist), Tizanidin (zentraler Alpha-2-Agonist), Benzodiazepine (GABA-A-Agonisten), Dantrolen (Hemmung der Kalzium-Ionen-Freisetzung im Muskel), Tolperison (zentral wirksam durch Blockade des Natriumeinstroms an Neuronen) oder Cannabis-Derivate (Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) [9]. Bei fokaler Spastik hat sich vor allem der intramuskuläre Einsatz von Botulinum-Neurotoxin A bewährt [10, 11].

Bei ausgeprägter Para- oder Tetraspastik ist der therapeutische Nutzen dieser Therapien aber oftmals unzureichend oder durch systemische Nebenwirkungen limitiert. Hier hat sich die intrathekale Baclofentherapie (ITB) als hocheffektiv erwiesen, um den Muskeltonus zu senken und damit schmerzhafte Spasmen sowie das Auftreten von Kontrakturen zu verhindern [12]. Eine Verbesserung der Rumpfkontrolle und Mobilität ist möglich, zudem wird eine Erleichterung der Pflege berichtet. In der Langzeitbehandlung sind aber vor allem Defekte des Pumpen- und/oder Kathetersystems häufig, je nach Literaturquelle werden hier Komplikationsraten von 37–55 % berichtet [1–5].

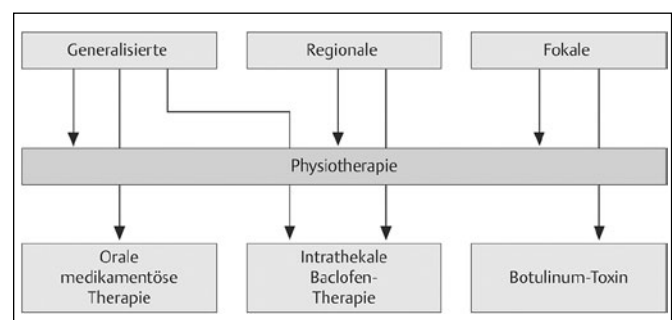


Abbildung 1: Schema der Stufentherapie der Spastik in Abhängigkeit von Lokalisation, klinischer Ausprägung und sekundären Komplikationen. Aus [13] mit Genehmigung des Georg Thieme Verlags.

Eingelangt am 10. Februar 2015; angenommen am 11. Februar 2015

Aus der ¹Abteilung für Neurologie, dem ²Karl-Landsteiner-Institut für klinische Neurologie und Neuropsychologie und der ³Abteilung für Neurochirurgie, Universitätsklinikum St. Pölten, Karl-Landsteiner-Privatuniversität

Korrespondenzadresse: Dr. Hubert Wolf, Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum St. Pölten, Karl-Landsteiner-Privatuniversität, A-3100 St. Pölten, Propst-Führer-Straße 4; E-Mail: hubert.wolf@stpaelten.lknoe.at

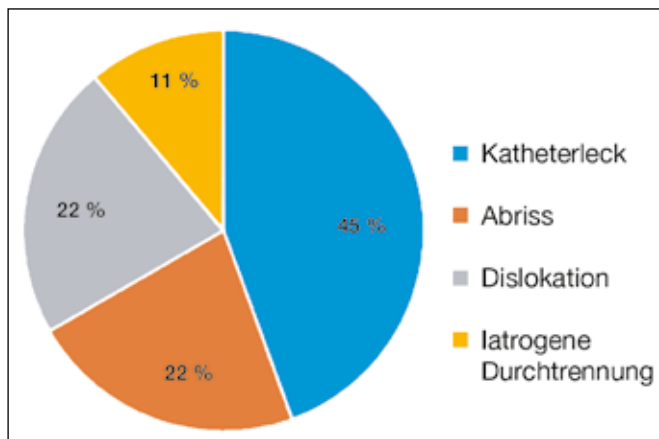


Abbildung 2: Komplikationen – Spinaler Katheter.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Ursachen für das Auftreten von Fehlfunktionen der ITB am Standort St. Pölten zu evaluieren. Zwischen 2004 und 2013 wurden 20 Patienten mit ITB an der neurologischen und neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums St. Pölten in Niederösterreich betreut. In einer retrospektiven Untersuchung der patientenbezogenen Krankenhausunterlagen wurden die Komplikationsraten und die Ursachen der Komplikationen bei ITB analysiert.

Ergebnisse

Die Indikation zur ITB wird im Rahmen einer standardisierten interdisziplinären neurologisch-neurochirurgischen Besprechung geprüft. Wenn ein Therapieerfolg zu erwarten und die operative Implantation technisch möglich ist, wird ein initialer intrathekaler Therapieversuch mit Baclofen mittels Lumbalpunktion durchgeführt. Das Ansprechen hierauf wird durch klinisch-neurologische Untersuchungen, auch unter Berücksichtigung der Ashworth-Skala, beurteilt. Bei positivem Ergebnis der Austestung wird die endgültige Indikation für den Eingriff im Einverständnis mit dem Patienten gestellt.

Der Großteil unserer Patienten mit ITB war an einer sekundär oder primär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose erkrankt ($n = 14$). Weitere Ursachen für die Para- oder Tetrapastik waren traumatische Querschnittslähmungen ($n = 2$), hypoxische Hirnschäden ($n = 2$) sowie Schädel-Hirn-Trauma ($n = 1$) und zerebrales Meningeom ($n = 1$). Die untersuchten Patienten (7 weiblich, 13 männlich) hatten ein medianes Alter von 53 Jahren (Range 29–69). Die mediane Beobachtungszeit betrug 51 Monate (Range 3–119). Bei 6 von 20 Patienten (30 %) traten insgesamt 9 Komplikationen auf (Abb. 2), welche eine operative Revision erforderlich machten.

Die mediane Dauer vom Zeitpunkt der Implantation bzw. der Revision bis zum Auftreten einer Komplikation lag bei 18 Monaten (Range 3–93). In 4 Fällen war für die Fehlfunktion der ITB ein Leck des spinalen Katheters unmittelbar an der Konnektionsstelle zum Pumpensegment ursächlich (45 %; Abb. 2, 3). Zweimal war der spinale Katheter direkt nach der Flügelmanschette an der Faszie gerissen (22 %; Abb. 2), in weiteren 2 Fällen war der spinale Katheter nach epifaszial disloziert und geknickt (22 %; Abb. 2, 4). Bei einem der Patienten wurde der spinale Katheter iatrogen im Rahmen einer Nephrektomie durchtrennt (11 %; Abb. 2). Katheterleckagen

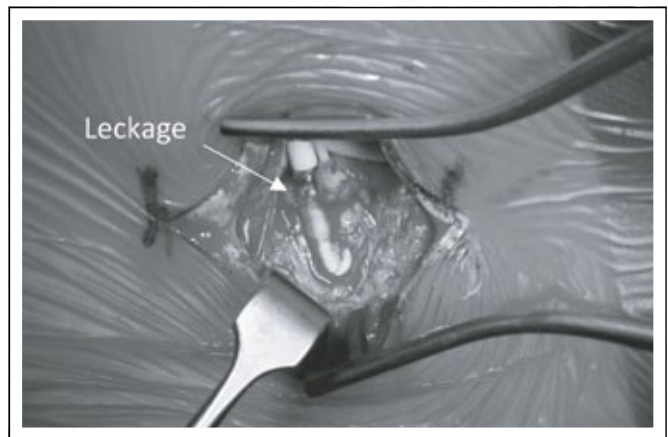


Abbildung 3: Intraoperative Darstellung des spinalen Katheters.

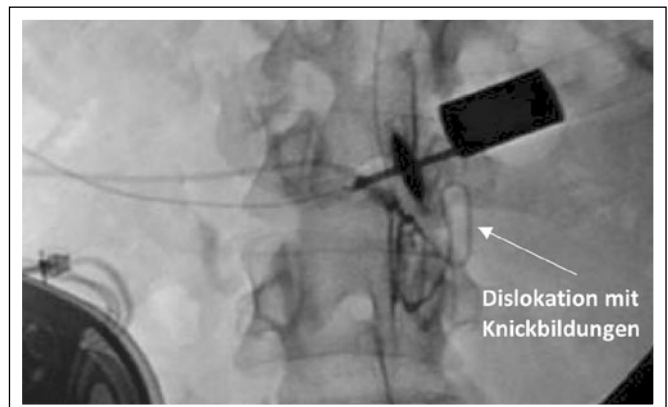


Abbildung 4: Durchleuchtung mit Darstellung des spinalen Katheters nach Kontrastmittelanwendung.

traten in 3 Fällen bei bettlägerigen, höchstgradig tetraparetischen Patienten sowie einem rollstuhlmobilen, paraplegischen Patienten auf. Ein Abriss des spinalen Katheters sowie eine Dislokation ereigneten sich bei je einem bettlägerigen, tetraparetischen sowie einem rollstuhlmobilen, paraplegischen Patienten.

Diskussion

In unserem Zentrum lag die Komplikationsrate nach Implantation einer ITB bei 30 %, wobei in allen Fällen eine operative Revision erforderlich war. In der vorliegenden Literatur werden Komplikationsraten zwischen 25 und 55 % [1–5] angegeben. Weder die Indikation für die ITB noch die Lage (Spinalsegment) bzw. die Länge des spinalen Katheters oder die Dauer der ITB bis zum Auftreten einer Fehlfunktion waren prädiktive Faktoren einer möglichen Komplikation. Auch der Behinderungsgrad bzw. die Mobilität der Patienten waren bei unserer Untersuchung keine relevanten Faktoren. Fehlfunktionen der ITB standen an unserem Zentrum ausschließlich in Zusammenhang mit dem spinalen Katheter. Die Ergebnisse unserer Untersuchung decken sich mit anderen Quellen, wo Komplikationen meist auf den spinalen Katheter zurückgeführt werden [2–5]. In zwei Drittel der Fälle (67 %) waren bei unseren Patienten Defekte unmittelbar an der Verbindung vom Spinal- zum Pumpensegment aufgetreten. Diesbezüglich würde eine weitere Verbesserung des spinalen Katheters in diesem Bereich bzw. der Verbindung zum Pumpensegment

zur Vermeidung von Materialermüdung eine wesentliche Fehlerquelle entschärfen.

■ Relevanz für die Praxis

Bei Patienten mit einem spastischen Syndrom ist die Lebensqualität maßgeblich von einer suffizienten Spastiktherapie abhängig. Bei schwer betroffenen Patienten mit Para- oder Tetraspastik sind oral oder intramuskulär verabreichte Spasmolytika oft unzureichend wirksam oder werden durch unerwünschte Nebenwirkungen nicht toleriert. Hier hat sich die ITB als wertvolle Therapieoption bewährt, wobei die relativ hohen Komplikationsraten, oftmals mit Notwendigkeit zur operativen Revision, bedacht werden müssen.

■ Interessenkonflikt

Es gibt keine Interessenkonflikte.

Literatur:

1. Draulans N, Vermeersch K, Degraeuwe B, et al. Intrathecal baclofen in multiple sclerosis and spinal cord injury: complications and long-term dosage evolution. Clin Rehabil 2013; 27: 1137–43.
2. Borriani L, Besnamil D, Thiebaut JB, et al. Occurrence of adverse events in long-term intrathecal baclofen infusion: a 1-year follow-up study of 158 adults. Arch Phys Med Rehabil 2014; 95: 1032–8.
3. Azouvi P, Mane M, Thiebaut JB, et al. Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77: 35–9.
4. Plassat R, Perrouin Verbe B, Menei P, et al. Treatment of spasticity with intrathecal baclofen administration: long-term follow-up, review of 40 patients. Spinal Cord 2004; 42: 686–93.
5. Motta F, Antonello CE. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. J Neurosurg Pediatr 2014; 13: 301–6.
6. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. Biomed Res Int 2014; 2014: 354906.
7. Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ, et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 174–9.
8. Paci M. Physiotherapy based on the Bobath concept for adults with post-stroke hemiplegia: a review of effectiveness studies. J Rehabil Med 2003; 35: 2–7.
9. Paisley S, Beard S, Hunn A, et al. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. Mult Scler 2002; 8: 319–29.
10. Bennecke R. Botulinum toxin for spasms and spasticity in the lower extremities. In: Jankovic J, Hallett M (eds). Therapy with botulinum toxin. Marcel Dekker Inc, New York, 1994; 557–65.
11. Burbaud PM, Wiart L, Dubas JL, et al. Arandomized, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic food in hemiparetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1996; 61: 265–9.
12. Furr-Stimming E, Boyle AM, Schiess MC. Spasticity and intrathecal baclofen. Semin Neurol 2014; 34: 591–6.
13. Diener HC, Weimar C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2012.



Dr. Hubert Wolf

Studium der Humanmedizin bis 2006 in Wien. Von 2007 bis 2010 Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin. Seit 2010 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an der Abteilung für Neurologie am Universitätsklinikum St. Pölten der Karl-Landsteiner-Privatuniversität.



Guter Start in den Tag für Parkinson-Patienten¹



Azilect® – seit 01.01.2016 zurück in der Teva-Familie

- besserer Start in den Tag durch signifikante Reduktion des Morning-OFF
- deutlich weniger OFF-Phasen im Tagesverlauf
- jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin als Mesilat

¹ Reichmann, H et al., Basal Ganglia 5 (2015); 101–106.
Fachkurzinformation siehe Seite 22



ratiopharm

Zerebrale Bildgebung bei affektiven Störungen und Angsterkrankungen

P. Baldinger-Melich, C. Kraus, A. Hahn, R. Lanzenberger, S. Kasper

Kurzfassung: Ein Forschungsschwerpunkt im Bereich der biologischen Psychiatrie ist die Erfassung von objektiven, klinisch messbaren Parametern in der Diagnostik psychischer Erkrankungen. Vielversprechend als potentielle Marker für psychiatrische Störungen sind Daten aus der Bildgebung des Gehirns, welche beispielsweise mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) oder Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelt werden können. Diese Methoden konnten in der vergangenen Jahrzehnten neue Erkenntnisse über die strukturellen, funktionellen und neurochemischen (z.B. Neurotransmitter) Unterschiede zwischen dem Gehirn Gesunder und Kranker liefern. In dieser Übersichtsarbeit werden rezente Forschungsergebnisse aus dem PET- und MRT-Bereich bei affektiven und Angsterkrankungen zusammengefasst. Ein spezieller Fokus liegt zudem auf dem Serotoninsystem, da mittels PET und spezifischer Radiopharmaka unterschiedliche Rezeptoren, Enzyme und Transporter in diesem Neurotransmittersystem quantifiziert werden können. Bislang dient die zerebrale Bildgebung im Bereich der Psychiatrie in erster Linie der Ausschlussdiagnostik, dennoch hat dieser Forschungszweig we-

sentlich zu unserem Verständnis psychischer Erkrankungen beigetragen. Die Fülle an Befunden in diesem Bereich zeugt von einem Umdenken in der Psychiatrie, welche in Zukunft vermehrt biologische Parameter in der klinischen Tätigkeit berücksichtigt. Besonders vielversprechend erscheint die Erfassung prädiktiver Marker des Behandlungserfolges in der klinischen Routine.

Schlüsselwörter: Zerebrale Bildgebung, Positronen-Emissionstomographie, Magnetresonanztomographie, Serotonin, affektive Störung, Angststörung

Abstract: Neuroimaging in affective and anxiety disorders. In biological psychiatry, the detection of objective, clinically measurable parameters for the diagnostic assessment of psychiatric illnesses has been a main research focus. Data retrieved from neuroimaging studies e.g., using positron emission tomography (PET) or magnetic resonance imaging (MRI) were shown to be promising markers for psychiatric disorders. In the last decades, new insights regarding structural, functional and neurochemical (e.g. neurotrans-

mitters) differences between patients and healthy subjects could be collected thanks to these methodologies. The present article attempts to review recent research findings retrieved from PET and MRI studies in affective and anxiety disorders. Additionally, focus was placed on the serotonergic system as different receptors, transporters and enzymes within this system can be assessed using PET and specific radioligands. Up to now in psychiatry, neuroimaging was primarily used as a tool to exclude organic etiologies for psychiatric disorders. Nonetheless, research using neuroimaging has contributed to a better understanding of the pathophysiology of psychiatric illnesses. The wealth of literature in this field mirrors a reevaluation of biological psychiatry, where biological markers play an increasing role also in clinical routine. Most promising seems to be the acquisition of predictive markers for treatment response in a psychiatrist's daily practice. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (1): 16–20.**

Keywords: Neuroimaging, positron emission tomography (PET), serotonin, affective disorder, anxiety disorder

■ Einleitung

Im Gegensatz zu anderen medizinischen Disziplinen beruht die Diagnostik in der Psychiatrie bis heute vorwiegend auf der Expertise von Fachärzten, die – abgesehen von ihrer klinischen Erfahrung – auf Diagnose-Klassifikationssysteme wie den ICD-10 (International Classification of Diseases) sowie psychometrische Skalen zurückgreifen, um das Vorhandensein und die Ausprägung von Symptomen möglichst zuverlässig beurteilen zu können. Der Ansatz der „Eminence-based Medicine“, also der Meinung von Experten als Grundlage, auf welcher ärztliches Handeln beruht, gilt heutzutage in sämtlichen anderen medizinischen Fachgebieten eher als veraltet bzw. ungenügend und wurde von der „Evidence-based Medicine“ abgelöst. In der modernen Medizin werden klinische Studien und Wissen, welches aus der Grundlagenforschung gewonnen wurde, als Basis für diagnostische Handlungen und therapeutische Entscheidungen herangezogen. So würde man sich selbstverständlich auch im Bereich der Psychiatrie erwarten, dass die Diagnostik und Therapie der verschiedenen Krankheitsbilder auf objektiven, klinischen Parametern beruht.

Wenngleich insbesondere im Bereich der Psychopharmakologie eine Vielzahl an klinischen Studien durchgeführt wurde, auf deren Ergebnissen die Zulassung und Verordnung von Psychopharmaka beruht, scheint im Vergleich zu anderen medizinischen Disziplinen, wo – neben der Beurteilung der klinischen Symptomatik – die Einholung von Laborparametern oder radiologischen Befunden für die Diagnosesicherung eine Selbstverständlichkeit ist, diese Vorgehensweise sich im Bereich der Psychiatrie trotz des wissenschaftlichen Fortschritts in den vergangenen Jahren noch nicht vollends durchgesetzt zu haben.

Die Identifikation von spezifischen und sensiblen Biomarkern für psychiatrische Erkrankungen stellt ein lang verfolgtes Ziel in diesem Fachzweig dar [1]. Als Ursache für die bislang sehr spärlich ausfallenden Ergebnisse werden in der Literatur eine mangelhafte Vergleichbarkeit der Untersuchungen sowie unzureichende Replikationsstudien genannt, außerdem werden die gängigen Diagnose-Klassifikationssysteme, welche nicht auf einer auf biologischen Parametern basierenden Einteilung aufgebaut sind, immer häufiger in Frage gestellt [2]. Tatsächlich finden sich bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen deutliche Überschneidungen in der klinischen Symptomatik, ausgeprägte Parallelen in der Behandlung unterschiedlicher Störungen sowie ein gehäuftes Auftreten von psychiatrischen Komorbiditäten, was eine klare Abgrenzung der psychischen Entitäten erschwert.

Bislang dient die zerebrale Bildgebung im klinischen Alltag eines Psychiaters vor allem der Ausschlussdiagnostik. Dennoch lässt die aktuelle Forschung derzeit erwarten, dass ver-

Eingelangt am 29. Mai 2015, angenommen nach Review am 13. August 2015
Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

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

schiedene Bildgebungsmodalitäten (strukturelle, funktionelle und molekulare Bildgebung) mit steigender Verfügbarkeit und damit einhergehender Kostenreduktion in Zukunft einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik und Verlaufskontrolle psychiatrischer Erkrankungen erlangen werden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird die zerebrale Bildgebung im Gebiet der Psychiatrie in erster Linie zum Ausschluss einer organischen Ursache für eine psychiatrische Störung (z. B. im Rahmen eines akuten Verwirrheitszustandes) und in der Demenz-Diagnostik eingesetzt. Es werden sowohl radiologische als auch nuklearmedizinische Methoden herangezogen. Strukturelle Veränderungen werden entweder mittels Computertomographie (CT), für eine bessere Auflösung aber mit der Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt. Funktionelle Veränderungen werden mittels sogenannter funktioneller MRT oder unter Einsatz bestimmter, radioaktiv markierter Moleküle mithilfe der Positronen-Emissionstomographie (PET) oder Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) visualisiert, welche spezifische Strukturen im Gehirn binden und dadurch messbar machen, z. B. Glukose als Marker für den regionalen Energieverbrauch in der Demenz- und Tumordiagnostik (Fluordesoxyglukose-PET).

Im Folgenden soll jedoch nicht weiter auf die bereits etablierten zerebralen Bildgebungsanwendungen eingegangen werden, sondern auf rezente Forschungsergebnisse, welche sehr vielversprechend als zukünftige diagnostische Marker für affektive Störungen und Angsterkrankungen erscheinen.

■ PET

Im Bereich der biologischen Psychiatrie wird die Ansicht vertreten, dass ein neurochemisches Ungleichgewicht auf Neurotransmitterebene und die sich daraus ergebende dysfunktionale Kommunikation zwischen Neuronen und veränderten Schaltkreisen im Gehirn mit der Entwicklung psychischer Erkrankungen einhergeht. Durch den Einsatz von Psychopharmaka konnten diese Theorien, wie beispielsweise die sogenannte Monoaminhypothese der Depression [3], bestätigt werden: Als primärer Wirkungsmechanismus führt der Großteil der gängigen Antidepressiva über die Blockade des Serotonintransporters, welcher für den Rücktransport von Serotonin vom synaptischen Spalt in das Neuron verantwortlich ist, zu einer Erhöhung der extrazellulären Serotoninkonzentration. Im Umkehrschluss ist dies also hinweisend dafür, dass ein Mangel an Serotonin zum Entstehen von depressiven Symptomen, wie Antriebslosigkeit, reduziertem Appetit oder Schlafstörungen, führen kann. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass nicht ein Neurotransmittersystem alleine, sondern vielmehr ganze Hirnregionen und die Schaltkreise zwischen verschiedenen Systemen im Rahmen einer psychiatrischen Erkrankung gestört sind.

Hier kommt die neuronale Bildgebung ins Spiel. Mit der Technik der Positronen-Emissionstomographie (PET) haben wir heute die Möglichkeit, mithilfe spezifischer und selektiver Radiopharmaka bestimmte Proteine im Gehirn zu markieren und somit sichtbar und messbar zu machen. Diese Radioliganden binden an Schlüsselproteine verschiedener Neurotransmittersysteme, wie beispielsweise Rezeptoren, Enzyme oder Transporterproteine, deren Verfügbarkeit im Gehirn

gesunder und kranker Personen verglichen werden kann. Es sind aktuell etwa 100 Radioliganden für das Gehirn verfügbar und die PET weist eine sehr geringe Test-Retest-Variabilität von weniger als 10 % auf [4]. Im vergangenen Jahrzehnt wurden zahlreiche Studien in verschiedenen Patientenkollektiven mit unterschiedlichen Radioliganden durchgeführt, die zu einem enormen Wissenszuwachs im Bereich der biologischen Psychiatrie geführt haben; dies soll im Folgenden anhand des Serotoninsystems veranschaulicht werden.

Die Diversität der via Serotonin gesteuerten Funktionen, wie die Stimmung, Sexualität, die Körpertemperatur usw., spiegelt sich in der Komplexität dieses Neurotransmittersystems wider [5]. Der Großteil der serotonergen Neuronen ist im Mittelhirn im Bereich der Raphekerne lokalisiert und projiziert in frontale, kortikale Regionen sowie Areale des limbischen Systems. Es wurden bislang mindestens 14 Rezeptoren identifiziert, über welche sich die Funktionen des Serotoninsystems entfalten [5], wobei die Rezeptorfamilien 1 (5-HT₁) und 2 (5-HT₂) bislang am besten erforscht wurden, da sie eine Rolle im Wirkmechanismus verschiedener psychoaktiver Substanzen (Antidepressiva, Antipsychotika, Anti-Migräne-Mittel) spielen und adäquate Radioliganden zur Visualisierung verfügbar sind. Serotonin wird von der Tryptophan-Hydroxylase-2 aus der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan synthetisiert und von der Monoaminoxidase-A (MAO-A) abgebaut. Serotonin wird in den synaptischen Spalt freigesetzt und wie bereits erwähnt vom Serotonintransporter (SERT) aus der Synapse zurück ins Neuron transportiert.

Mittels PET besteht derzeit die Möglichkeit, sowohl verschiedene Serotoninrezeptoren als auch den SERT sowie die MAO-A darzustellen (siehe Abbildung 1). So konnte beispielsweise mit dem Radiopharmakon [11C]Harmine gezeigt werden, dass depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine um ca. 30 % höhere MAO-A-Konzentration in fast allen Hirnregionen aufweisen [6], was im Sinne der Monoamin-Hypothese der Depression vermuten lässt, dass Patienten aufgrund der höheren Enzymaktivität und Abbaurate von Serotonin geringere extrazelluläre Serotoninkonzentrationen aufweisen.

Für den SERT stehen verschiedene PET-Liganden zur Verfügung, beispielsweise [11C]DASB oder [11C]MADAM. Aufgrund seiner wesentlichen Rolle im Wirkungsmechanismus von Antidepressiva wurde bislang eine Vielzahl von Studien publiziert, welche die Dichte des SERT bei depressiven Patienten und Gesunden vergleichen. In einer rezenten Meta-Analyse, die insgesamt aus 36 Untersuchungen 364 Patienten und 372 gesunde Probanden zusammenfasst, wurde eine reduzierte SERT-Verfügbarkeit bei Patienten im Mittelhirn, der Amygdala, dem Thalamus und dem Striatum festgestellt [7]. Mittels PET kann jedoch nicht nur die Dichte des SERT im Gesunden und Kranken dargestellt, sondern auch die Okkupanz des SERT durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) quantifiziert werden. Tatsächlich kompetitieren SSRI mit [11C]DASB um die Bindung am SERT und verdrängen den Radioliganden. Die messbare SERT-Bindung von [11C]DASB nimmt dadurch nach Gabe von SSRI im Längsschnitt ab und bietet ein indirektes Maß für die Bindung von Antidepressiva an den SERT. Jene Regionen, die hohe Transporter-

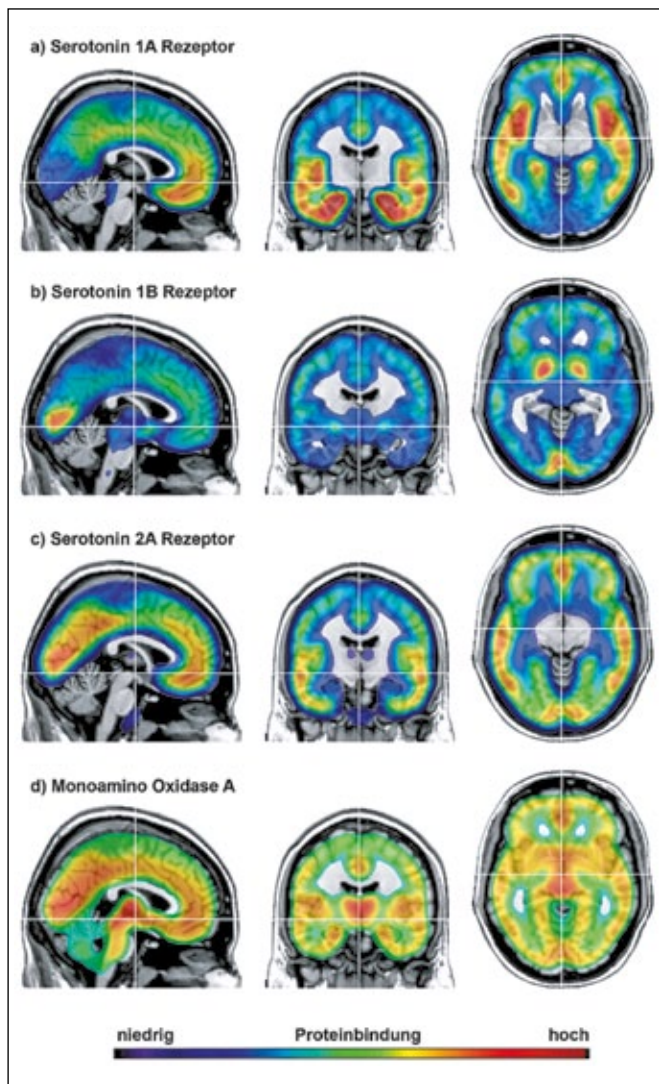


Abbildung 1: Verteilung des Serotonin-1A- (a), Serotonin-1B- (b), Serotonin-2A- (c) Rezeptors und der Monoaminoxidase A (d), gemessen mittels Positronenemissionstomographie und den Radioliganden [carbonyl-¹¹C]WAY-100635 (a), [¹¹C]P943 (b), [18F]Altanserin (c) und [¹¹C]Harmine (d) bei gesunden Probanden. Die Farbtabelle zeigt das Bindungspotenzial an, wobei ein hohes Bindungspotenzial rot und ein niedriges Bindungspotenzial blau dargestellt ist. Man beachte die unterschiedliche regionale Verteilung der verschiedenen Proteine im unmittelbaren Vergleich, beispielsweise im präfrontalen Kortex (hohe Serotonin-1A-Rezeptorbindung im Vergleich zum Serotonin-1B-Rezeptor). Zur besseren anatomischen Einordnung wurden die Daten auf magnetresonanztomographische Schnittbilder überlagert.

ichten aufweisen, wie das Striatum, der Thalamus und die Raphekerne im Mittelhirn (siehe Abbildung 1), zeigen bei üblichen therapeutischen Dosen meist Okkupanzwerte um die 80 % [8]. Man vermutet, dass eine Okkupanz dieser Höhe zum Erzielen eines relevanten therapeutischen Effekts bei affektiven Störungen erforderlich ist [8]. In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, dass ein niedriges SERT-Bindungspotenzial in der Rapheregion im Verhältnis jenem in anderen Hirnregionen bei depressiven Patienten mit einem guten Therapieansprechen auf Escitalopram und Citalopram korreliert, was hinweisend dafür ist, dass das regionale Gleichgewicht der SERT-Dichte bei Betroffenen verändert ist und durch die Therapie verändert wird [9]. Damit stellt der SERT einen vielversprechenden Kandidaten als Biomarker für Therapieansprechen auf Antidepressiva dar.

Der Serotonin-1A-Rezeptor (5-HT_{1A}) ist der wichtigste inhibitorische Serotoninrezeptor und wird als Heterorezeptor

auf GABA- und glutamatergen Neuronen u.a. im Hippokampus, der Amygdala, der Insula, dem orbitofrontalen und anterioren zingulären Kortex exprimiert (siehe Abbildung 1). Zudem existiert das Protein auch als autinhibitorischer Rezeptor auf serotonergen Neuronen im Mittelhirn und übt dadurch eine hemmende Wirkung auf die serotonerge Neurotransmission und sekundär auf die Serotoninausschüttung aus. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass der 5-HT_{1A}-Rezeptor ein konsistenter Marker für Depression ist [10]; so wurde wiederholt gezeigt, dass dieser Rezeptor bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden in veränderter Dichte vorhanden ist [11, 12]. 5-HT_{1A} scheint auch eine wesentliche Rolle in der Entstehung von Angsterkrankungen zu spielen, denn der Rezeptor ist bei Patienten, die von einer Sozialphobie oder Panikstörung betroffen sind, im Vergleich zu gesunden Probanden reduziert [13, 14]. Weiters konnte gezeigt werden, dass sowohl eine Therapie mit Antidepressiva [15] und Anxiolytika [16] als auch mit nicht-pharmakologischen Therapiemethoden wie der Elektrokonvulsionstherapie [17] mit einer Änderung der 5-HT_{1A}-Rezeptordichte einhergeht, was die Bedeutung dieses Proteins in der Entstehung von affektiven und Angststörungen sowie in deren Behandlung weiter unterstreicht.

Da diese Untersuchungen sehr kosten- und arbeitsintensiv sind, wird derzeit versucht, im PET-Bereich durch Zusammenarbeit verschiedener spezialisierten Zentren für die aktuell mittels Radioliganden darstellbaren Proteine Datenbanken für Gesunde und Kranke zu erstellen, um beispielsweise allgemein anerkannte Richtwerte für das 5-HT_{1A}-Bindungspotenzial beim gesunden Menschen festzulegen und der Allgemeinheit zugänglich zu machen [18]. So können für verschiedene Serotoninrezeptoren sogenannte „Bindungslandkarten“ erstellt und miteinander verglichen werden (siehe Abbildung 1) [19].

■ MRT

Neben der molekularen Bildgebung mittels PET stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) eine weitere wichtige Methode der neuronalen Bildgebung dar, mit dem Vorteil, nicht mit einer radioaktiven Strahlenbelastung einherzugehen. Eine Forschungsrichtung bedient sich der strukturellen MRT, um regionale Volumenunterschiede im Gehirn psychisch kranker Menschen im Vergleich zum gesunden Gehirn festzustellen. Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, dass depressive Störungen mit strukturellen Veränderungen in limbischen und kortikalen Strukturen assoziiert sind. Im Sinne der Neuroplastizitätshypothese der Depression konnten reduzierte Volumina beispielsweise im Hippokampus, der Amygdala, den Basalganglien, dem orbitofrontalen Kortex und im Bereich des subgenualen Teils des anterioren zingulären Kortex dokumentiert werden [20–22]. Weiters besteht die Möglichkeit, mittels MRT die Funktion des Gehirns zu testen (funktionelle MRT, siehe Abbildung 2), indem der Blutfluss bzw. die Ratio von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin in verschiedenen Hirnregionen gemessen wird („Blood Oxygenation Level Dependant“, BOLD Kontrast), während die Person im Scanner sich bestimmten Aufgaben unterzieht. Auf diese Art und Weise kann die Aktivierbarkeit bestimmter Hirnregionen mit verschiedenen Stimulationsverfahren geprüft wer-

den. So konnte gezeigt werden, dass die Amygdala eine wesentliche Rolle in der Verarbeitung von emotionalen Stimuli, insbesondere von Angst, spielt, und dass die Aktivierung dieser Region bei Patienten mit einer Angststörung überschießend ist [23]. Die Hyperaktivität dieser Hirnregion ist das am häufigsten replizierte Ergebnis im Bereich der Angsterkrankungen und verbindet diese heterogene Gruppe als gemeinsames neurobiologisches Korrelat (siehe Abbildung 2). Diese verstärkte Aktivierung der Amygdala auf ängstliche Gesichter oder andere aversive Stimuli kann unter Gabe einer antidepressiven Therapie mit SSRI erneut normalisiert werden [24].

Schließlich können mittels MRT auch bestimmte neuronale Netzwerke definiert und Funktionen zugeordnet werden, indem man beurteilt, welche Regionen bei bestimmten Aufgaben gleichzeitig aktiv sind. In diesem Kontext konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer Sozialphobie die Konnektivität zwischen der Amygdala und dem orbitofrontalen Kortex im Vergleich zu Gesunden verändert ist [25].

Diskussion

In der Erforschung neuropsychiatrischer Fragestellungen ermöglichen bildgebende Verfahren des Gehirns wie die PET und die MRT die Überprüfung theoretischer Krankheitskonzepte und tragen dadurch zur Entwicklung evidenzbasierter Diagnosesysteme und Therapiestrategien bei. Aufgrund der hohen Kosten und der geringen Verfügbarkeit, des hohen Aufwands und der notwendigen Qualifikation in diesem Bereich konnte die neuronale Bildgebung bei psychiatrischen Erkrankungen bislang nicht ihren Weg in die klinische Praxis finden. Ursächlich sind hierfür auch die mangelnde Vergleichbarkeit und Replikation der Untersuchungen und die sich daraus ergebenden inkonsistenten Ergebnisse in der Literatur. Dennoch haben die technischen Fortschritte und zunehmenden Möglichkeiten, beispielsweise der multimodalen Bildgebung (Kombinationsgeräte aus PET und MRT), wesentlich zu unserem Verständnis der biologischen Genese psychischer Erkrankungen geführt. Die unglaubliche Fülle an Studien und Befunden in den vergangenen Jahrzehnten zu diesem Thema zeugt von der Bedeutung der Bildgebung im Bereich der Psychiatrie. Es werden große Hoffnungen in diesen Forschungsbereich gesetzt, um die Überschneidungen und Unschärfen in den psychiatrischen Phänotypen aufzuklären und die verschiedenen Krankheitsbilder auf Basis der Gehirnfunktion und -morphologie spezifizieren zu können. Ein wichtiges Ziel ist auch weiterhin die Identifikation bzw. Prüfung von potentiellen biologischen Markern für das Ansprechen auf Psychopharmaka, wie beispielsweise die SERT- oder 5-HT_{1A}-Rezeptordichte.

In diesem Sinne wurde 2014 auch vom „European College of Neuropsychopharmacology“ (ENCP) eine neue neurowissenschaftlich fundierte Nomenklatur für Psychopharmaka angeregt, basierend auf dem Aktionsmodus des Agens und der involvierten Neurotransmittersysteme. Dieses neue Klassifikationssystem soll auch vermehrt die aktuellen Befunde aus dem Neuroimaging-Bereich berücksichtigen und zeugt von einem Umdenken im Bereich der Psychiatrie, welche – vergleichbar zu anderen medizinischen Disziplinen – in Zukunft ebenfalls in erster Linie einen Evidenz-basierten Ansatz als Grundlage für Diagnostik und Therapie begünstigt.

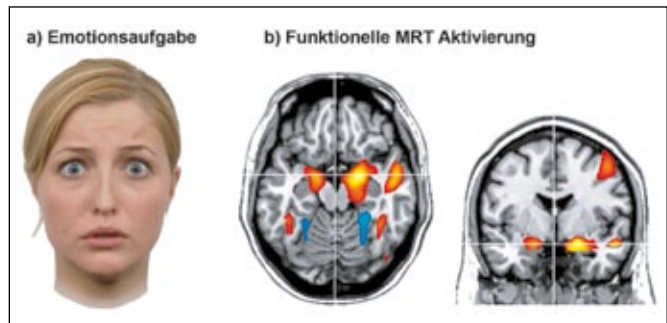


Abbildung 2: (a) Beispiel für einen emotionalen Stimulus (26), welcher der Untersuchungsperson im Magnetresonanztomographen gezeigt wird, um eine Hirnaktivierung zu provozieren. (b) T2-gewichtetes magnetresonanztomographisches Bild mit Darstellung der Amygdala (rot), die bei Depression und Angststörungen unter Stimulationsbedingungen (a) eine erhöhte Aktivierung zeigt. Die Abbildung wurde aus einer öffentlich zugänglichen Datenbank für wissenschaftliche Zwecke entnommen (Radboud Faces Database, <http://www.socsci.ru.nl:8180/RaFD2/RaFD?faq>)

Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin weist auf folgende Beziehungen hin: P. Baldinger-Melich erhielt Reisekostenzuschüsse von Roche Austria GmbH und AOP Orphan Pharmaceuticals AG und Vortragshonorare von Janssen. C. Kraus erhielt Reisekostenzuschüssen von Roche Austria GmbH und AOP Orphan Pharmaceuticals AG. A. Hahn gibt keinen Interessenkonflikt an. R. Lanzenberger erhielt Reisekostenzuschüssen und Vortragshonorare von AstraZeneca, Lundbeck A/S, Dr. Willmar Schwabe GmbH, Roche Austria GmbH und Janssen. S. Kasper erhielt Forschungsförderungen und Beraterhonorare von Eli Lilly, Lundbeck A/S, Bristol-Myers Squibb, Servier, Sepracor, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Austrian Sick Found, Pfizer, Organon, Janssen und Novartis.

Literatur:

- Scarr E, Millan MJ, Bahn S, Bertolino A, Turk CW, Kapur S, et al. Biomarkers for Psychiatry: The Journey from Fantasy to Fact, a Report of the 2013 CINP Think Tank. The international journal of neuropsychopharmacology/official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum. 2015; DOI: [dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyv042](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv042)
- Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molec Psychiatr* 2012; 17: 1174–9.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatr* 1965; 122: 509–22.
- Heiss WD, Herholz K. Brain receptor imaging. *J Nucl Med* 2006; 47: 302–12.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 533–54.
- Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Sagrati S, Hussey D, Garcia A, et al. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatr* 2006; 63: 1209–16.
- Gryglewski G, Lanzenberger R, Kranz GS, Cumming P. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. *J Cereb Blood Flow Metabol* 2014; 34: 1096–103.
- Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K, et al. Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [11C] DASB PET imaging study. *Am J Psychiatr* 2001; 158: 1843–9.
- Lanzenberger R, Kranz GS, Haeusler D, Akimova E, Savli M, Hahn A, et al. Prediction of SSRI treatment response in major depression based on serotonin transporter interplay between median raphe nucleus and projection areas. *Neuroimage* 2012; 63: 874–81.
- Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT_{1A} receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol* 2009; 88: 17–31.
- Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Greer PJ, Mathis C. Serotonin type-1A receptor imaging in depression. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 499–507.
- Hirvonen J, Karlsson H, Kajander J, Lepola A, Markkula J, Rasi-Hakala H, et al. Decreased brain serotonin 5-HT_{1A} receptor availability in medication-naïve patients with major depressive disorder: an in-vivo imaging study using PET and [carbonyl-11C]WAY-100635. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 465–76.
- Lanzenberger RR, Mitterhauser M, Spindlegger C, Wadsak W, Klein N, Mien LK, et al. Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1081–9.
- Nash JR, Sargent PA, Rabiner EA, Hood SD, Argypoulos SV, Potokar JP, et al. Serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in people with

panic disorder: positron emission tomography study. Br J Psychiatr 2008; 193: 229–34.

15. Spindelegger C, Lanzenberger R, Wadsak W, Mien LK, Stein P, Mitterhauser M, et al. Influence of escitalopram treatment on 5-HT1A receptor binding in limbic regions in patients with anxiety disorders. Molec Psychiatr 2008; 14: 1040–50.

16. Baldinger P, Höflich AS, Mitterhauser M, Hahn A, Rami-Mark C, Spies M, et al. Effects of silexan on the serotonin-1A receptor and microstructure of the human brain: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with molecular and structural neuroimaging. The international journal of neuropsychopharmacology/official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 2014; 18 (4): DOI: 10.1093/ijnp/ppy063

17. Lanzenberger R, Baldinger P, Hahn A, Ungersboeck J, Mitterhauser M, Winkler D, et al. Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. Molec Psychiatr 2013; 18: 93–100.

18. Savli M, Bauer A, Mitterhauser M, Ding YS, Hahn A, Kroll T, et al. Normative database of the serotonergic system in healthy subjects using multi-tracer PET. Neuroimage 2012; 63: 447–59.

19. Saulin A, Savli M, Lanzenberger R. Serotonin and molecular neuroimaging in humans using PET. Amino Acids 2012; 42: 2039–57.

20. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, et al.

Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. J Clin Psychiatr 2004; 65: 492–9.

21. Höflich A, Baldinger P, Savli M, Lanzenberger R, Kasper S. Imaging treatment effects in depression. Rev Neurosci 2012; 23: 227–52.

22. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 3908–13.

23. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. Am J Psychiatr 2007; 164: 1476–88.

24. Windischberger C, Lanzenberger R, Holik A, Spindelegger C, Stein P, Moser U, et al. Area-specific modulation of neural activation comparing escitalopram and citalopram revealed by pharmacofMRI: a randomized cross-over study. Neuroimage. 2010; 49: 1161–70.

25. Hahn A, Stein P, Windischberger C, Weissenbacher A, Spindelegger C, Moser E, et al. Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. Neuroimage 2011; 56: 881–9.

26. Langner O, Dotsch R, Bijlstra G, Wigboldus DHJ, Hawk ST, van Knippenberg A. Presentation and validation of the Radboud Faces Database. Cognition & Emotion 2010; 24: 1377–88.

Dr. med. univ. et scient. med. Pia Baldinger-Melich

Von 2003 bis 2009 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien. 09/2007–07/2008 Medizinstudium an der Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Paris, France. 2007–2009 Diplomarbeit: „Einfluss der lumbalen Sympathikusblockade auf die Schmerzmittelreduktion: eine retrospektive Studie“ an der Univ.-Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin (Supervisorin: Prim. a.o. Univ.-Prof. Dr. Sibylle Kozek-Langenecker, MBA). 2009 Promotion zur „Doktorin der gesamten Heilkunde“ (Dr. med. univ.) an der Medizinischen Universität Wien. 2010–2015 Doktoratsstudium „Clinical Neurosciences“ (N790) an der Medizinischen Universität Wien (Supervisor: Assoc.-Prof. PD Dr. Rupert Lanzenberger), Dissertationsthema: Influence of genetic variants on serotonergic neurotransmission.



Seit 2011 Psychiatrische Ausbildung, Assistenzärztin an der Univ. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der MUW (Leiter: O. Univ. Prof. Dr. hc. mult. Dr. med. Siegfried Kasper). Seit 2012 Spezialambulanz für Gedächtnis, Spezialambulanz für Herbst-Winter-Depression, Univ. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der MUW (Leiter: O. Univ. Prof. Dr. hc. mult. Dr. med. Siegfried Kasper). 2014–2015 Psychiatrische Konsiliartätigkeit, Univ. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der MUW (Leiter: O. Univ. Prof. Dr. hc. mult. Dr. med. Siegfried Kasper).

Seit 2010 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe Neuroimaging Labs (NIL) – PET & MRI & EEG & Chemical Lab (Leitung: Assoc.-Prof. PD Dr. Rupert Lanzenberger), Univ. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien.

2010–2014 Absolvierung des Psychotherapeutischen Propädeutikum (Institut für ÖAGG). 2012 Absolvierung des Basiscurriculum (Akademie für psychotherapeutische Medizin). Seit 2012 Aufbaucurriculum Verhaltenstherapie Psy-III (Akademie für psychotherapeutische Medizin). 2012 ECNP School of Neuropsychopharmacology, Oxford, United Kingdom. 2013 ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Junior Scientists, Nice, France. 2015 ECNP Internship, Prof. Laurence Lanfumey, Centre des psychiatrie et de neurosciences, INSERM Paris, France.

Mitglied der ÖGPB (Österr. Gesellschaft für Neuropsychopharmacologie und Biologische Psychiatrie), YSA (Young Scientist Association), ECNP (European College of Neuropsychopharmacology), APHAR (Austrian Pharmacology Society)

Seit 2012 wissenschaftliche Gutachten im Rahmen des „Review-Prozesses“ für die Zeitschrift: International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Bezeichnung des Arzneimittels: TYSABRI 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Konzentrat: Ein Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Natalizumab. Natalizumab ist ein rekombinanter humanisierter Anti $\alpha 4$ Integrin-Antikörper, hergestellt in einer murinen Zelllinie mittels rekombinanter DNA-Technologie. Nach der Verdünnung enthält die Infusionslösung etwa 2,6 mg/ml Natalizumab. **Anwendungsgebiete:** TYSABRI ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierender verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert: Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta oder Glatirameracetat, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus einer Interferon-beta oder Glatirameracetat Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder“ ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben. **oder** Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit rasch fortschreitender schubförmig remittierender verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, wie immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher Patienten, die aktuell eine immunsuppressive Behandlung erhalten oder durch frühere Therapien, z.B. mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid, immungeschwächt sind) (siehe dazu auch Abschnitt 4.4 und 4.8). Kombination mit Interferon beta oder Glatirameracetat. Bekannte aktive Malignome mit Ausnahme von Patienten mit einem Basaliom. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. **Hilfsstoffe:** Natriumdihydrogenphosphat (Monohydrat), Dinatriumhydrogenphosphat (Heptahydrat), Natriumchlorid, Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** E Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Vereinigtes Königreich. Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektives Immunsuppressivum. Weitere Informationen sowie Angaben zu Nebenwirkungen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie den Gewöhnungseffekten entnehmen sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

▼ 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.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 23

Bezeichnung des Arzneimittels: Pegridy 63 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen, Pegridy 94 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen. Pegridy 125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze oder Fertigpen Pegridy 63 Mikrogramm enthält 63 Mikrogramm Peginterferon beta-1a in 0,5 ml Injektionslösung. Eine Fertigspritze oder Fertigpen Pegridy 94 Mikrogramm enthält 94 Mikrogramm Peginterferon beta-1a in 0,5 ml Injektionslösung. Eine Fertigspritze oder Fertigpen Pegridy 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a in 0,5 ml Injektionslösung. **Anwendungsgebiete:** Pegridy wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder Peginterferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft, Patienten mit aktueller schwerer Depression und/oder Suizidgedanken. **Sonstige Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99%, Argininhydrochlorid, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Vereinigtes Königreich. Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Immunstimulanzien; Interferone. ATC-Code: L03AB13. Weitere Informationen sowie Angaben zu Nebenwirkungen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie den Gewöhnungseffekten entnehmen sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

▼ 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.

DIE WIRKSAMKEIT IST ENTSCHEIDEND.

68%

Reduktion der annualisierten Schubrate
vs Placebo über 2 Jahre ($p < 0,001$)¹

54%

Reduktion des Risikos einer bestätigten Behinderungsprogression*
(anhaltend für 6 Monate) vs Placebo über 2 Jahre ($p < 0,001$)¹



EDSS 4.0
EDSS 3.0
EDSS 2.0
EDSS 1.0

1. Polman CH et al.: A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354: 899-910 Studienpopulation: 942 RRMS-Patienten mit MS-typischen Läsionen im MRI und mindestens 1 Schub im vergangenen Jahr; EDSS 0-5; 18-50 Jahre. Dosisschema: 300mg Natalizumab i.v. alle 4 Wochen bzw. Placebo (Randomisierung 2:1) Dauer der Therapie: bis zu 116 Wochen.

* Behinderungsprogression wurde definiert als ein EDSS-Anstieg um mindestens 1 Punkt bei einem Baseline-EDSS von mindestens 1 oder einem Anstieg im EDSS um mindestens 1,5 Punkte bei einem Baseline-EDSS von 0 (Bestätigung einer Behinderungsprogression während Schub nicht zulässig).

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

 **Biogen**

Biogen Austria GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 15, A-1020 Wien
T +43 (0)1/484 46 13, F +43 (0)1/484 46 13-11, www.biogen.at

**TYSABRI**[®]
(natalizumab)

WISSENSCHAFTLICHES SEMINAR

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien

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

Medizinische Universität Wien

ZEIT: Sommersemester 2016; Donnerstag von 14.00 Uhr s.t. bis 15.30 Uhr
ORT: Hörsaal B, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, 1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
ORGANISATION: Ass.Prof. Dr. B. Schmid-Siegel und Ao.Prof. Dr. M. Willeit
(e-mail: brigitte.schmid-siegel@meduniwien.ac.at und sci-biolpsy@meduniwien.ac.at)
THEMA: F0-Sucht/F1-Organische Störungen

- 31.03.16 **Serotonin und Neuroplastizität**
Dr. Christoph Kraus
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med Uni Wien, Wien
- 07.04.16 **Klinik und Therapie des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms**
Prof. Dr. Wolfram Kawohl
Krisenintervention stationär und ambulant (KIZ), Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Zürich, Schweiz
- 14.04.16 **Die Bedeutung der Neuroimmunologie in der Psychiatrie**
Univ.-Prof. Dr. Hans Lassmann
Zentrum für Hirnforschung, Med Uni Wien, Wien
- 28.04.16 **Bewährtes und Neues zur Behandlung von Demenzerkrankungen**
Prim. Dr. Christian Jagsch
Abteilung für Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie, LKH Graz Süd-West, Graz
- 12.05.16 **Therapiekonzepte bei Alkoholabhängigkeit**
Ao. Univ.-Prof. Dr. Henriette Walter
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Med Uni Wien, Wien
- 19.05.16 **Bildgebende Untersuchungen zu psychologischen und psychiatrischen Wirkungen von Stimulantien**
Prof. Dr. Boris Quednow
Experimentelle und Klinische Pharmakopsychologie, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Zürich, Schweiz
- 02.06.16 **Neuropharmakologie neuer psychoaktiver Substanzen (NPS)**
Univ.-Prof. Dr. Harald Sitte
Institut für Pharmakologie, Med Uni Wien, Wien
- 09.06.16 **Fetale Alkoholspektrumstörung – Diagnostik und Behandlung**
Dr. Dipl.-Psych. Mirjam Landgraf
Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland
- 16.06.16 **Aktuelle Forschung**
- 23.06.16 **Das Spektrum der Wernicke-Enzephalopathie**
Univ.Prof. DDr. Peter Fischer
Psychiatrische Abteilung, Donauespital, Wien
- 30.06.16 **Diagnostik und Therapie der Autoimmunenzephalitiden**
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Romana Höftberger
Klinisches Institut für Neurologie, Med Uni Wien, Wien
-

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 15

AZILECT 1 mg Tabletten Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 1 mg Rasaglin (als Mesilat). **Anwendungsgebiete:** AZILECT ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern (einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel, z.B. Johanniskraut) oder Pethidin (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Mindestens 14 Tage müssen zwischen dem Absetzen von Rasaglin und der Einleitung einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin liegen. Rasaglin ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Parkinson-Mittel, Monoaminoxidase-B-Hemmer, ATC-Code: N04BD02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph. Eur.), Talkum. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Blisterpäckchen: Aluminium/Aluminium-Blisterpäckchen zu 7, 10, 28, 30, 100 oder 112 Tabletten. Flaschen: Weiße Hochdruckpolyethylen-Flasche mit oder ohne kindersichere Verschlusskappe mit 30 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** Teva Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 07/2015. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. **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.**

ERWEITERTE DIMENSIONEN IN DER INTERFERONTHERAPIE **PLEGRIDY® IM 2-WOCHEN- RHYTHMUS:**^{1,2}

IFN 2.0



- Starke Wirksamkeit*
- Bewährtes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil
- Geringste Applikationsfrequenz

**In der
gelben Box (RE1)**

 **plegridy®**
(peginterferon beta-1a)

* im Vergleich zu Placebo

1. Calabresi PA et al, Lancet Neuro 2014, 13(7): 657-65. Mutizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase 3-Studie mit 1512 RRMS-Patienten: 125µg Peginterferon β-1a s.c. Q2W (n=512), 125µg Peginterferon β-1a s.c. Q4W (n=500), Placebo (n=500), Dauer der Therapie: 48 Wochen vs Placebo.

2. Kieseier B et al, Multiple Sclerosis Journal 2014. Mutizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase 3-Studie mit 1512 RRMS-Patienten: 125µg Peginterferon β-1a s.c. Q2W (n=512), 125µg Peginterferon β-1a s.c. Q4W (n=500), Placebo (n=500), Dauer der Therapie: 48 Wochen vs Placebo, danach Randomisierung des Placeboarms auf 125µg Peginterferon β-1a s.c. Q2W (n=228), 125µg Peginterferon β-1a s.c. Q4W (n=228) für weitere 48 Wochen.

 **Biogen.**

Biogen Austria GmbH

Stella-Klein-Löw-Weg 15/3, 1020 Wien
T +43 (0)1/484 46 13, F +43 (0)1/484 46 13-11

News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis

Viale et al., *Lancet* 2015; 386: 1845–52.

Summary

Background: Antenatal care of women with epilepsy is varied. The association of epilepsy and antiepileptic drug exposure with pregnancy outcomes needs to be quantified to guide management. We did a systematic review and meta-analysis to investigate the association between epilepsy and reproductive outcomes, with or without exposure to antiepileptic drugs.

Methods: We searched MEDLINE, Embase, Cochrane, AMED, and CINAHL between Jan 1, 1990, and Jan 21, 2015, with no language or regional restrictions, for observational studies of pregnant women with epilepsy, which assessed the risk of obstetric complications in the antenatal, intrapartum, or postnatal period, and any neonatal complications. We used the Newcastle-Ottawa Scale to assess the methodological quality of the included studies, risk of bias in the selection and comparability of cohorts, and outcome. We assessed the odds of maternal and fetal complications (excluding congenital malformations) by comparing pregnant women with and without epilepsy and undertook subgroup analysis based on antiepileptic drug exposure in women with epilepsy. We summarised the association as odds ratio (OR; 95% CI) using random effects meta-analysis. The PROSPERO ID of this Systematic Review's protocol is CRD42014007547.

Findings: Of 7050 citations identified, 38 studies from low-income and high-income countries met our inclusion criteria (39 articles including 2 837 325 pregnancies). Women with epilepsy versus those without (2 809 984 pregnancies) had increased odds of spontaneous miscarriage (OR 1.54, 95% CI 1.02–2.32; $I^2 = 67\%$), antepartum haemorrhage (1.49, 1.01–2.20; $I^2 = 37\%$), post-partum haemorrhage (1.29, 1.13–1.49; $I^2 = 41\%$), hypertensive disorders (1.37, 1.21–1.55; $I^2 = 23\%$), induction of labour (1.67, 1.31–2.11; $I^2 = 64\%$), caesarean section (1.40, 1.23–1.58; $I^2 = 66\%$), any preterm birth (<37 weeks of gestation; 1.16, 1.01–1.34; $I^2 = 64\%$), and fetal growth restriction (1.26, 1.20–1.33; $I^2 = 1\%$). The odds of early preterm birth, gestational diabetes, fetal death or stillbirth, perinatal death, or admission to neonatal intensive care unit did not differ between women with epilepsy and those without the disorder. **Interpretation:** A small but significant association of epilepsy, exposure to antiepileptic drugs, and adverse outcomes exists in pregnancy. This increased risk should be taken into account when counselling women with epilepsy.

Komplikationen in der Schwangerschaft und Perinatalperiode bei Frauen mit Epilepsie – eine systematische Übersicht und Meta-Analyse

Es war das Ziel der vorliegenden Meta-Analyse, anhand der vorliegenden Literatur die Häufigkeit von Komplikationen in der Schwangerschaft und Perinatalperiode bei Frauen mit Epilepsie zu untersuchen, um eine optimale Betreuung zu unterstützen. Es wurde auch der Einfluss der antiepileptischen Medikation untersucht. Von der Untersuchung ausgenommen war die Prävalenz der großen kongenitalen Malformationen.

Es erfolgte eine umfassende Literaturrecherche anhand mehrerer Datenbanken inklusive Medline und Embase. Arbeiten von 1990 bis 2015, die die Risiken von Schwangerschaft und Perinatalperiode sowie Komplikationen des Neugeborenen untersuchten, wurden evaluiert. Letztlich wurden 39 Artikel mit insgesamt mehr als 2,8 Millionen Schwangerschaften eingeschlossen. Frauen mit Epilepsie hatten im Vergleich zu Frauen ohne Epilepsie ein erhöhtes Risiko für: Fehlgeburt (Odds Ratio 1,54, 95 % Konfidenzintervall 1,02–2,32), präpartale Blutung (1,48, 1,01–2,20), postpartale Blutung (1,29, 1,13–1,49), hypertensive Erkrankungen (1,37, 1,21–1,55), Einleitung der Wehentätigkeit (1,67, 1,31–2,11), Kaiserschnitt (1,40, 1,23–1,58), Frühgeburt vor der 37. Woche (1,16, 1,01–1,34), geringes fetales Wachstum (1,26, 1,20–1,33). Das Risiko für Gestationsdiabetes, intrauterinen Fruchttod oder Totgeburt war nicht erhöht. Frauen mit Epilepsie unter antiepileptischer Therapie hatten im Vergleich zu Frauen mit Epilepsie ohne antiepileptische Therapie ein erhöhtes Risiko für eine postpartale Blutung (1,33, 1,16–1,54) und Einleitung der Wehen (1,4, 1,05–1,85). Zusätzlich war bei Frauen unter antiepileptischer Therapie die Prävalenz eines geringen fetalen Wachstums sowie einer Aufnahme des Neugeborenen auf eine neonatologische Intensivstation erhöht.

Kommentar und Relevanz für die Praxis

Die vorliegende Arbeit wurde sehr sorgfältig durchgeführt und zeigt, dass bei Frauen mit Epilepsie die Komplikationsrate während der Schwangerschaft und Perinatalperiode gering, aber signifikant erhöht ist. Es werden Assoziationen aufgezeigt, die aber keine Rückschlüsse auf Kausalitäten zulassen. So könnte es sein, dass z. B. ein Kaiserschnitt häufig als präventive Maßnahme durchgeführt worden sein könnte. Bei der Beratung von Schwangeren mit Epilepsie sollte eine Betreuung in einem Zentrum mit entsprechenden Möglichkeiten für Mutter und Neugeborenes empfohlen werden.

■ Heterogeneous histopathology of cortical microbleeds in cerebral amyloid angiopathy

Veluw et al., *Neurology* 2016; 86: 1–5.

Summary

Objective: To investigate the histopathologic substrate of microbleeds detected on 7T post-mortem MRI in autopsy cases with severe cerebral amyloid angiopathy (CAA) and Alzheimer pathology.

Methods: Five decedents (mean age at death 79.6 ± 5.7 years) with documented severe CAA and Alzheimer pathology on standard neuropathologic examination were selected from a local database. Formalin-fixed coronal brain slices were scanned at 7T MRI, including high-resolution T2- and T2*-weighted sequences. Representative microbleeds from each case were sampled for histopathologic analysis, including the presence of blood, blood breakdown products, and markers of ischemic tissue injury.

Results: On MRI, we identified > 300 cortical and 4 subcortical microbleeds. Two out of 15 sampled cortical microbleeds corresponded histologically to erythrocytes (suggestive of recent hemorrhages), 4 to vasculopathies (fibrinoid necrosis in 3 and a cavernoma) without substantial parenchymal tissue injury, and 9 to accumulations of iron-positive siderophages without erythrocytes (suggestive of old hemorrhages) combined with mild to moderate degrees of chronic ischemic tissue injury.

Conclusions: This study provides evidence for heterogeneous pathologic substrates and possibly different pathophysiologic mechanisms underlying MRI-observed cortical microbleeds in the context of advanced CAA and Alzheimer disease.

Heterogene Histopathologie kortikaler Mikroblutungen bei zerebraler Amyloidangiopathie

In der vorliegenden Arbeit wurde bei Fällen mit ausgeprägter zerebraler Amyloidangiopathie und Alzheimerpathologie das histopathologische Substrat kortikaler Mikroblutungen, welche post mortem in einem 7-Tesla-MRT detektiert wurden, untersucht. Von 5 verstorbenen Patienten mit neuropathologisch gesicherter zerebraler Amyloidangiopathie und Alzheimerpathologie wurden koronale Gehirnschnitte in einem

7-Tesla-MRT-Scanner untersucht, wobei hochaufgelöste T2- sowie T2*-Sequenzen verwendet wurden. Es wurden im MRT mehr als 300 kortikale und 4 subkortikale Mikroblutungen identifiziert. Zwei von 15 Mikroblutungen entsprachen Ansammlungen von Erythrozyten, vereinbar mit frischen Blutungen, 4 entsprachen Vasculopathien (davon 3 fibrinoiden Nekrosen, eine einem Cavernom), 9 entsprachen Siderophagen ohne Erythrozyten, vereinbar mit älteren Blutungen, zusammen mit ischämischer Gewebsschädigung. Die Studie zeigt also heterogene pathologische Substrate von Mikroblutungen im MRT bei pathologisch gesicherter schwerer Amyloidangiopathie und Alzheimerpathologie.

Kommentar und Diskussion

Die Prävalenz der zerebralen Amyloidangiopathie nimmt mit dem Alter zu. Sie wird mit kortikalen Blutungen vor allem temporo-okzipital und auch mit kognitiver Beeinträchtigung in Zusammenhang gebracht. Im MRT finden sich in T2*-Sequenzen typische kortikale oder Kortex-nahe Signalauslöschungen, wobei die Basalganglien und Pons meist ausgespart sind. Mikroblutungen im MRT können histopathologisch rezenten Blutungen, Vasculopathien oder hämorrhagischen Mikroinfarkten entsprechen. Limitationen der Studie sind neben der kleinen Fallzahl mögliche post mortem aufgetretene Effekte, wie etwa Thrombosen der perforierender Gefäße, sowie die Tatsache, dass die untersuchten Gehirne aus der Datenbank einer Memory-Klinik stammten. Weitere Untersuchungen an Patienten mit Amyloidangiopathie und Hirnblutungen sind nötig.

Literatur:

1. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386: 1845–52.
2. van Veluw SJ, Biessels GJ, Klijn CJ, Rozemuller AJ. Heterogeneous histopathology of cortical microbleeds in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2016; 86: 1–5.

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



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; in Verbindung mit irreversiblen MAO-Hemmern, 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. **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.

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Mortality of people with chronic fatigue syndrome: a retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register

Roberts E, Wessely S, Chalder T, Chang CK, Hotopf M. *Lancet* 2016; pii: S0140-6736(15)01223-4.

Abstract

Background: Mortality associated with chronic fatigue syndrome is uncertain. We investigated mortality in individuals diagnosed with chronic fatigue syndrome in secondary and tertiary care using data from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) register.

Methods: We calculated standardised mortality ratios (SMRs) for all-cause, suicide-specific, and cancer-specific mortality for a 7-year observation period using the number of deaths observed in SLaM records compared with age-specific and sex-specific mortality statistics for England and Wales. Study participants were included if they had had contact with the chronic fatigue service (referral, discharge, or case note entry) and received a diagnosis of chronic fatigue syndrome.

Findings: We identified 2147 cases of chronic fatigue syndrome from CRIS and 17 deaths from Jan 1, 2007, to Dec 31, 2013. 1533 patients were women of whom 11 died, and 614 were men of whom six died. There was no significant difference in age-standardised and sex-standardised mortality ratios (SMRs) for all-cause mortality (SMR 1.14, 95% CI 0.65–1.85; $p = 0.67$) or cancer-specific mortality (1.39, 0.60–2.73; $p = 0.45$) in patients with chronic fatigue syndrome when compared with the general population in England and Wales. This remained the case when deaths from suicide were removed from the analysis. There was a significant increase in suicide-specific mortality (SMR 6.85, 95% CI 2.22–15.98; $p = 0.002$).

Interpretation: We did not note increased all-cause mortality in people with chronic fatigue syndrome, but our findings show a substantial increase in mortality from suicide. This highlights the need for clinicians to be aware of the increased risk of completed suicide and to assess suicidality adequately in patients with chronic fatigue syndrome.

Sterblichkeit von Menschen mit chronischem Müdigkeitssyndrom: eine retrospektive Kohortenstudie in England und Wales vom „South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre“ (SLaM BRC) und „Clinical Record Interactive Search“ (CRIS) Register

Hintergrund: Die Sterblichkeit bei „chronischem Müdigkeitssyndrom“ ist ungewiss. In der vorliegenden Studie wurde die Sterblichkeit bei Patienten mit „chronischem Müdigkeitssyndrom“ in der Sekundär- und Tertiärversorgung untersucht, unter Verwendung von Daten aus dem „South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre“ (SLaM BRC) und dem „Clinical Record Interactive Search (CRIS) register“.

Methoden: In der vorliegenden Studie wurden die standardisierte Mortalitätsraten (SMR) für alle Ursachen, die selbstmordspezifische und die krebsspezifische Mortalität über einen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren berechnet, mit der Zahl der Todesfälle in den „SLaM“-Sätzen verglichen mit altersspezifischer und geschlechtsspezifischer Mortalität in den Statistiken für England und Wales. Die Studienteilnehmer wurden eingeschlossen, wenn sie Kontakt mit dem „chronic fatigue service“ gehabt hatten (Überweisung, Entlassung oder Fall-Eingabe) und falls sie die Diagnose eines „chronischen Erschöpfungssyndrom“ erhielten.

Ergebnisse: Es wurden 2.147 Fälle von chronischem Erschöpfungssyndrom aus CRIS und 17 Todesfälle von 1. Januar 2007 bis 31. Dez. 2013 identifiziert. 1533 Patienten waren Frauen, von denen 11 starben, und 614 waren Männer, von denen sechs starben. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den altersstandardisierten und den geschlechtsstandardisierten Mortalitätsraten (SMR) für die Gesamtmortalität (SMR 1,14, 95 % CI 0,65–1,85; $p = 0,67$) oder die krebsspezifische Mortalität (1,39, 0,60–2,73; $p = 0,45$) bei Patienten mit „chronischem Müdigkeitssyndrom“ im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung in England und Wales. Dies galt auch, wenn Todesfälle durch Selbstmord aus der Analyse entfernt wurden. Es gab eine signifikante Erhöhung der selbstmordspezifischen Mortalität (SMR 6,85, 95 % CI 2,22–15,98; $p = 0,002$).

Interpretation: Die Gesamtmortalität bei Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom ist nicht erhöht, aber die Ergebnisse zeigen eine deutliche Erhöhung der Sterblichkeit durch Selbstmord. Dies unterstreicht die Notwendigkeit für Kliniker, sich des erhöhten Risikos für vollendeten Suizid bewusst zu sein und die Suizidalität bei Patienten mit „chronischem Müdigkeitssyndrom“ angemessen zu beurteilen.

Fazit für die Praxis

Erschöpfungssyndrome haben eine interessante Geschichte. Mit der Definition als Neurasthenie wurde das Erschöpfungssyndrom Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts zu einer „Modekrankheit“. Es entstand ein Kurwesen, das Abwechslung und anregende Behandlungen versprach. Zunächst wurde vermutet, es käme nur in gehobenen Gesellschaftsschichten vor. Die Beforschung der Neurasthenie zeigte jedoch, dass es in allen Gesellschaftsschichten vorkam. Der Begriff wurde in der Folge fast völlig verlassen. Im amerikanischen DSM wurde die Diagnose gleich fallen gelassen. In der ICD der WHO wurde die Diagnose noch beibehalten (ICD-10: F48.0), da in China diese Diagnose noch „gebraucht“ wurde. Seit den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts wird die Diagnose jedoch kaum mehr gestellt. Neue Begriffe wurden definiert, um ein chronisches Erschöpfungssyndrom zu beschreiben: „chronic fatigue syndrome“, Burn-out-Syndrom – diese ersetzen die älteren Begriffe. Erschöpfung ist jedoch auch ein wichtiges Symptom im Rahmen einer depressiven Erkrankung.

Für die Praxis ist es von besonderer Bedeutung, schon beim alleinigen Vorliegen einer Erschöpfung (chronic fatigue)

die Suizidalität zu prüfen, wie die vorliegende Studie aufzeigt, und nicht erst bei dem Vollbild einer Depression, bei der die Prüfung der Suizidalität selbstverständlich ist. Die Ergebnisse für das „chronic fatigue syndrome“ sind höchstwahrscheinlich auch für das Burn-out-Syndrom generalisierbar!

Andererseits können die Patienten entlastet werden: Das Erschöpfungssyndrom führt nicht zu einer erhöhten Sterblichkeit, insbesondere zu keiner erhöhten Krebssterblichkeit.

Korrespondenzadresse:

Prim. Assoc.-Prof. Priv.-Doz.

Dr. Martin Aigner

Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,

Universitätsklinikum Tulln

Karl-Landsteiner-Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften

A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10

E-Mail: martin.aigner@tulln.lknoe.at



© Felicitas Matern

Dulasolan®

Duloxetine

Referenzprodukt: Cymbalta®



Dulasolan®, das GÜNSTIGSTE Duloxetin*



- Antidepressive und analgetische Wirksamkeit¹
- Schmerzbehandlung in der diabetischen Polyneuropathie¹
- Behandlung der Depression und generalisierten Angststörung¹

Servus Österreich!

GEROT LANNACH

Aktuelles: Mode of Action – Fingolimod

W. F. Pickl

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine entzündliche, demyelinisierende Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems [1]. Die MS stellt eine der Hauptursachen für Behinderung und Arbeitsunfähigkeit in der Gruppe der jungen Erwachsenen dar [2]. Neben genetischen Faktoren scheinen Umweltfaktoren eine bedeutende Rolle im Rahmen der Entstehung der MS zu spielen. Die Erkrankung wird initial durch den Untergang von Axonen dominiert, im späteren Krankheitsverlauf tritt die chronische Neurodegeneration in den Vordergrund. Wir kennen unterschiedliche Verlaufsformen der MS. Ihr Spektrum reicht von schubförmig-remittierenden (RRMS) über primär progrediente (PPMS) bis zu sekundär progredienten (SPMS) Verlaufsformen.

Angepaßt an die vielgestaltigen Verlaufsformen der MS sind in den letzten beiden Jahrzehnten unterschiedliche, krankheitsmodifizierende Therapieformen für die einzelnen MS-Subtypen entwickelt worden und am Patienten zum Einsatz gekommen. Zu den krankheitsmodifizierenden, immunmodulatorisch wirksamen Therapeutika zählen Interferon-beta Präparate (z. B. Extavia), Glatiramer-Azetat (Copaxone), Natalizumab (Tysabri), Alemtuzumab (Lemtrada), Dimethylfumarat (Tecfidera), Teriflunomid (Aubagio) und Fingolimod (Gilenya).

Die Gruppe der immunmodulierenden MS-Therapeutika hat zwei wesentliche Ziele:

- (1) die Schubraten zu reduzieren sowie
- (2) die Anhäufung der durch MRI ermittelbaren Gehirnläsionen zu vermindern.

Da vor allem die initialen Phasen der MS-Erkrankung eine starke entzündliche Komponente aufweisen, herrscht allgemeine Übereinstimmung, dass immunmodulatorische MS-Therapien früh und aggressiv angelegt werden sollen, um einen maximalen Erfolg für die Patienten zu erzielen.

Die immunmodulatorisch wirksamen MS-Therapeutika lassen sich nach ihren hauptsächlichen Wirkmechanismen in unterschiedliche Gruppen einteilen. Demgemäß unterscheidet man T- und B-Lymphozyten-zentrierte Immuntherapeutika, zytokinbasierte Immuntherapeutika sowie Therapeutika, die vorwiegend auf die Lymphozytenwanderung und -aktivierung Einfluß nehmen.

Da im Rahmen der MS spezifische Komponenten des Zentralnervensystem von Lymphozyten angegriffen werden, beruhen einige MS-Therapeutika auf dem Prinzip, die krankheitsspezifischen und -verursachenden Lymphozyten an der Einwanderung ins ZNS zu hindern. Das kann einerseits durch die Blockade von (mehr oder weniger organotypischen) Adhäsionsmolekülen und deren Rezeptoren erreicht werden. Im Falle von Natalizumab binden humanisierte Antikörper an die $\alpha 4$ -Untereinheit des $\alpha 4\beta 1$ -Integrins der Lymphozyten und reduzieren dadurch deren VCAM-vermittelte Überquerung der Blut-Hirn-Schranke [3]. Dieser Wirkmechanismus führt zu einer signifikanten Verminderung von Schubraten und Behinderungen [3], birgt aber auch die Gefahr für die Patienten in sich, vermehrt an sogenannten opportunistischen Erkrankungen des ZNS, wie etwa der durch Reaktivierung des John-Cunningham-Virus (JCV) verursachten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), zu erkranken [4].

Fingolimod (Gilenya) vermindert ebenfalls die Einwanderung von krankheitsverursachenden Lymphozyten ins ZNS. Dies wird jedoch durch eine generelle Verminderung der Lymphozytenzirkulation im peripheren Blut erreicht [5]. Fingolimod wirkt dabei als sogenannter Superagonist auf die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren der Lymphozyten und führt zu deren langandauernder Modulation. Da für den Austritt der Lymphozyten aus den sekundären Lymphorganen in die Blutzirkulation eine hohe Expression der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren vonnöten ist, hat das zur

Folge, dass die Lymphozyten länger in den sekundären Lymphorganen verweilen müssen, d.h. ebendort retiniert werden. Dies führt zu einer beabsichtigten Lymphopenie im peripheren Blut, welche durch eine reversible Umverteilung der Lymphozyten von der Blut-Zirkulation in die sekundären Lymphorgane bewerkstelligt wird.

Im Gegensatz zu anderen immunmodulierenden MS-Therapeutika, z. B. Glukokortikoiden, Dimethylfumarat oder Alemtuzumab, kommt es jedoch unter Fingolimod-Therapie zu keiner systemischen Lymphopenie, was auch durch die generell rasche Normalisierung der Lymphozytenwerte nach Absetzen von Fingolimod ersichtlich wird.

Von besonderer Bedeutung sind auch die kürzlich erlangten Erkenntnisse, dass Fingolimod nicht auf alle T-Lymphozyten-Subpopulationen in gleichem Maße wirkt. Tatsächlich vermindert Fingolimod vor allem die Zirkulation von sogenannten zentralen Gedächtnis-T-Zellen. Das scheint von großer Wichtigkeit zu sein, da sich unter den zentralen Gedächtnis-T-Zellen der Großteil der pathognomonischen, IL17-produzierenden T-Zellen befindet [6], d.h. sowohl die Th17-Zellen selbst als auch die IL-17-produzierenden $V\gamma 4^+$ $\gamma\delta$ T-Zellen [7]. Die präferentielle Wirkung von Fingolimod auf IL-17-produzierende T-Lymphozyten läßt sich auch an der signifikanten Verminderung der IL-17-Produktion von peripheren T-Lymphozyten ablesen, welche von Patienten unter Fingolimod-Therapie isoliert wurden [8].

Trotz der zum Teil beträchtlichen Fingolimod-induzierten Lymphopenie – tolerierbar sind laut österreichischer Arzneimittelinformation Werte bis 0,2 G/l, laut Empfehlung der Schweizer Kollegen Werte bis 0,1 G/l (<http://www.swissmedicinfo.ch/>) – wurde bis dato weder eine signifikante Häufung von leichten noch von schweren Infektionskrankungen unter Behandlung mit Fingolimod beobachtet [9]. Dieses

HIGH FIVE!

5

JAHRE GILENYA®

GILENYA® ...
5 Jahre in Österreich¹
Die erste starke orale RRMS-Therapie²

GILENYA® ...
132.000 behandelte Patienten weltweit³

GILENYA® ...
265.000 Patientenjahre³

GILENYA® ...
Rechtzeitig optimieren, langfristig profitieren!^{4,5,6,7}

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

 **GILENYA®**
(fingolimod) 0,5 mg 

Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 16369, www.novartispharma.at

Referenzen:

1. Erstattungskodex Oktober 2011. 2. Kappos L et al. NEJM 2010; 362:387-401. 3. Novartis Data on file, Stand Oktober 2015. 4. M.Agius et al. CNS Neuroscience & Therapeutics 20 (2014) 446-451. 5. X.Montalban et al. J Neurol (2015) 262 : 2627-2634. 6. L.Kappos et al. Neurology 2015 ;84:1582-1591. 7. JA.Cohen et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015 ; 0 :1-8

scheinbare Paradoxon ist darauf zurückzuführen, dass Fingolimod zwar die Zirkulation von zentralen T-Gedächtniszellen vermindert, nicht aber jene der T-Effektor-Gedächtniszellen, welche unter Fingolimodtherapie tatsächlich sogar vermehrt zirkulieren [6]. Ein regelmäßiges Lymphozytenmonitoring ist für Patienten unter Fingolimodtherapie in jedem Fall unumgänglich und soll sicherstellen, dass noch niedrigere Lymphozytenwerte erkannt und gegebenenfalls die Therapie pausiert werden kann.

Es ist wichtig festzustellen, dass die periphere Lymphopenie unter Fingolimodtherapie nicht mit jener zu vergleichen ist, welche z. B. unter Therapie mit Lemtrada, Dimethylfumarat oder Azathioprin beobachtet wird. Alle drei Therapeutika führen zu einer systemischen und auch nach Absetzen langandauernden Lymphopenie, d. h. zu einer Lymphopenie in allen Kompartimenten des Körpers, wo sich Lymphozyten üblicherweise aufhalten. Das erklärt auch, wieso der Grad der tolerierbaren peripheren Lymphopenie unter Fingolimodtherapie ein wesentlich höherer sein kann als z. B. unter Dimethylfumarat-Therapie (0,1–0,2 G/l versus 0,5 G/l).

Sporadisch auftretende Fälle von PML sind auch unter DMF- [10] oder Fingolimodtherapie [11] bei MS-Behandlung, bzw. Lemtrada-Therapie bei Behandlung anderer Grundkrankheiten [12] beobachtet worden. Diese sporadischen Fälle müssen ernst genommen und genau untersucht werden, wobei vor allem vorbestehende Komorbiditäten und/oder die Vorbehandlung mit zytoreduktiven bzw. immunmodulatorischen Therapien als potentielle Risikofaktoren in Betracht gezogen werden müssen, welche für sich allein stehend bereits mit einem höheren PML-Erkrankungsrisiko vergesellschaftet sind (z. B. hämatologische Erkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises etc).

Literatur:

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–52.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–31.
3. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
4. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375–81.
5. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124–40.
6. Mehling M, Lindberg R, Raulf F, Kuhle J, et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 403–10.
7. Maeda Y, Seki N, Kataoka H, Takemoto K, et al. IL-17-Producing Vgamma4+ gamma delta T Cells Require Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 for Their Egress from the Lymph Nodes under Homeostatic and Inflammatory Conditions. *J Immunol* 2015; 195: 1408–16.
8. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1173–82.
9. Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler* 2014; 20: 471–80.
10. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015; 372: 1476–8.
11. Novartis 2015. Gilenya safety update. <https://http://www.novartis.com/news/statements/gilenya-information-center>: (besucht am 27.01.2016).
12. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, et al. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 16–24.

Korrespondenzadresse:

ao. Univ. Prof. Dr. Winfried F. Pickl
Institut für Immunologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Lazarettgasse 19
E-mail:
winfried.pickl@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 29

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **GILENYA 0,5 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.). Kapselhülle: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Druckfarbe:** Schellack (E904), Ethanol 2-Propanol (Ph.Eur.), Butan-1-ol, Propylenglycol, Gereinigtes Wasser, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Dimeticon. **Anwendungsgebiete:** Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: – Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren, oder – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. **Gegenanzeigen:** Bestehendes Immundefizienzsyndrom. Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind). Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose). Bestehende aktive maligne Erkrankungen, ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut. Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC Code: L04AA27. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Version:** 05/2015

Aktuelles Diabetes und Depression

H. Leitner

Depressive Störungen sind heterogene Erkrankungen im Spektrum affektiver Störungen. Sie können mit familiärer Vulnerabilität oder temperamentaler Basis assoziiert sein und finden sich oft in Komorbidität mit anderen psychiatrischen und somatischen Erkrankungen. In Österreich sind rund 400.000 Menschen an Depression und 500.000 an Diabetes erkrankt, wobei diese Erkrankungen bei geschätzten 150.000 Personen komorbid vorliegen. So unterschiedlich diese Erkrankungen auch erscheinen mögen, weisen sie doch Gemeinsamkeiten auf. So löst das Zusammentreffen von genetischer Disposition und entsprechenden Umweltfaktoren das Krankheitsgeschehen aus [1].

Bei Typ-2-Diabetes liegt ein genetisch bedingtes gestörtes Insulinsekretionsmuster vor, das in Kombination mit einem krankheitsfördernden Lebensstil mit Bewegungsmangel und hyperkalorischer Ernährung die Manifestation des Diabetes begünstigt [2]. Demnach ist ein Insulinsekretionsmuster, bei dem der Insulin-Peak erst 120 und nicht wie beim Stoffwechselgesunden 30 Minuten nach einer Glukoseprovokation auftritt, was eine insuffiziente und langsame Reduktion der Blutglukose zur Folge hat, mit einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes assoziiert.

Verschiedene Modelle versuchen, die Zusammenhänge zwischen Diabetes und psychiatrischen Störungen nachzuweisen. So konnte in einer Arbeit etwa bei Patienten mit bipolarer Störung und Schizophrenie eine positive Assoziation eines Brain-Derived Neurotrophic Factor- (BDNF-) Val66Met-Polymorphismus mit Übergewicht und Insulinresistenz gezeigt werden [3]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Insulinresistenz im Gehirn eine Veränderung des Dopaminumsatzes verursacht und mit Verhaltensstörungen, Depression und verstärktem kognitiven Funktionsverlust assoziiert ist [4].

■ Ein Circulus vitiosus

Diabetes wird häufig als vermeidbare Volkskrankheit dargestellt. So fand sich

noch 2015 auf der Website der Österreichischen Diabetesgesellschaft folgender Satz: „*Anders als bei Typ-1-Diabetes tragen genetische Faktoren zur Entwicklung des Typ-2-Diabetes bei, der sich aber auch durch einen gesunden Lebensstil vermeiden lässt*“ [5]. Schuldzuweisungen sind in diesen Fällen allerdings völlig unangebracht und können aufgrund des durch sie ausgelösten Stress sowohl die Manifestationen von Diabetes als auch der Depression fördern [1].

Depression, Leidensdruck und Typ-2-Diabetes sind in einem Teufelskreis miteinander verbunden, wobei die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis) im Zentrum steht. Ist das innere Gleichgewicht eines Menschen gestört, kommt es zu einer Aktivierung der HPA, was in einer verstärkten Kortisolausschüttung resultiert. Bei gesunden Menschen beendet der erhöhte Kortisolspiegel diese Stressreaktion und das Gleichgewicht wird wieder hergestellt. Bei chronischer Belastung bleibt die HPA allerdings aktiv und die Kortisolspiegel permanent erhöht, wodurch weitere diabetogene Störungen wie steigende Glukosespiegel, erhöhte Insulinpiegel und verstärkte Insulinresistenz begünstigt werden. Die Diagnose Diabetes und die damit verbundenen Ängste können nach diesem Modell ihrerseits die HPA aktivieren und eine depressive Episode auslösen [1].

■ Therapeutische Konsequenzen

Das Verständnis dieser Zusammenhänge hat therapeutische Konsequenzen. Primär ist dem Patienten zu vermitteln, dass er keine „Schuld“ an der Entstehung des Typ-2-Diabetes hat und dass sich dessen Manifestation auch nicht völlig verhindern lässt. Durch geeignete Maßnahmen können die Manifestation des Diabetes bzw. das Auftreten von Folgeschäden aber weit in die Zukunft verschoben werden. Primäres Therapieziel ist die Reduktion der Hyperinsulinämie und Insulinresistenz durch körperliche Aktivität und Muskelaufbau, koh-

lenhydratreduzierte Ernährung und bei Bedarf mit medikamentöser Therapie (Metformin).

Zur Behandlung der Depression von Diabetes-Patienten liegt gute Evidenz für den Einsatz von Antidepressiva vor. Dabei wird von einem Antidepressivum gefordert, dass es gewichtsneutral bis -reduzierend wirkt, positive Effekte auf den Stoffwechsel hat, interaktionsarm und QTc-neutral ist und die Sexualität erhalten bleibt.

In einer österreichischen Studie konnte gezeigt werden, dass der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Milnacipran bei Diabetespatienten mit komorbider Depression sowohl die depressive Symptomatik signifikant reduziert, als auch einen günstigen Einfluss auf die Stoffwechsellage der Patienten hat [6]. Die Autoren schließen aus diesem Ergebnis, dass eine Verbesserung der depressiven Symptomatik in einer Verbesserung der metabolischen Parameter resultiert, weshalb alle Diabetes-Patienten auf das etwaige Vorliegen einer Depression untersucht und gegebenenfalls eine antidepressive Therapie erhalten sollten.

Quelle: Vortrag von Priv.-Doz. Dr. Andreas Erfurth: „Diabetes und Depression“; 17. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie. 12.–13. 11. 2015, Wien

Literatur:

1. Toplak H, Walter A. Depression bei Typ-2-Diabetikern – ein unterschätztes Problem. Die Punkte Diabetologie 3/2015.
2. Hayashi T et al. Patterns of insulin concentration during the OGTT predict the risk of type 2 diabetes in Japanese Americans. Diabetes Care 2013; 36: 1229–35.
3. Bonaccorso S et al. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with increased body mass index and insulin resistance measures in bipolar disorder and schizophrenia. Bipolar Disord 2015; 17: 528–35.
4. Kleinridders A et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: 3463–8.
5. <http://www.oedg.org>
6. Abrahamian H 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). Neuropsych Dis Treat 2012; 8: 355–60.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at



Dual Action Against Depression

Besonders geeignet für:



Patienten mit Polypharmazie



Typ 2-Diabetiker



Onkologische Patienten

Mit Vorteilen hinsichtlich:



Leber^{1,2}



Schmerz³



Herz⁴



Gewicht^{5,6,7}



Sexualität⁸



Sicherheit^{9,10}

**GRÜNE
BOX**

**Keine
CYP450-
Interaktion**

EINE SORGE WENIGER BEI POLYPHARMAZIE!

¹ Puozzo C et al. "Lack of Interaction of Milnacipran with the Cytochrome P450 Isoenzymes Frequently Involved in the Metabolism of Antidepressants" Clin Pharmacokinet 2005; 44 (9): 977-988. ² S. Montgomery "Tolerability of Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants" CNS Spectr 2008; vol 13, no 7 (suppl 11): 27-33. ³ Zahlreiche Studien weisen auf schmerzlindernde Wirkung von Milnacipran hin. ⁴ A. Periclou et al. "Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants" J Clin Pharmacol 2010; 50: 422-433. ⁵ H. Toplak, H. Abrahamian, "Impact of Depression on Diabetes Mellitus" Obesity Facts 2009; 2: 211-215. ⁶ H. Abrahamian et al. "Diabetes mellitus and comorbid depression; treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases" Neuropsychiat. Dis. Treat 2009; 5: 261-266. ⁷ H. Abrahamian et al. "Diabetes mellitus and comorbid depression: improvement of both diseases with milnacipran. A replication study (results of the Austrian Major Depression Diabetes Mellitus study group) Neuropsychiat. Dis. Treat 2012; 355-360. ⁸ D. Baldwin, R. Moreno, M. Briley "Resolution of Sexual Dysfunction During Acute Treatment of Major Depression with Milnacipran" Hum Psychopharmacol Clin Exp 2008; vol 23: 527-32. ⁹ Austria Codex Fachinformation. ¹⁰ A. Avedisova et al. "Effect of Milnacipran on Suicidality in Patients with mild to moderate depressive Disorder" Neuropsychiat Dis Treat 2009; 5: 415-20. IXINS1014
Fachkurzinformation siehe Seite 25