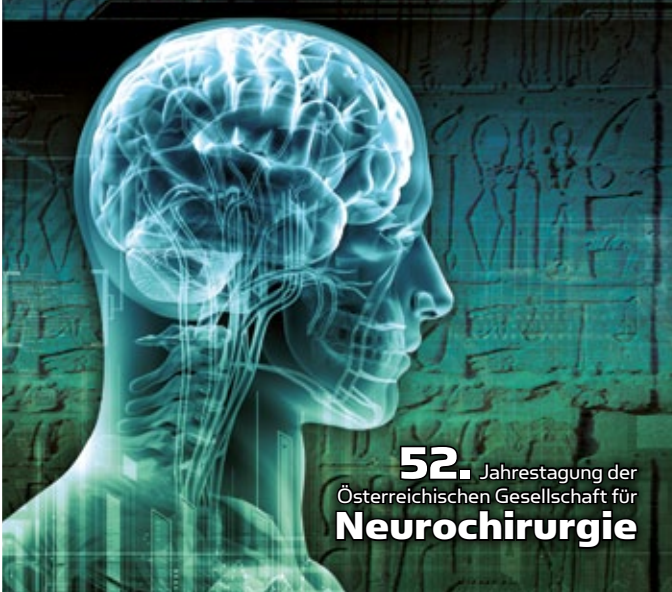


Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



52. Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für
Neurochirurgie

**Neurochirurgische Therapie
im Wandel der Zeit**
13.–15. Oktober 2016
Palais Kaufmännischer Verein, Bismarckstraße 1, 4020 Linz

 **Kepler
Universitäts
Klinikum**

Veranstalter:
Kepler Universitätsklinikum
Klinik für Neurochirurgie
Neuromed Campus
Wagner-Jauregg-Weg 5
4020 Linz

Tagungspräsident:
Dr. Alfred Olschowski

Tagungssekretäre:
Dr. Martin Aichholzer
Dr. Willibald Wies

Gesamtorganisation:
ghost.com
2380 Perchtoldsdorf
Donauwörther Straße 12/1
www.conventiongroup.at

www.oegnc-jahrestagung.at

NEUROLOGIE

Neuropsychologische Aspekte bei intrakraniellen Meningeomen

H. Schmitz-Peiffer, T. A. Juratli, G. Schackert, G. Reiß,
S. Hallmeyer-Elgner, D. Krex

NEUROCHIRURGIE

Neurochirurgische Therapie von atypischen neuropathischen Gesichtsschmerzen und Cluster- kopfschmerz mit Darstellung von Kernaspekten neurochirurgischer Schmerztherapie

W. Eisner

PSYCHIATRIE

Psychotische Störungen – ein kurzer Überblick über die Empfehlungen der aktuellen Behandlungsleitlinien

E. Windhager, I. Windhager, K. Zauner

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

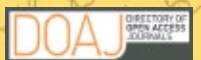
News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News

Member of the



www.kup.at/JNeuroINeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

- Erster Vertreter seiner Klasse zur Behandlung der primären Insomnie ¹
- Schnell einschlafen, erholsam durchschlafen, erfrischt erwachen ^{2,5,6}
- Gut verträglich, kein Abhängigkeitspotenzial, kein Rebound ^{2,3,4}

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her.⁷
Circadin® verbessert die Schlafqualität signifikant.³

Empfehlung als Mittel der ersten Wahl

Die Britische Vereinigung für Psychopharmakologie empfiehlt Circadin® bei Patienten mit primärer Insomnie ab 55 Jahren als Therapie der ersten Wahl.⁸



- 1 Circadin® Fachinformation Österreich
- 2 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). EMEA/H/C/695 2007; URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm>
- 3 Wade A et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Medicine 2010;8:51.
- 4 Lemoine P et al. Prolonged release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects, J. Sleeps Res. (2007) 16, 372-380.
- 5 Wade AG et al. (2011). Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Res Opin 27(1):87-98
- 6 Wade A et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes, Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.
- 7 Grossman et al. Am J Med 2006; 119 (10): 898-902
- 8 British Association for Psychopharmacology, J Psychopharmacology 2010; 24(11):1577-1600 (18) Lemoine P et al., Therapeut, Risk Man 2011; 7:301-311

CIR_2016_005



ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN

www.sanova.at



Durchschlafen. Durchstarten. ^{1, 2, 3}

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

- 1 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). EMEA/H/C/695 2007; URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm>
- 2 Wade AG et al. (2011). Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Res Opin 27(1):87-98
- 3 Wade A et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes, Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

circadin®
Retardierte Melatonin

Fachkurzinformation siehe Seite 38

CIR_2015_006

Inhalt

NEUROLOGIE

- Neuropsychologische Aspekte bei intrakraniellen Meningeomen** 35
H. Schmitz-Peiffer, T. A. Juratli, G. Schackert, G. Reiß, S. Hallmeyer-Elgner, D. Krex

NEUROCHIRURGIE

- Neurochirurgische Therapie von atypischen neuropathischen Gesichtsschmerzen und Clusterkopfschmerz mit Darstellung von Kernaspekten neurochirurgischer Schmerztherapie** 39
W. Eisner

PSYCHIATRIE

- Psychotische Störungen – ein kurzer Überblick über die Empfehlungen der aktuellen Behandlungsleitlinien** 49
E. Windhager, I. Windhager, K. Zauner

RUBRIKEN

- News-Screen Neurologie** 56
News-Screen Psychiatrie 58
Aktuelles 60
Für Sie gelesen 65
Pharma-News 66
Impressum 69
Hinweise für Autoren 70

Fachkurzinformation zur Umschlagflappe

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten Eliquis 5 mg Filmtabletten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times H_2O$ (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 $\geq II$). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VER-SCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 03/2016

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

Editor Neurologie:

Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:

K. Ungersböck, St. Pölten

Editor Psychiatrie:

S. Kasper, Wien

Editorial Board:

M. Aigner, Tulln

Th. Berger, Innsbruck

H. Binder, Wien

Th. Brücke, Wien

M. Feichtinger, Graz

E. Fertl, Wien

C. Geretsegger, Salzburg

W. Grisold, Wien

A. Gruber, Wien

M. Kalousek, Wien

H. P. Kapfhammer, Graz

A. Kastner, Linz

R. Katzenschlager, Wien

E. Knosp, Wien

W. Kristoferitsch, Wien

W. Lang, Wien

M. Mühlbauer, Wien

M. Musalek, Wien

L. Pezawas, Wien

C. Rados, Villach

F. Riederer, Wien

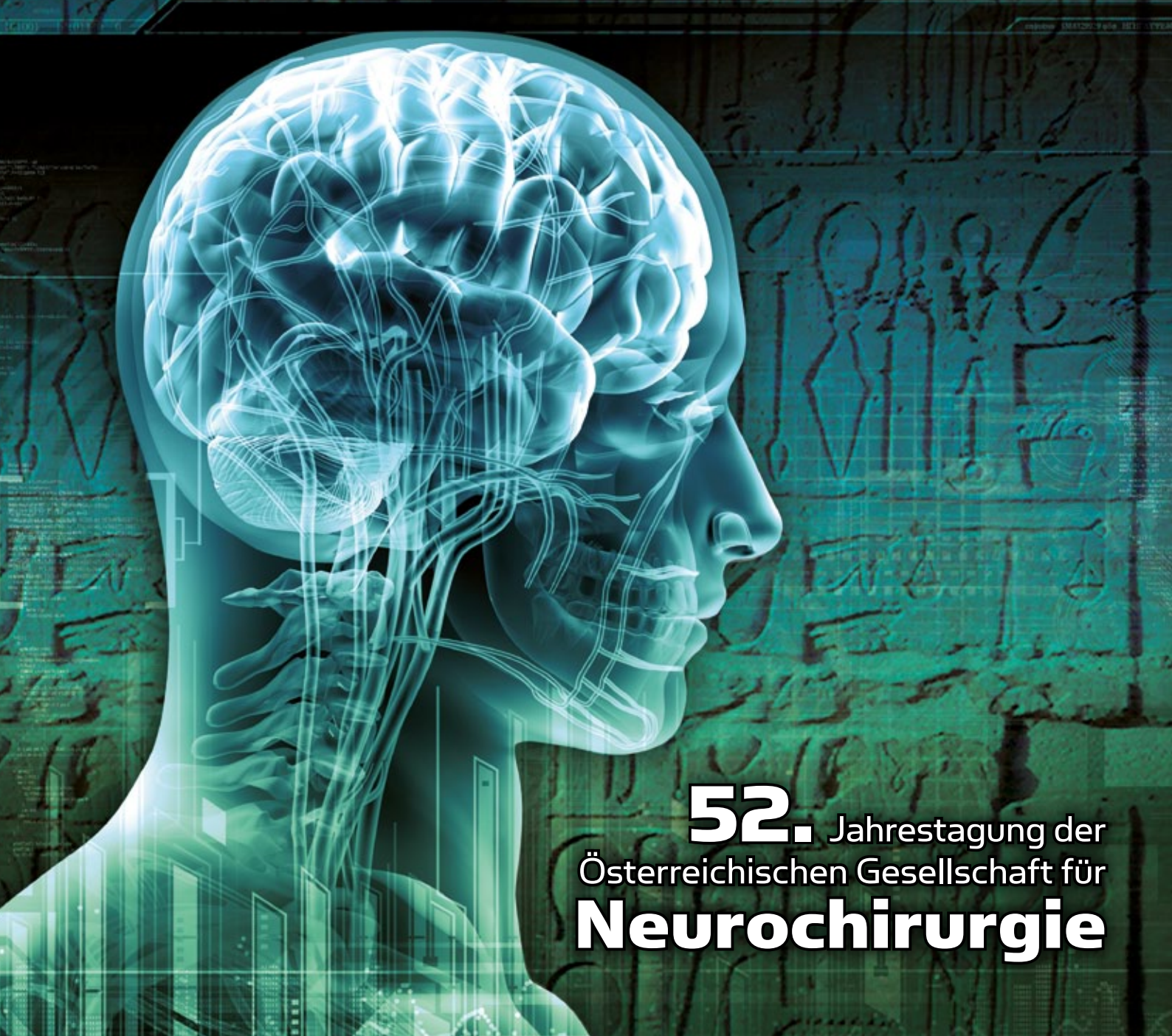
H. Schanda, Göllersdorf

M. Schmidbauer, Wien

G. Wenning, Innsbruck

D. Winkler, Wien

F. Zimprich, Wien



52. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für **Neurochirurgie**

Neurochirurgische Therapie im Wandel der Zeit

13.– 15. Oktober 2016

Palais Kaufmännischer Verein, Bismarckstraße 1, 4020 Linz



Kepler
Universitäts
Klinikum

Veranstalter:
Kepler Universitätsklinikum
Klinik für Neurochirurgie
Neuromed Campus
Wagner-Jauregg-Weg 5
4020 Linz

Tagungspräsident:
Dr. Alfred Olschowski

Tagungssekretäre:
Dr. Martin Aichholzer
Dr. Willibald Wies

Gesamtorganisation:
ghost.company
convention.group

2380 Perchtoldsdorf
Donauwörther Straße 12/1
www.conventiongroup.at

www.oegnc-jahrestagung.at

Neuropsychologische Aspekte bei intrakraniellen Meningeomen

H. Schmitz-Peiffer^{1,2}, T. A. Juratli², G. Schackert², G. Reiß², S. Hallmeyer-Elgner^{1,2}, D. Krex²

Kurzfassung: Kognitive und psychische Veränderungen im Rahmen neurochirurgischer Interventionen bei intrakraniellen Meningeomen sind bisher nur wenig untersucht und zeigen ein heterogenes Bild. Dabei finden sich in den vorliegenden Studien erhebliche methodische Differenzen mit Einschränkungen der Vergleichbarkeit und Aussagekraft. Die Relevanz neuropsychologischer Aspekte erscheint jedoch insbesondere für Therapieempfehlungen und Verlaufsbeurteilungen von großer Bedeutung. Stringente Diagnostikmodelle für den klinischen Alltag bei ökonomischer Ressourcenplanung sollten sowohl umfangreiche prä- und postchirurgische Analysen gewährleisten als auch neue potente Screening-

Verfahren berücksichtigen. Der vorliegende Artikel liefert eine Übersicht über den derzeitigen Kenntnisstand sowie diagnostische Erkenntnisse und Empfehlungen.

Schlüsselwörter: Meningeom, Resektion, Screening, kognitiv, Befinden

Abstract: Neuropsychological Aspects of Intracranial Meningioma. Neurocognitive and mental changes following neurosurgical treatment of intracranial meningiomas are rarely evaluated and deliver heterogeneous insights. Present experiences reveal substantial methodolog-

ical differences with restrictions for comparability and value so far, even though these aspects are of high relevance notably for therapy recommendations and assessment of progress. Conclusive testing models created for daily clinical routine in context of economic strain have to ensure comprehensive pre- and postsurgical analysis but should also take into account new and potent screenings. The following article provides an overview of the existing procedures and also diagnostic insights and recommendations. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (2): 35–8.**

Key words: Meningioma, resection, screening, cognitive, mental health

Abkürzungen

GEKID Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GNP Gesellschaft für Neuropsychologie
KPS Karnofsky Performance Scale
MMST Mini Mental Status Test

MoCA Montreal Cognitive Assessment
RKI Robert-Koch-Institut
WHO World Health Organization
ZNS Zentrales Nervensystem

Kurze Hinführung zum Thema

Im klinischen Alltag tritt die Analyse neurokognitiver und psychischer Aspekte einer ZNS-Erkrankung zunehmend in den Vordergrund und wird von Ansprüchen einer möglichst ökonomischen Verlaufsbeurteilung im Rahmen neurochirurgischer Interventionen begleitet [1]. Die Untersuchungen sind zeitaufwendig, erfordern eine gute Planung und entsprechend qualifizierte personelle Ressourcen. Speziell in der Behandlung von intrakraniellen Meningeomen liegen bisher kaum belastbare neuropsychologische Daten vor, obwohl deren Bedeutung für eine Outcome-Abschätzung, Therapieempfehlung und Bewertung sehr groß ist. Der nachfolgende Artikel gibt einen Überblick über die bisherigen Erkenntnisse.

Epidemiologie und Klassifikation

Für den deutschsprachigen Raum liegen bisher kaum repräsentative Daten zur Häufigkeit von Hirntumoren und Meningeomen in Speziellen vor, da die Erhebungen bisher uneinheitlich auf Ebene der Bundesländer erfolgten. Erst mit der Schaffung

des Bundeskrebsregisterdatengesetzes im August 2009 wurde diese Situation verbessert. Nach den aktuell vorliegenden Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten, einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. [2] imponieren Tumoren des ZNS mit < 2 % unter allen Krebsneuerkrankungen eher selten, betreffen dann jedoch zu 95 % das Gehirn einschließlich Hirnstamm. Die standardisierte Erkrankungsrate von ZNS-Tumoren in Deutschland lag 2010 bei Männern (bzw. Frauen) bei 7,9 (bzw. 5,2) je 100.000 Personen pro Jahr. In den USA stellen Meningeome mit 33,8 % derzeit eine der häufigsten primären intrakraniellen Neoplasien dar, die Prävalenz wird mit 97,5 je 100.000 Personen angegeben, wobei Frauen mit einer Inzidenzrate von durchschnittlich 8,4 pro 100.000 Personen und Jahr in etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (3,6) [3]. Mit höherem Lebensalter nehmen die Inzidenzraten zu, in der Altersgruppe der 35–44-jährigen ist das Erkrankungsrisiko für Frauen gegenüber Männern mit einer Ratio von 3:1 am höchsten.

Nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden Meningeome nach histologischen Kriterien in drei Grade unterteilt. In 90 % der Fälle handelt es sich um gutartige Meningeome (WHO I°), 5–7 % sind atypisch (WHO II°), nur etwa 3 % sind maligne (WHO III°). Meningeome haben in der Regel eine gute Langzeitprognose. Ein entscheidender prognostischer Faktor ist das Resektionsausmaß. So werden bei Vollständigkeit einer neurochirurgischen Resektion die 5-Jahres-Überlebensraten mit über 80 % angegeben, die 15-Jahres-Überlebensraten liegen bei etwa 70 % [4].

Eingelangt am 11.03.2015, nach Review angenommen am 07.09.2015, Pre-Publishing Online am 10. Dezember 2015

Aus der ¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden und der ²Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der Technische Universität Dresden, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dipl.-Psych. Henning Schmitz-Peiffer, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Fetscherstr. 74, D-01307 Dresden; E-Mail: Henning.Schmitz-Peiffer@uniklinikum-dresden.de

■ Ätiologie und klinische Symptomatik

Meningeome haben ihre Ursprungsregion in den Hirnhäuten (Meningen) und entstehen unter langsamem Wachstum entarteter arachnoidaler Granulationen, welche der Liquorresorption in das venöse System dienen. Meningeome treten am häufigsten an der Konvexität oder an der Schädelbasis auf, weitere Lokalisationen wie Falx, Keilbeinflügel, hintere Schädelgrube, Tentorium, Nervus opticus oder intraventriculär kommen auch vor, sind jedoch seltener [5]. Ursachen für ihre Entstehung werden v. a. in Mutationen des NF2-Gens bzw. einem Verlust des Chromosoms 22q gesehen [6], auch lokale Faktoren wie Viren, Umwelttoxine oder spezifische Noxen spielen eine Rolle. Kontroverse Prädiktionen zeigen sich auch bezüglich der Auswirkungen eines Schädel-Hirn-Traumas [4, 7]; eine radiotherapeutische Behandlung des Gehirns im Kindesalter steigert die Wahrscheinlichkeit um den Faktor 10 [8].

Die klinische Symptomatik der Patienten mit Meningeomen ist vielfältig und kann unspezifisch sein, teilweise werden sie eher als Zufallsbefund im Rahmen von bildgebenden Kontrolluntersuchungen anderer Grunderkrankungen entdeckt. Am häufigsten sind Meningeome jedoch mit einer Spätepilepsie, aber auch mit Kopfschmerzen, Halbseitenlähmung und kognitiven Störungen verbunden, wobei letztere zu Beginn subtil, im weiteren Verlauf eher prominent mit exekutiven und Gedächtnisstörungen sowie Bradyphrenie imponieren [9]. Zusätzlich können Augenschmerzen, Hemianopsie, Amaurose oder Exophthalmus sowie auch Hyp- und Anosmie auftreten. In einigen Fällen sind Stirnhirnsyndrome als komplexe Störungen exekutiver Funktionen beschrieben [10].

■ Neurokognitive Aspekte

Das Wissen um das neurokognitive Funktionsniveau und die Lebensqualität der betroffenen Patienten vor und nach einer Tumor-Behandlung ist aktuell immer noch unbefriedigend, es besteht der Wunsch nach neuropsychologischer Expertise an Tumorzentren und Vereinheitlichung von Outcome-Kernkriterien in der Neuroonkologie [11]. Lage, Ausmaß oder Progression des Tumors selbst sowie die jeweilige neurochirurgische, radio- oder chemotherapeutische Behandlung können direkt oder indirekt zu Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit führen [11, 12]. Auch sind Aspekte der psychosozialen Belastung sowie Stimmungsveränderungen und allgemeine Erschöpfung zu berücksichtigen.

Umfang und Form kognitiver und psychischer Diagnostik ist dabei wiederum abhängig von inhaltlichen Fragen, Kenntnisstand, Verfügbarkeit der Population und Verfahren sowie von ökonomischen Zwängen. Unter diesen Kriterien sind die Richtungsentscheidungen der bisherigen Analysen zu verstehen. Auf der einen Seite finden sich Studien mit älteren, etablierten Screenings wie z. B. dem Mini-Mental-Status Test (MMST) von Folstein [13], welcher zwar kurz ist, jedoch weder Anforderungen an die Spezifität und Sensitivität erfüllt, noch Überlebensraten bei Tumorerkrankungen oder Effekte spezifischer Therapieverfahren ausreichend valide vorhersagen kann [14]. Neuere Screenings wie das Montreal Cognitive Assessment MoCA® [15] müssen vor diesem Hintergrund auf den Prüfstand, um ihre Detektionsgüte auch im Bereich der Menin-

geome zu beweisen. Dessen Überlegenheit gegenüber alten Screenings ist zumindest bei zahlreichen anderen Erkrankungen wie Demenz, Parkinson, Hirnmetastasen oder auch Huntington bereits belegt [16–20].

Auf der anderen Seite wird die Verwendung umfangreicher Testbatterien empfohlen [14, 21], wobei die Heterogenität der benutzten neuropsychologischen Instrumente und die schier unüberschaubare Fülle verfügbarer Tests zur psychometrischen Analyse einzelner Funktionen einen Vergleich der jeweiligen Effektivität erschwert [22, 23]. Die Leitlinien der Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) für die neuropsychologische Diagnostik und Therapie enthalten zumindest Diagnostikempfehlungen auf syndromaler Ebene, auch können Empfehlungen anderer Arbeitsgruppen, die im Rahmen neurochirurgischer Interventionen einen Katalog spezifischer Tests vorschlagen, berücksichtigt werden [24].

Betrachtet man die seit den letzten zehn Jahren vorliegenden Studien, so finden sich in der Regel problematische methodische Einschränkungen. Entweder wurden Einzelfallstudien durchgeführt, kleine Stichprobenzahlen analysiert, das Alter der untersuchten Patientenkollektive ist hoch und nicht repräsentativ oder der präoperative Status wurde nicht miterfasst. Tucha u. Smely [25] untersuchten 33 Patienten im Alter von 60–80 Jahren mit intrakraniellen Meningeomen unterschiedlicher Lokalisation prä- und postoperativ sowie im Vergleich zu Gesunden mit ausführlicher Testbatterie. Dabei konnten sie neben zahlreichen präoperativen Leistungsdifferenzen auch eine postoperative Erholung im Bereich des Arbeitsgedächtnisses sowie in den Exekutivfunktionen zeigen. In einer späteren, ähnlich ausführlichen Studie der gleichen Arbeitsgruppe [10] konnten bei 54 Patienten mit frontalen Meningeomen signifikant schlechtere präoperative Leistungen im Vergleich zu Gesunden in nahezu allen untersuchten Domänen nachgewiesen werden, 4–9 Monate nach der Operation zeigten sich neben vereinzelt Testwiederholungseffekten noch Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeitsleistungen und der Exekutivfunktionen. Jo u. Armstrong [26] zeigten bei 6 Patienten mit Meningeomen mittleren Alters signifikante präoperative Auffälligkeiten zumindest in einem kognitiven Bereich, die topologisch assoziiert waren. Garzeri u. Galazza [27] beschrieben eine postoperative Verbesserung der kognitiven Leistungen nach bifrontalem Zugang bei 36 Patienten mit Olfaktoriusmeningeom im MMST. Slavik et al. [28] konnten ebenfalls ohne Hinweis auf die verwendeten Messverfahren einen Rückgang kognitiver Störungen bereits zwei Monate nach Resektion gleichartiger Tumoren erkennen.

Dijkstra et al. [29] untersuchten 89 Patienten mit Meningeomen WHO I° unterschiedlicher Lokalisation ein Jahr postoperativ und entdeckten signifikante Einschränkungen im Bereich der exekutiven Funktionen, des Arbeits- und Sprachgedächtnisses, der Informationsverarbeitungskapazität sowie der psychomotorischen Geschwindigkeit gegenüber Gesunden, stellten jedoch, wie auch van Nieuwenhuizen et al. [30], keinen darüber hinaus gehenden Einfluss einer additiven Strahlenbehandlung oder der Tumorgroße fest.

Carlsson et al. [31] kontrollierten einen 6jährigen Jungen mit frontalem Meningeom mit einer umfangreichen Testbatterie

vor der Operation sowie regelmäßig bis zwei Jahre im Verlauf und beobachteten eine langwierige Restitution topologisch assoziierter Defizite. Konglund et al. [32] untersuchten 54 Patienten im Alter von 60–84 Jahren vor und nach Resektion intrakranieller Meningeome unterschiedlicher Lokalisation mit dem MMST und stellten eine generelle signifikante postoperative Verbesserung fest. Van Nieuwenhuizen et al. [33] testeten 21 unbehandelte Patienten mit stabilen Läsionsbefunden ihrer Meningeome unterschiedlicher Lokalisationen und stellten im Vergleich zu altersgleichen Gesunden signifikant schlechtere Leistungen in den Bereichen Arbeits- und Sprachgedächtnis, psychomotorische Geschwindigkeit sowie hinsichtlich Lebensqualität und Vitalität fest. Koizumi et al. [34] zeigten bei 10 Patienten mit parasagittalen und Konvexitäts-Meningeomen eine signifikante Verbesserung im MMST drei Monate nach neurochirurgischer Resektion.

Insgesamt weisen die heterogenen Daten sowohl auf präoperativ vorliegende Einschränkungen in vielfältigen neurokognitiven Leistungsbereichen wie Aufmerksamkeit, psychomotorisches Tempo, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität, Exekutivfunktionen und Kurzzeitgedächtnis als auch auf eine postoperative Erholung hin, die jedoch nicht das Ausmaß altersgemäßer Leistungsfähigkeit zu erreichen scheint.

■ Psychische Aspekte

Auch das Wissen über Auswirkungen neurochirurgischer Interventionen auf das psychische Befinden, das Funktionsniveau und die Lebensqualität der Betroffenen wird als noch unzureichend bewertet [1, 33]. Faktoren wie Stress, Depression, präoperative Angst, Angststörungen, Fatigue bzw. eine Kombination beteiligter Faktoren scheinen zwar das Ergebnis zu modulieren, stehen jedoch nicht immer mit dem Ausmaß der insbesondere postoperativen kognitiven Leistungseinschränkungen oder einer konsekutiven Anfallserkrankung im Zusammenhang [35, 36]. Dagegen korreliert insbesondere eine schlechtere psychische Verfassung mit niedrigeren Überlebensraten; Art, Größe und strukturelle Beziehungen des Tumors werden mit einer erhöhten Inzidenz von Depressionen in Zusammenhang gebracht [37]. Studien zur Lebensqualität beschreiben zwar konsistent eine eher globale postoperative Verbesserung [38, 39], jedoch werden Alter, Krankheitsdauer, stattgehabte adjuvante Strahlentherapie sowie kognitive Dysfunktionen als relevante Einflussgrößen gesehen [30, 40, 41].

■ Bisherige Ergebnisse unserer eigenen Studie

In einer prospektiven Studie konnten wir bisher 20 Patienten (5 Männer und 15 Frauen) bei einem mittleren Alter MW (SD) von 53,7 Jahren (8,7) mit erstmaligem intrakraniell Meningeom vor der neurochirurgischen Resektion im Hinblick auf subjektive Beschwerden und neurokognitive Auffälligkeiten sowohl mit dem MoCA® als auch mit einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie untersuchen. 85 % der Patienten war rechtshändig, 70 % hatten einen Abschluss der 10. Klasse. Führende Symptome bei Aufnahme waren Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Schwindel und paroxysmale Anfälle. 55 % der Patienten zeigten präoperativ keine Auffäl-

ligkeiten in der Karnofsky Performance Scale (KPS), wobei die Einschätzungen zwischen 80–100 % lagen. Die Dauer der Beschwerden, die zur Aufnahme führten, betrug durchschnittlich 1,12 Jahre (1,3). 50 % der Meningeome waren rechtehemisphäriell lateralisiert, 30 % links, 20 % bilateral. Über die Hälfte der Tumoren (55 %) befanden sich im Bereich des Frontallappens, 25 % temporal, 10 % parietal und 10 % okzipital. 55 % betrafen Falx und Keilbein, 20 % die Konvexität, 10 % die Olfaktorierinne, der Rest das Tentorium und den Sinus cavernosus. Das Simpson-Grading ergab in 70 % der Fälle eine vollständige Resektion. Histologisch dominierten atypische (30 %), transitionale (25 %) sowie meningotheliale Tumoren. Die WHO-Gradierung zeigte ausschließlich gutartige Tumoren (80 % Grad I, 20 % Grad II). Präoperativ wurden nur in einem Fall kognitive Beschwerden wie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen geschildert. Im MoCA® erzielten die Patienten unter Berücksichtigung des klinischen Cut-offs von Werten unter 26 Punkten mit einem Mittelwert von 25,7 Punkten (SD 2,1) unter Normalverteilung (K-S-Test = 0,130; $p = 0,20$) ein eher grenzwertiges Ergebnis, welches auf zumindest leichte Schwierigkeiten bereits präoperativ hinweist. Die vorläufigen Ergebnisse der postoperativen Kontrollen von bisher 10 Patienten nach einem Jahr zeigen sowohl hinsichtlich des Screenings (u -Test = $-1,26$; $p = 0,20$) als auch der umfangreichen Messinstrumente bisher orientierend keine signifikanten Veränderungen. Eine ausführliche Analyse ist in naher Zukunft geplant.

■ Empfehlungen

Da die Aussagekraft bisheriger Studien u. a. durch geringe Fallzahlen, unzureichende oder heterogene Testverfahren, einen Mangel an präoperativen Daten oder auch durch eine nicht repräsentative Zusammensetzung der Stichprobe limitiert ist, wird für zukünftige Studien empfohlen, bei repräsentativen Stichproben ausführlich prä- und postchirurgisch Kognition und psychisches Befinden zu untersuchen und dabei die Wertigkeit neuer Screening-Verfahren zu evaluieren.

■ Fazit für die Praxis

Bisherige Erkenntnisse über prä- und postoperative neurokognitive und psychische Zustände bei Meningeomen müssen derzeit als noch unzureichend bezeichnet werden.

Präoperative Auffälligkeiten sind heterogen und abhängig von Tumorlage und Erkrankungsdauer.

Postoperativ ist teilweise eine Erholung der kognitiven Leistungen und der Lebensqualität zu beobachten.

Bei der Verwendung von Screening-Verfahren sollten Sensitivität und Spezifität gegeben sein.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur:

1. Talacchi A, Taphoorn M, Miceli G. Reconsidering outcomes that matter to patients. *J Neurooncol* 2012; 108: 219–20.
2. RKI und GEKID, Krebs in Deutschland 2009/2010. R. Koch-Institut und G.d.e.K.i.D. e.V. (eds.). Berlin; 2013; 9.
3. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99: 307–14.
4. Marosi C. et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 153–71.
5. Lieberman FS. Intracranial Meningiomas. In: Metha MP (ed). Principles and practice of neuro-oncology. Demos Medical Publishing, New York, 2011.
6. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurology* 2006; 5: 1045–54.
7. Whittle IR, et al. Meningiomas. *Lancet* 2004; 363: 1535–43.
8. Weller M, Schlegel U. Hirntumoren. In: Schwab S (ed.). *Neurointensiv*. Springer, Heidelberg, 2012.
9. Giovannoli AR. Investigation of cognitive impairments in people with brain tumors. *J Neurooncol* 2012; 108: 277–83.
10. Tucha O et al. Preoperative and postoperative cognitive functioning in patients with frontal meningiomas. *J Neurosurg* 2003; 98: 21–31.
11. Heimans JJ, Reijneveld JC. Factors affecting the cerebral network in brain tumor patients. *J Neurooncol* 2012; 108: 231–7.
12. Correa DD. Cognition in brain tumor patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 242–8.
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
14. Meyers CA, Wefel JS. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, but, or sensitivity. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3557–8.
15. Nasreddine ZS et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–9.
16. Bezdek O et al. Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Appl Neuropsychol Adult* 2013; 20: 33–40.
17. Freitas S et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): validation study for frontotemporal dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012; 25: 146–54.
18. Gill DJ et al. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1043–6.
19. Olson R et al. Prospective comparison of the prognostic utility of the Mini Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment in patients with brain metastases. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1849–55.
20. Stanca D et al. Prospective study on the presence of cognitive impairments in patients with brain tumors. *Rom J Neurol* 2011; X (3): 131–5.
21. Armstrong CL et al. The predictive value of longitudinal neuropsychologic assessment in the early detection of brain tumor recurrence. *Cancer* 2003; 97: 649–56.
22. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 4 ed. Oxford University Press, New York, 2004.
23. Schellig D et al. Handbuch neuropsychologischer Testverfahren. Hogrefe, Göttingen, 2009.
24. Brückner K. Standard der neuropsychologischen Testung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Stellungnahme der neuropsychologischen DGfE-Kommission. *Z Epileptol* 2012; 25: 259–63.
25. Tucha O, Smely C, Lange KW. Effects of surgery on cognitive functioning of elderly patients with intracranial meningioma. *Br J Neurosurg* 2001; 15: 184–8.
26. Jo M-Y, Armstrong C, Hunter J. Neuropsychological deficits in patients with meningiomas. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15: 653–850.
27. Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Giant olfactory groove meningioma: ophthalmological and cognitive outcome after bifrontal microsurgical approach. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150: 1117–25; discussion 1126.
28. Slavik E, Radulovic D, Tasic G. Olfactory groove meningiomas. *Acta Chir Jugosl* 2007; 54: 59–62.
29. Dijkstra M et al. Late neurocognitive sequelae in patients with WHO grade I meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 910–5.
30. Van Nieuwenhuizen D et al. Differential effect of surgery and radiotherapy on neurocognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *J Neurooncol* 2007; 84: 271–8.
31. Carlsson G et al. Rapid recovery of motor and cognitive functions after resection of a right frontal lobe meningioma in a child. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 105–11.
32. Konglund A et al. Outcome following surgery for intracranial meningiomas in the aging. *Acta Neurol Scand* 2013; 127: 161–9.
33. Van Nieuwenhuizen D et al. Neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients with radiologically suspected meningiomas. *J Neurooncol* 2013; 113: 433–40.
34. Koizumi H et al. Cognitive dysfunction might be improved in association with recovered neuronal viability after intracranial meningioma resection. *Brain Research* 2014; 1574: 50–9.
35. Meyers CA, Rock EP, Fine HA. Refining endpoints in brain tumor clinical trials. *J Neurooncol* 2012; 108: 227–30.
36. Waagemans ML et al. Long-term impact of cognitive deficits and epilepsy on quality of life in patients with low-grade meningiomas. *Neurosurgery* 2011; 69: 72–8; discussion 78–9.
37. Litofsky NS, Resnick AG. The relationships between depression and brain tumors. *J Neurooncol* 2009; 94: 153–61.
38. Jakola AS et al. The influence of surgery on quality of life in patients with intracranial meningiomas: a prospective study. *J Neurooncol* 2012; 110: 137–44.
39. Kalkanis SN et al. Quality of life following surgery for intracranial meningiomas at Brigham and Women's Hospital: a study of 164 patients using a modification of the functional assessment of cancer therapy-brain questionnaire. *J Neurooncol* 2000; 48: 233–41.
40. Stalpers LJ et al. Long term cognitive outcome and quality of life in meningioma patients after neurosurgery with or without radiotherapy. 49th Annual ASTRO Meeting. 2007, Los Angeles, California.
41. Krupp W et al. Assessment of neuropsychological parameters and quality of life to evaluate outcome in patients with surgically treated supratentorial meningiomas. *Neurosurgery* 2009; 64: 40–7.

Dipl.-Psych. Carl Henning Schmitz-Peiffer

1993–2001 Studium der Psychologie, Technische Universität Dresden, Diplomarbeit zum Thema: „BNI Screen für Höhere Zerebrale Funktionen: Deutsche Adaptation und eine erste Reliabilitäts- und Validierungsstudie“ (Note: Sehr Gut)

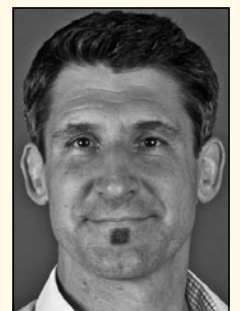
2001–2003 Neuropsychologe in der Klinik Bavaria Kreisch, 2003–2006 Neuropsychologe im Neurologischen Rehabilitationszentrum für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene Zscheckwitz, 2006–2007 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Dresden, 2007–2008 Wissenschaftlicher Mitarbeiter Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Fakultät Medizin, Universitätsklinikum Dresden. Seit 2008 Klinikpsychologe Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Dresden Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Dresden

2010 Klinischer Neuropsychologe GNP, 2012 Psychologischer Psychotherapeut (Verhaltenstherapie), 2014 Zertifikat der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsiebehandlung e. V. für Neuropsychologie, 2015 Supervisor GNP

Arbeitsschwerpunkte: Psychologische und neuropsychologische Diagnostik und Beratung, Prä- und postchirurgische Epilepsiediagnostik, Neuropsychologische Gutachten, Vorlesung, Vorträge, Praktikantenbetreuung, Supervision

Mitgliedschaften: 2004–2012 Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DGVT), seit 2002 Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP), seit 2009 Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), seit 2009 Arbeitsgemeinschaft für Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsiebehandlung, seit 2012 Ostdeutsche Psychotherapeutenkammer.

Zahlreiche Publikationen in Fachjournalen und Vorträge auf wissenschaftlichen Kongressen, Gutachterstätigkeit.



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Circadin 2 mg Retardtabletten Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Stand der Information:** 07.05.2014. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, One Forbury Square, The Forbury, Reading, Berkshire RG1 3EB, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb:** Sanova Pharma GesmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** N05CH01. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Neurochirurgische Therapie von atypischen neuropathischen Gesichtsschmerzen und Clusterkopfschmerz mit Darstellung von Kernaspekten neurochirurgischer Schmerztherapie

W. Eisner

Kurzfassung: Die primäre Behandlung von Schmerzen jeglicher Art erfolgt pharmakologisch, physikalisch-medizinisch oder verhaltenstherapeutisch. Wenn diese konservativen Therapiemaßnahmen versagen, geraten Therapeuten und Patienten schnell in große Not; Alternativmethoden werden herangezogen. Solange geholfen wird und eine Schmerzerleichterung erkennbar ist, ist nichts dagegen einzuwenden. Versagen auch diese Methoden, sucht der Patient erneut Spezialisten auf, denen die schwere Aufgabe zukommt, dem Patienten weitere therapeutische Möglichkeiten zu ermöglichen oder ihn seinem Schicksal zu überlassen.

Die vorliegende Arbeit über atypische Gesichtsschmerzen möchte über neurochirurgische Behandlungsmöglichkeiten informieren. Die Komplexität dieser Erkrankungen benötigt die Interdisziplinarität von Neurologen, Schmerztherapeuten sowie Psychologen und nicht Beisätze wie „Vorsicht, Chirurgen, die schneiden überall rein und dann erst ...“.

Schlüsselwörter: Schmerz, Gesichtsschmerz, Trigeminusneuralgie, Trigeminusneuropathie, atypischer Gesichtsschmerz, neurochirurgische Schmerztherapie, Neuromodulation, tiefe Gehirnstimulation, Ganglion-Gasseri-Stimulation, Stereotaxie, sensorischer Thalamus, Capsula interna, periventriculäres Grau, PVG, periaquäduktales Grau, PAG, implantierbare Elektroden, Neurostimulator, Impulsgenerator

Abstract: Neurosurgical Methods against Atypical Facial Pain, Neuropathic Pain, and Cluster Headache including Explanation of Mechanism of Functional Neurosurgery. Pain is treated pharmacological with medicaments beside physical medical methods or with behavioural interventions. Conditions refractory to conservative non-operative therapeutic strategies are bringing patients and doctors in big problems. Very often alternative therapeutic treatments were utilized. As long as the painful state gets improved or improvement seems to

work, everything is alright. If the chosen methods are ineffective, patients will contact specialists who are in the difficult position to introduce the suffering patient after another ineffective treatment to other treatments or to describe the patient's state as fatal.

The following article will inform on functional neurosurgical treatments against neuropathic and atypical facial pain – not only from the bright side of neurosurgery. The interdisciplinary approach in complex diseases is mandatory. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (2): 39–48.**

Key words: pain, facial pain, trigeminal neuralgia, tic douloureux, atypical facial pain, neuropathic facial pain, neurosurgical pain therapy, neuromodulation, deep brain stimulation, ganglion gasseri stimulation, stereotaxy, sensory thalamic nuclei, capsula interna, periventricular grey, PVG, periaqueductal grey, PAG, implantable electrodes, neurostimulator, pulse generator

■ Einleitung

Schmerzen sind integrale Bestandteile protektiver Reaktionen des Körpers auf Einwirkungen von außen oder von innen. Die Unversehrtheit des Gewebes gilt es zu erhalten und schädigende Noxen rechtzeitig zu erkennen – vor Eintritt einer permanenten Schädigung.

Das Phänomen Schmerz spielt eine sehr große Rolle in der ärztlichen Praxis. Die beiden Formen (1) Schmerz als Symptom (z. B. Appendizitis) und (2) Schmerz als chronische Schmerzkrankheit brauchen zum einen eine ursachenbezogene, fachspezifische Identifizierung und zum anderen eine spezielle Schmerztherapie. Diese spezielle Schmerztherapie sollte laut WHO in der Lage sein, alle Schmerzformen wirkungsvoll und effektiv behandeln zu können. Dass dies nicht zutrifft, ist uns allen bekannt.

Die Entwicklung der Neuromodulation in den letzten 40 Jahren gibt uns die Möglichkeit der Beeinflussung neuronaler Funktionen sowie schmerzleitender und verarbeitender Systeme ohne weitere Schädigung des Organismus an die Hand. Neuropathische Schmerzen, aber auch spezielle Formen nozizeptiver Schmerzen nach Versagen aller vorhergehenden The-

rapieformen des WHO-Schemas sind das Haupteinsatzgebiet der Neuromodulation. Die neurochirurgische Schmerztherapie stellt wegen ihrer Invasivität die letzte Stufe jeglicher Schmerztherapie dar. Es ist nicht verwunderlich, dass schwer schmerzkrankte Patienten nach vielen frustrierten Therapieansätzen nie die letzte Stufe der Schmerztherapie erreichen, da häufig Verallgemeinerungen wie „Da hilft nichts, damit muss Mann/Frau leben“ getätigt werden. Da man Schmerz nicht oder nur kaum sehen kann, wird diese „Hölle auf Erden“ von der Gesellschaft toleriert – neben der Tatsache, dass Ärzte und sogar Fachärzte nicht selten ihrer Missachtung oder ihrem Missfallen anderen Fachdisziplinen gegenüber vor Patienten und deren Angehörigen emotional freien Lauf lassen. Dadurch werden Ressourcen an medizinischer Spezialität blockiert und vergeudet sowie Patienten wissentlich ihrem Elend überlassen. Natürlich „kochen wir alle nur mit Wasser“ und haben unsere Therapieversager wie auch unsere Super-Erfolge. Erstere zu minimieren und letztere weiterzubringen, sollte unser gemeinsames interdisziplinäres Ziel sein. Eine kulturelle Färbung und Beeinflussung von Schmerzen ist neben der schmerzverstärkenden Wirkung von Angst häufig unbeachtet.

Nachfolgend stellen wir eine kurze Übersicht zur neurochirurgischen Schmerztherapie im Einsatz gegen neuropathische Gesichtsschmerzen dar.

■ Grundlagen

Nozizeptiver Schmerz

Schmerzen können durch mechanische, thermische oder chemische Gewebsschäden ausgelöst werden und werden unter-

Eingelangt am 12. Juni 2014; angenommen am 6. November 2014; Pre-Publishing Online am 10. Dezember 2015

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Eisner, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: wilhelm.eisner@i-med.ac.at

teilt in (1) nozizeptive, (2) neuropathische und (3) funktionelle Schmerzen. Wir beschreiben hier kurz anatomische und physiologische Grundlagen der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung, da sich aus diesen Strukturen und Ansatzpunkten die neurochirurgische Schmerztherapie begründet. Hinsichtlich der Mechanismen der Schmerzchronifizierung, der Rolle des Gedächtnisses dabei und der zentralen Wahrnehmungsteigerung beim chronischen Schmerz, der Rolle der Neurotransmitter und Neuromodulatoren, des „first messenger systems“, des „second messenger systems“ sowie der Mikroglia und Astrozyten muss auf andere Beiträge verwiesen werden.

Bei der Wahrnehmung nozizeptiver Schmerzen erfolgt eine Reizaufnahme durch periphere Rezeptoren (Krausche und Ruffinische Körperchen) und freie Nervenendigungen, die durch afferente C- und A-Delta-Nervenfasern weitergeleitet und zentral verarbeitet werden. Im Hinterhorn des Rückenmarks, in der Substantia gelatinosa, bilden die Nozizeptoren Synapsen mit aufsteigenden Rückenmarkneuronen, die das Schmerzsignal durch den Tractus spinothalamicus und den Tractus spinoreticularis zum Hirnstamm leiten. Nach einer weiteren Synapse im Thalamus erreicht das Schmerzsignal die Großhirnrinde und damit das Bewusstsein.

Schmerz besteht aus einer sensorischen und einer emotionalen Wahrnehmung. Aus Studien der funktionellen Bildgebung (PET-Studien) konnten als Schmerzmatrix oder als schmerzverarbeitende Strukturen folgende anatomischen Strukturen nachgewiesen werden:

- Thalamus
- Basalganglien
- Mittelhirn – periaquäduktale Grau
- Anteriorer zingulärer Kortex
- Insel
- Primärer sensorischer Kortex I
- Sekundärer sensorischer Kortex II
- Motorkortex
- Prämotorischer Kortex
- Supplementärer motorischer Kortex (SMA)
- Präfrontaler Kortex
- Posteriorer parietaler Kortex
- Kleinhirn

Es wird zwischen einem lateralen Schmerzleitungssystem, welches hauptsächlich an den sensorisch-diskriminativen Aspekten der Schmerzverarbeitung beteiligt ist, und einem medialen System, welches hauptsächlich an den motivational-affektiven, emotionalen und kognitiv-evaluativen Aspekten von Schmerz beteiligt ist, unterschieden. Das mediale System scheint auch in das Schmerzgedächtnis und in autonome sowie endokrine Schmerzreaktionen involviert zu sein. Das laterale System leitet die Impulse durch den Tractus spinothalamicus über den ventrobasalen Thalamus zu den primären und sekundären sensorischen kortikalen Arealen und zum parietalen Operculum sowie zum insulären Kortex. Im sogenannten medialen System werden die Impulse durch den Tractus spinothalamicus über die intralaminären und medialen Thalamuskern zum anterioren zingulären Kortex, Mandelkern, Hippocampus und zum Hypothalamus, über spinoretikuläre Projektionen zum Nucleus parabrachialis und Locus coeruleus sowie über spinomesencephale Projektionen zum periaquäduktalen Grau geleitet [1].

Neuropathischer Schmerz

Im Gegensatz zum nozizeptiven Schmerz entsteht der neuropathische Schmerz durch eine Verletzung des Nervensystems selbst – verursacht durch traumatische, entzündliche oder toxische Schädigungen entlang des peripheren Nerven im Bereich des Plexus, der Nervenwurzel oder auch innerhalb des zentralen Nervensystems (z. B. Schlaganfall, Thalamusblutung etc.).

In der Regel handelt es sich beim neuropathischen Schmerz um einen Informationsverlust im zentralen Nervensystem mit hypästhetischem Areal und brennendem Schmerzensgebiet. Beim neuropathischen Schmerz fehlen dem Gehirn Informationen aus der Peripherie. Ein Schaden oder eine Dysfunktion nozizeptiver Fasern führt zu einer nicht normalen Impulsgenerierung oder gar zu einem Impulsverlust. Dies führt zu neuropathischen Veränderungen an Axonen, am Gliagewebe und am umgebenden Gewebe. Eine Abnahme der Konzentration an Substanz P und Calcitonin-generiertem Peptid sowie eine Zunahme an Galanin und Neuropeptid-Y in den Strukturen primärer afferenter Neuronen können zu Übererregbarkeit und ektopter Schrittmacherfunktion mit unkontrollierter Feuerrate von Neuronen führen.

Zusätzlich können Membraneigenschaften von Neuronen verändert werden. Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung mit absteigender Hemmung sind in der Lage, nozizeptiven Input auf Höhe des Rückenmarks durch Ausschüttung von Noradrenalin und Serotonin zu beenden. Bei chronischen Schmerzpatienten kommt es zu einer verringerten Aktivierbarkeit dieser deszendierenden Hemmung. Eine Aktivierung von Gliazellen durch die Verletzung von peripheren Nerven, eine Entzündung oder durch einen starken Schmerzreiz unterstützt die Entwicklung einer Hyperalgesie. Wiederum kann eine Blockade von Gliazellen die Entstehung einer Hyperpathie unterbinden. Propentofyllin kann die Gliazelle blockieren und somit der Entstehung einer Hyperpathie vorbeugen. Hierzu erlauben wir uns, an die aktuelle Grundlagenforschung in der Schmerzphysiologie zu verweisen. (Die Arbeiten von Prof. Jürgen Sandkühler und seinem Team aus der Abteilung für Neurophysiologie am Zentrum für Hirnforschung der Medizinischen Universität Wien sind zu erwähnen.)

Eine zentrale Stelle nimmt der Thalamus im Gehirn ein. In der sogenannten „Poststelle des Gehirns“ kommt bei neuropathischen Schmerzen fehlerhafte oder kaum bzw. keine Information an. An der Schmerzverarbeitung sind zahlreiche Thalamuskern beteiligt. Die Kerne VPL (Nucleus ventralis posterolateralis), VPM (Nucleus ventralis posteromedialis), VPI (Nucleus ventralis posterointernus) und die posteriore Kerngruppe sowie einige interlaminäre Kerngruppen sollten erwähnt werden. Die Information wird in Form von „bursts“ (elektrische Entladungen) aus der Peripherie über sensorische und/oder nozizeptive Nerven oder Bahnen zum Gehirn geleitet. Fehlt diese Information, verspürt der Patient ein sensibles Defizit, eine Hypästhesie, in diesem Bereich. Eine Schmerzempfindungswahrnehmungsstörung kann mit einer Hyperpathie oder gar einer Anästhesie assoziiert sein. Die fehlende Information wird im Gehirn durch fehlerhafte Wahrnehmungen (Dysästhesien), einen Brennschmerz und eine Allodynie, ersetzt.

■ Neurochirurgische Therapie – Neuromodulation und stereotaktische Operationen

Die Neuromodulation ist eine reversible elektrische Beeinflussung neuraler Strukturen. Bereits 60 v. Chr. verwendete der römische Arzt Scribonius Largus Torpedofisch, Zitterrochen und Zitteraal in der Therapie von arthritischen Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen [2].

Nach der Entwicklung und Implantation des ersten Herzschrittmachers in Stockholm im Jahr 1958 wurde an implantierbaren Neurostimulationssystemen gearbeitet. Die chronische Stimulation des Rückenmarks und des Gehirns kristallisierte sich in den letzten 50 Jahren als sehr effektive Therapieoption neuropathischer Schmerzen heraus. Shealy und Mortimer publizierten 1967 die erste, damals noch subdurale chronische Rückenmarkstimulation zur Therapie neuropathischer Schmerzen in den Beinen [3]. Bereits in den 1960er-Jahren wurde die tiefe Gehirnstimulation beim Menschen in Experimenten und therapeutischen Ansätzen zur Schmerztherapie eingesetzt [4–16]. In Ermangelung vollständig implantierbarer Stimulationssysteme wurden weltweit Läsionen/Verödungen in Schaltstellen des Gehirns, so genannte Ausschaltungsoperationen, durchgeführt. 1974 kam die erste vollimplantierbare monopolare Stimulationselektrode auf den Markt. 1981 wurde der erste Prototyp eines vollimplantierbaren Stimulators vorgestellt. Von dieser Zeit an sind vollimplantierbare Stimulationssysteme mit Batterielaufzeiten bis zu 6 Jahren im Dauereinsatz erhältlich (geringes Infektionsrisiko). Die neuen, seit 2009 erhältlichen wiederaufladbaren Systeme haben eine Lebensdauer von 9 Jahren oder sind je nach Hersteller unbegrenzt einsetzbar. Durch die Verwendung von stereotaktischen Apparaten wurden über kleinste Schädelöffnungen (Trepanationen) punktgenaue Operationen vorgenommen, um Bewegungsstörungen und psychische Störungen zu behandeln. Diese Apparate stellen die erste Hochtechnologie der modernen Medizin dar. Entwickelt wurden sie zwischen 1880 und 1960.

Das Prinzip der Stereotaxie ist, dass ein Rahmen am Patientenkopf befestigt wird, dessen Isozentrum die Raumkoordinaten $x = 0$, $y = 0$ und $z = 0$ darstellt. An diesem Rahmen werden geometrische Lokalizierplatten angebracht, die sich in der Bildgebung (CCT, MRT) darstellen. Mit einem Computer wird der Bilddatensatz in einen dreidimensionalen stereotaktischen Raum, der sich auf den Rahmen am Patientenkopf bezieht, umgewandelt. Damit können die Raumkoordinaten jedem Punkt im Gehirn zugeordnet werden. An diesem Rahmen am Patientenkopf kann ein Zielbügel angebracht werden, auf dem die Zielpunktkoordinaten eingestellt werden können. Über eine kleine Schädelöffnung von ca. 5 mm werden die Gehirnoperationen vorgenommen. Vor der Verödung von Gehirnstrukturen wurden diese Strukturen mit verschiedenen Stromstärken und Frequenzen elektrisch stimuliert. Durch die Verwendung ansteigender Stromstärken konnte die Eindringtiefe in das Hirngewebe verändert werden. Damit konnten benachbarte Strukturen, welche ja immer Funktionen darstellen, erkannt und später geschont werden. Durch die Stimulation wollte man erkennen, welche Strukturen und Funktionen letztendlich durch eine Verödung verändert würden. Hierzu war es sehr wichtig, die Funktionen an genau der zu veröden Stelle zu kennen. Den Einfluss der Stromstärke haben wir

schon angesprochen, aber ebenso wichtig ist die Frequenz der elektrischen Reizung neuronaler Strukturen. Mit der Anzahl der Stromimpulse pro Sekunde kann festgelegt werden, welchen Effekt der Strom haben wird. Niederfrequente Stimulationen mit 1–80 Hz verursachen eine Aktivierung/Reizung, hochfrequente Stimulationen ≥ 100 Hz führen zu blockierenden, inhibierenden Effekten. Mit diesen hochfrequenten Stimulationen/Blockierungen können neuronale Strukturen inhibiert/eingebremst werden – so stark, dass letztendlich im „Orchester“ der Basalganglien alle Mitglieder, wie früher im gesunden Zustand, ihre zugewiesene Lautstärke einhalten – hier am Beispiel der Parkinson-Krankheit und der Hochfrequenzstimulation des Nucleus subthalamicus. In der Behandlung von Bewegungsstörungen konnte die tiefe Gehirnstimulation in den letzten 25 Jahren ihre sehr hohe Wirksamkeit unter Beweis stellen [17].

Seit > 2000 Jahren werden läsionelle Verfahren wie Neurotomien und Amputationen am Menschen zur Schmerztherapie durchgeführt. Seit knapp 50 Jahren steht der schmerzleidenden Gesellschaft die Neuromodulation zur Verfügung. Die elektrische Beeinflussung des Nervensystems wechselte ihr Augenmerk von der Zerstörung schmerzleitender Bahnen und Kerngebiete hin zu einer Beeinflussung schmerzmodulierender

Tabelle 1: Innsbrucker Algorithmus der invasiven intrazerebralen Schmerztherapie (nach W. Eisner).

Voraussetzung:

- Mindestens 3 verschiedene frustrane konservative schmerztherapeutische Versuche durch ausgewiesene Schmerzzambulanzen
- Letzter operativer Eingriff liegt > 12 Monate zurück
- Keine anderweitigen Kontraindikationen gegen operative Eingriffe

Präoperativ:

- Anamnестische Festlegung des Schmerztyps: neuropathisch, nozizeptiv oder gemischt nozizeptiv-neuropathisch
- Stereotaktisches Planungs-MRT
- Neuropsychologische Testung
- Vorstellung an unserer Schmerzzambulanz
- Neuropsychologische Untersuchungen zur quantitativen Verlaufskontrolle

Stufe Ia: Neuropathischer Schmerz

Elektrodenimplantation in den sensorischen Thalamus und in den hinteren Schenkel der Capsula interna in Intubationsnarkose

Stufe Ib: Nozizeptiver oder gemischter Schmerz

Elektrodenimplantation in den sensorischen Thalamus, in den hinteren Schenkel der Capsula interna und in das periventriculäre/periaquäduktale Grau

- Bei Versagen der Stufe I und nach Entfernung der Teststimulationselektroden nach ambulanter Visite

Stufe II: Re-OP in Lokalanästhesie und i.v. Analgosedierung mit 5-Kanal-Semi-Makrostimulation über vorbestehende Bohrlöcher mit Teststimulation im Wachzustand des Patienten zur Reevaluation der individuellen Funktionalität der Zielstruktur

- Bei Versagen der Stufe II und weiteren ambulanten Visiten mit weiterhin unerträglichen Schmerzen

Stufe III: Alle Schmerztypen

Elektrodenimplantation in den anterioren zingulären Kortex beidseits

- Bei Versagen der Stufe III oder zu Stufe III hinzu

Stufe IV: Alle Schmerztypen

Intrazerebrale Intraventriculäre Medikamentengabe (Morphin) mit Austestung über Portsystem mit Pumpenimplantation nach positiver Testphase

Strukturen. Wir können diese chirurgischen Verfahren in periphere und zentrale Eingriffe unterteilen. Die periphere Nervenstimulation oder die Spinal-Cord-Stimulation können von verschiedenen Fachdisziplinen durchgeführt werden. Hier sind Fächer wie die Neurochirurgie, Anästhesie, Allgemeinmedizin, plastische Chirurgie, Gefäßchirurgie, Orthopädie und die Unfallchirurgie zu nennen. Eingriffe im und am Gehirn sind dagegen nur speziell dafür ausgebildeten Neurochirurgen vorbehalten. Diese müssen große Erfahrung in der Methode der tiefen Gehirnstimulation aufweisen. Aus diesem Grund bezeichnen wir die letztgenannte Methoden als „spezielle neurochirurgische Schmerztherapie“ und die erstgenannte Methode als „allgemeine neurochirurgische Schmerztherapie“.

■ Atypische Gesichtsschmerzen

Trigeminusschmerzen – Trigeminusneuropathie

Wir werden unseren Fokus auf die Gesichtsregion richten. Durch eine Verletzung des N. trigeminus in seinem Hauptstamm, im Ganglion Gasseri durch einen Tumor, ein Trauma oder durch Verletzung bzw. Zerstörung eines oder mehrerer seiner Äste (N. orbitalis, N. maxilaris, N. mandibularis) aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas durch kieferchirurgische, hals-, nasen-, ohrnenheilkundliche oder zahnärztliche Eingriffe kann es zu einer teilweisen oder vollständigen Schädigung des Nervenstammes bzw. seiner Äste kommen. Dies macht sich in Form einer anfänglichen Gefühlsstörung, welche sich nicht oder nur teilweise zurückbildet, bemerkbar. Zusätzlich gesellt sich eine Berührungsempfindlichkeit neben einer Brennschmerzhaftigkeit hinzu. Ein vollständiger Ausfall der trigeminalen Afferenz kann zu einem der schmerzhaftesten Schmerzformen überhaupt führen: der Analgesia dolorosa. Hier ist ein vollständiges sensibles Defizit mit einer schmerzhaften Anästhesie gepaart und resultiert in einer permanenten Brennschmerzhaftigkeit höchster Intensität. Nicht selten ist der einzige Ausweg aus diesem Krankheitsbild der Suizid des Patienten.

Diese neuropathischen Gesichtsschmerzen sprechen kaum oder nicht auf eine medikamentöse Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika an. Morphine und deren Derivate wirken erst in so hohen Dosen, dass der Patient einschläft und dadurch den Schmerz weniger wahrnimmt. Therapieversuche mit Neuroleptika und trizyklischen Antidepressiva (Neurontin®, Lyrica®, Saroten® oder Anafranil®) sollen ausreichend lange (6–12 Monate) durchgeführt werden und finden nach langsamer Dosissteigerung und fehlender Wirksamkeit > 1 Jahr oder durch das Auftreten von Nebenwirkungen ein Ende. Wir erlauben uns hier auf Publikationen der medikamentösen Therapie neuropathischer Schmerzen zu verweisen [18].

Zurück in die Geschichte der Therapie von Gesichtsschmerzen, zurück in die Zeit vor der mikrovaskulären Dekompression nach Jannetta in den 1970er-Jahren [19]. Damals wurden die meisten Patienten mit Trigeminusneuralgien und Neuropathien in einen Topf geschmissen und trotz unterschiedlicher Pathologie sogleich mit Rhizotomien und Traktotomien behandelt. Medulläre, pontine, mesenzephalale und spinothalamische Traktotomien waren die Behandlungsmethoden in den 1930er- und 1940er-Jahren. Nebenwirkungsrate und Mortalität waren hoch, Rezidive häufig. Bereits 1947 wurden stereotaktische Mesenzephalotomien durchgeführt.

Wesentlich weniger invasiv waren Behandlungsformen mit perkutanen Verfahren, wie die Thermokoagulation oder die Glycerolrhizotomie des Ganglions Gasseri, in der Therapie der typischen Trigeminusneuralgie, aber auch anderer Formen in Ermangelung anderer Verfahren. Professor William Sweet bemerkte bei Patienten mit Dauerschmerzen und Gefühlsstörungen (Trigeminusneuropathie), als er während Thermokoagulationen eine Teststimulation des Ganglions Gasseri durchführte, um die korrekte Lage der Läsionselektrode zu überprüfen, dass diese eine Schmerzfreiheit während der Teststimulation verspüren [20].

Hier kann man noch erkennen, dass bis in die 1970er-Jahre und bei manchen Kollegen nach wie vor beide Krankheitsbilder (Trigeminusneuralgie und Trigeminusneuropathie) in einen Topf geschmissen wurden bzw. werden. Beide Krankheitsbilder sind im Gesicht schmerzhaft und das ist auch schon ihre einzige Gemeinsamkeit. Die Trigeminusneuralgie hat einschließende (lanzinierende) Schmerzen, die den Betroffenen plötzlich aus heiterem Himmel treffen. In der Regel liegt kein sensibles Defizit vor. Ursächlich wird ein pathologischer Gefäß-Nerven-Kontakt in der „root entry zone“ des N. trigeminus (kurzes Stück vor dem Eintritt des N. trigeminus in den Hirnstamm) diskutiert. Hier werden die Nervenfasern nicht vom Myelin ummantelt, sondern mit einer vulnerablen, empfindlicheren Oligodendroglia. Durch die Gefäßpulsationen einer AICA- (Arteria cerebelli anterior inferior) oder PICA- (Arteria cerebelli posterior inferior) Schlinge oder eines Astes kommt es zu einer fokalen Demyelinisierung in der „root entry zone“ mit einem Überspringen von sensiblen Afferenzen (Berührung, Sprechen, Kauen, Luftzug etc.) auf nozizeptive Afferenzen.

Die Therapie der typischen Trigeminusneuralgie besteht aus der medikamentösen Therapie mit Tegretol® und bei konservativem Therapieversagen aus der mikrovaskulären Dekompression nach Jannetta, der Thermokoagulation, der Glycerolrhizotomie und der Ballonkompression des Ganglions Gasseri neben der Gamma-Knife-Therapie des N. trigeminus zwischen Hirnstamm und Felsenbeinkante. Als Komplikation der chirurgischen Therapie kann es zu einer Schädigung des N. trigeminus mit einem Wechsel zum Dauerschmerz kommen. Das Auftreten eines sensiblen Defizits mit brennenden Dauerschmerzen kennzeichnet den Übergang in eine Trigeminusneuropathie, eine Schädigung des trigeminalen Systems.

Mein früherer Lehrer, Ulrich Steude vom Klinikum Großhadern der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität, nahm diese Beobachtung auf und entwickelte das Stimulationsverfahren des Ganglions Gasseri [21–29], durch das immerhin 2 von 3 Patienten eine ausreichende und effektive (> 60 % Schmerzbesserung) Behandlung neuropathischer Gesichtsschmerzen erreichen. Ein wichtiger Bestandteil und eine Bedingung der Neuromodulation kommen hier zum Tragen: Die Stimulation muss zwischen geschädigter Struktur (Nerv) und verarbeitendem Organ (Gehirn) platziert und lokalisiert werden. Diese anatomische Voraussetzung unterscheidet unsere hier beschriebenen Verfahren von der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS-Therapie), wo die Therapie distal der Läsion erfolgt. Gleiches gilt für die subkutane elektrische Stimulation.

Patientenbeispiel

Das Vorgehen im Verfahren der Stimulation des Ganglions Gasserii nach Steude erfolgt so, dass die Patienten wie bei einer Thermokoagulation in einer intravenösen Kurznarkose eine Testelektrode durch das Foramen ovale an das Ganglion Gasserii implantiert bekommen und sie über mehrere Tage stationär den Effekt einer perkutanen Teststimulation erproben und erfahren können. Die chronische Stimulation über mehrere Tage ist erst bei einer Schmerzreduktion von > 60 % von uns als Behandlungserfolg gewertet worden und setzt voraus, dass stimulationsbedingte Kribbelparästhesien (Gefühl von „Ameisenlaufen“) das schmerzhafte Areal beinhalten. Nach der Teststimulation wurden die Patienten nach Hause entlassen und nach 4 Wochen wurde das weitere Vorgehen in einer ambulanten Besprechung festgelegt. Implantiert wurde eine monopolare Elektrode mit einem Kontakt an der Elektrodenspitze, welche gegen das Gehäuse des Schrittmachers monopolar verschaltet wurde. Es ist wichtig, einige Aspekte der Elektrodenimplantation zu berücksichtigen, da sonst eine Gefährdung des Behandlungserfolges durch insuffizientes chirurgisches Vorgehen bestehen könnte.

Zu Beginn der Operation geht es um eine optimale Patientenlagerung. Das Kinn sollte angehoben und in gerader Position dem Chirurgen zugewendet sein. Damit wird das Foramen ovale dem Operateur zugewendet und sein gesamter Durchmesser bzw. seine gesamte Öffnung steht der Punktion zur Verfügung. Falls man den Nacken nicht mit einer Rolle anhebt und den Hinterkopf mit einem Gelring fixiert, wird die Operation ungemein schwieriger, da das Foramen ovale tangential punktiert wird und eine 18G-Nadel häufig nicht mehr hindurchpasst. Dann erfolgt die Desinfektion der Wange vom Mundwinkel aus. Achten Sie darauf, dass keine alkoholischen Lösungen in die lagerungsbedingt tiefer liegenden Augen laufen, da diese Schmerzen und Irritationen keine adäquate Zusammenarbeit mit dem Patienten ermöglicht. Ein OP-Abbruch ist die Konsequenz.

Bei der Punktion ist darauf zu achten, dass nicht unterhalb der Linie des Mundwinkels oder in der horizontalen Verlängerung der Lippen punktiert wird. Damit kann verhindert werden, dass durch ein Öffnen des Mundes die Elektrode vom N. trigeminus weggezogen wird. Dies kann so stark sein, dass die Elektrode durch das Foramen ovale nach distal gezogen wird und die Stimulationsparästhesien sich in nicht schmerzhafte Gesichtsbereiche verlagern können. (Wir hatten eine Patientin, welche durch heftiges Kaugummikauen [großes, die Wange nach lateral dehnendes Volumen] ihr gutes Stimulationsergebnis zu ihren Ungunsten beeinflussen konnte.) Die Punktionsrichtung ist in Richtung Pupille bei geradem Blick und die halbe Strecke einer imaginären Linie zwischen äußerem Gehörgang und lateralem Augenwinkel. Eine zu laterale Punktion könnte die Kanüle in das Foramen spinosum führen, was wider Erwartung „nur“ zu einem nicht unbeträchtlichen Wangenhämatom führen kann. Funktionsbeeinträchtigungen sind nicht zu erwarten.

Achten Sie bitte darauf, bei Fehlpunktion nicht zu sehr zu erschrecken, falls sie den Mandrin aus der Nadel herausziehen. Die Arteria meningea media hat keinen geringen Druck. Nach korrekter Punktion des Foramen ovale wird der Mandrin der

Punktionsnadel entfernt und durch eine Stimulationselektrode ersetzt, welche in allen Läsionsgeneratoren Verwendung findet. Stellen Sie das System auf Stromstärke 0 (Intensität) und nehmen Sie einen Rechteckimpuls und 2 Hz. Erhöhen Sie langsam die Stimulationsintensität, bis ein Zucken des Mundes in Form von rhythmischen Kaubewegungen erkennbar ist. Nicht selten zeigt sich in den stimulierten Trigeminusarealen ein Rotwerden der Haut, ein so genannter „flush“. Bei einer 50-Hz-Stimulation zeigt sich dieser regelhaft. Inzwischen ist der Patient aufgewacht und Sie bitten ihn, sich nicht zu bewegen und nur auf Ihre Fragen zu antworten. Die Stimulation befindet sich wieder auf Intensität 0 und sehr langsam erhöhen Sie diese und fragen den Patienten, wo er Kribbelparästhesien verspürt (Unterkiefer? Wange? Nasenflügel? Stirn? Auge?). Je nach Schmerzort und Stimulationsergebnis muss die Lage der Elektrode korrigiert werden. Nach Erreichen einer optimalen Situation wird die Testelektrode entfernt und eine permanente Stimulationselektrode zu Testzwecken oder später zur Permanentimplantation implantiert. Führen Sie durch die Punktionskanüle die Elektrode ein und halten Sie diese sehr gut fest, damit Sie die Elektrode nicht gleich beim Zurückziehen der Punktionsnadel mit entfernen. Unter seitlicher Durchleuchtungskontrolle können Sie die Lage der Elektrode überprüfen. Sie können die Elektrode mit einem dünnen Faden an der Haut befestigen. Wir bevorzugen zur Teststimulation eine Fixierung der Elektrode mit Steri-Strips® (sternförmig) und kleinen Pflastern, in die die Elektroden aufgewickelt fixiert und geschützt werden.

Nach Transport des Patienten auf die Normalstation wird dieser für die Teststimulation eingeschult und in den nächsten Tagen mit unterschiedlichen Einstellungsoptimierungsversuchen ärztlich begleitet. Nach der Testphase wird die Stimulationselektrode einfach herausgezogen. In der Regel ist dies nicht schmerzhaft. Die Einstichstelle wird mit einem Pflasterverband versorgt. Wir finden es nicht sinnvoll, gleich nach der Testphase die Implantation des Permanentensystems anzuschließen, denn durch die perkutane Ausleitung ist eine bakterielle Kontamination des Operationsbereiches anzunehmen. Als Keimaszension bei Fremdkörpern wie perkutanen Elektroden werden 0,3 mm pro Implantationstag angenommen (ein Untertunneln über mehrere Zentimeter ist im Gesicht nur zur Permanentimplantation vertretbar). Zudem werden Erwartungen gegenüber der Therapie unter möglichen Zeitdruck für den Patienten falsch interpretiert. Des Weiteren könnten Placeboeffekte und abnorme Erwartungshaltungen des Patienten das Behandlungsergebnis zu positiv beeinflussen.

Wir empfehlen eine ambulante Besprechung der Therapieeffekte und eine Festlegung des weiteren Vorgehens 4–6 Wochen nach der Teststimulation. Die Implantation des Stimulations-Permanentensystems unterscheidet sich nur darin, dass im Bereich der ursprünglichen perkutanen Punktionsstelle ein kleiner Hautschnitt angelegt werden muss. Durch diesen Hautschnitt wird im Wundbereich ein dünner, nicht resorbierbarer Faden in Form einer Schlinge vorgelegt. Durch das Lumen der Schlinge wird die Punktion des Foramen ovale wie bei der Teststimulation vorgenommen. Die Elektrode wird von der Punktionsstelle zum Kieferwinkel subkutan und nach Verbindung mit einer Elektrodenverlängerung zur gleichseitigen Infraklavikularregion, in die der Neurostimulator einge-

baut wird, weitergeführt. Dieser kann perkutan programmiert werden. Anfänglich werden vierteljährliche Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Später stellen sich die Patienten 1× im Jahr oder bei Bedarf ambulant vor.

Stereotaktische Elektrodenimplantation in die Basalganglien

Im nächsten Schritt wird die Einflussnahme neuronaler Strukturen nach weiter zentral verlagert. Alleinige Elektrodenimplantationen in Strukturen des sensiblen Thalamus wie in den Ncl. ventralis posterior medialis thalami können neuropathische Gesichtsschmerzen lindern, jedoch nicht vollständig beseitigen. Eine Metaanalyse der Europäischen Gesellschaft für Funktionelle Neurochirurgie aus dem Jahr 2007 [30] zeigte eine bessere Wirksamkeit der tiefen Gehirnstimulation gegen nozizeptive (63 %) als gegen neuropathische Schmerzen (47 %). Dies beschreibt einen katastrophalen Zustand in der Qualität der stereotaktischen Chirurgie. Man bringt eine Elektrode in die Zielstruktur oder in die Nähe dieser und reguliert dann mit dem Stimulator. Dies ist prinzipiell nicht falsch, die Genauigkeit in der Operationsplanung hat höchste Priorität, um mit wenig Strom viel zu erreichen und kaum oder nur geringe Nebenwirkungen zu verursachen.

In der zitierten Metaanalyse hat die größte Zielstruktur, das periaquäduktale Grau, höhere Effektivität verglichen zu den 1–2 mm großen Strukturen im Thalamus. Der Interpretation bleibt großer Spielraum. Eine Überarbeitung der Zielstrukturen führte dazu, dass es Sinn macht, alle Wege in das Bewusstsein gegen den Schmerz zu beeinflussen. Aus diesem Grund nahmen wir den hinteren sensiblen Schenkel der Capsula interna in unser Behandlungskonzept neuropathischer Schmerzen wieder mit auf. Leider musste die Zielstruktur redefiniert werden, da international zu weit dorsal implantiert wurde und die Methode ihr Potenzial nicht ausschöpfen konnte. Diese Kombination aus sensorischem Thalamus und hinterem Schenkel der Capsula interna kann Patienten mit neuropathischen Schmerzen, hier Gesichtsschmerzen bis hin zur Analgesia dolorosa, schmerzfrei machen. Allodynie, Hyperpathie und Dysästhesie können sehr gut behandelt werden. Ist zusätzlich eine nozizeptive Komponente vorhanden, kann das periventriculäre oder periaquäduktale Grau durch Stimulation zur Ausschüttung endogener Opioidpeptide und zur Aktivierung von deszendierenden, hemmenden Bahnsystemen gebracht werden. Wir haben in einem 25-jährigen Stereotaxie-Entwicklungsprozess die neurochirurgische Schmerztherapie verbessern können, sodass seit einigen Jahren schwerst schmerzkrank, jedoch schmerzfreie Patienten existieren.

Patientenbeispiel

Eine inzwischen 56-jährige Patientin erlitt im Jahr 2005 eine rechtshirnige Thalamusblutung hypertensiver Genese. Die Patientin war bei vollem Bewusstsein plötzlich in der gesamten linken Körperhälfte gelähmt. Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation erfolgten im Landeskrankenhaus Klagenfurt. Mit Resorption des intrazerebralen Hämatoms bildete sich die Halbseitenlähmung langsam zurück und die Patientin konnte wieder voll mobilisiert werden.

Leider traten schon sehr schnell nach der Hirnblutung unerträgliche Schmerzen in der linken Körperhälfte vom Gesicht

bis zu den Zehen auf. Es bestanden eine linksseitige Hemihypästhesie und ein Brennschmerz mit der stärksten Intensität in der linken Hand, welche die stärkste Bewegungseinschränkung in Form einer Tonuserhöhung zeigte. Die Patientin wurde mit Lyrica®, Saroten® und Tegretol® bis in den Hochdosissbereich behandelt, die Schmerzen konnten immer nur anfänglich ausreichend behandelt werden. Es kam immer wieder zur Schmerzverschlechterung auf VAS 8–10.

Im Jahr 2006 stellte sich die Patientin in unserer Sprechstunde vor und wir führten eine MRT (Untersuchung mit Darstellung der Pyramidenbahnfasern, welche im Bereich der resorbierten Blutung deutlich vermindert waren), eine fMRT sowie einen 3D-Datensatz für die rahmenlose Stereotaxie/Neuronavigation durch. Wir diskutierten mit der Patientin die Befunde und entwickelten zusammen folgenden Therapieplan:

- Stufe 1: Epidurale Motorkortexstimulation, da hier nur das Schädeldach eröffnet werden muss, aber nicht in das Gehirn eingegangen wird
- Stufe 2 (bei Versagen von Stufe 1): Tiefe Gehirnstimulation des sensiblen Thalamus und des periventriculären Graus
- Stufe 3 (bei Versagen von Stufe 1 und 2): Intrazerebrale, intraventriculäre Morphintherapie

Im Jahr 2006 implantierten wir eine „Resume round“-Elektrode der Firma Medtronic mit 8 Kontakten. Hierzu verwendeten wir eine Neuronavigation (rahmenlose Stereotaxie), welche uns den Sulcus centralis und die funktionellen Areale für Mund-, Hand- und Beinbewegung auf die Patientenhaut und nach Schädelöffnung auf die Dura projizierte. Wir führten zur Bestätigung der bildgebenden Befunde elektrophysiologische Untersuchungen mit Phasenumkehr zur Bestätigung des Sulcus centralis und motorisch evozierte Potenziale zur Identifizierung des motorischen Handareals durch. Die Stimulationselektrode wurde auf die Dura festgenäht, um einen optimalen Kontakt zu erhalten. Durch 2 kleine Erweiterungen des Schädelsknochens wurden die Kabel durchgeleitet und diese unter der Haut bis zum Schrittmacher unterhalb des Schlüsselbeines weiter hindurchgeleitet. Nach einer stationären Programmierungsphase wurde die Patientin nach der Nahtentfernung am 12. Tag nach der Operation nach Hause entlassen. Die Schmerzen waren für die Patientin gut erträglich. Sie gab eine Besserung von VAS 8–10 auf VAS 4 an. Postoperative Kontrollen wurden 6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach der OP sowie später nach Bedarf und Rücksprache durchgeführt. Eine deutliche Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität konnte erreicht werden, aber die Patientin wurde nicht vollständig schmerzfrei (VAS 4).

Im Jahr 2007 wurden die Medikamente ausschleichend beendet. Es kam zu keiner Schmerzzunahme.

Im Jahr 2008 wurden die Schmerzen wieder intensiver (VAS 6–7). 2009 war die Wirksamkeit nicht mehr vorhanden. Das Stimulationssystem war jedoch intakt und funktionierte, was perkutan überprüft wurde. Zur Durchführung einer MRT für die Behandlungsstufe 2 musste das komplette metallische Stimulationssystem entfernt werden. Es zeigte sich bei dieser Operation, dass sich zwischen Elektrode und Dura eine Narbenplatte und eine Kalkschicht ausgebildet hatten, was die

transdurale Stromtransmission verhinderte und die Therapie unwirksam machte.

Ende 2009 implantierten wir in Narkose wieder 2 Elektroden in den sensiblen Thalamus (Nucleus ventralis posterior lateralis thalami rechts) und das periventriculäre Grau. Eine Schmerzreduktion auf VAS 4 konnte erneut erreicht werden.

Anfang 2010 implantierten wir zusätzlich eine Elektrode in den hinteren sensiblen Schenkel der Capsula interna rechts. Dadurch konnten die Schmerzen auf VAS 2 reduziert werden.

2012 ergab sich immer wieder ein Schwinden der positiven Behandlungsergebnisse nach 3–5 Tagen. Wir führten eine längere (mehrere Monate dauernde) Stimulationspause („drug holidays“) mit erneuter Pharmakotherapie (Anafranil®) und mit – im Vergleich zur Behandlung 2006 – sehr guter Schmerzreduktion durch. Die Patientin war sehr zufrieden. Als Nebenwirkung der Pharmakotherapie kam es zu sehr starkem Haarverlust. Die Medikation wurde beendet und es wurde eine neuerliche schmerztherapeutische Anbindung heimatnah durchgeführt mit ähnlicher Problematik wie 2005 (anfänglich gutes Ansprechen der Therapie mit regelmäßigem Schwinden des guten Behandlungsergebnisses nach mehreren Wochen).

Dann erfolgte eine erneute Aktivierung des Systems mit einer von mir entwickelten Intensitätsmodulation mit 10 Sekunden Stimulation in Form einer anschwellenden Stromstärke über 8 Sekunden und einer Pause über 10 Sekunden (50 Hz, 240 µs, 2,4 Volt). Hierunter ist die Patientin wieder sehr zufrieden. Ihre Lebensqualität wird von ihr als gut und viel besser als im letzten Jahr bezeichnet. Ihre Absichten, sich das Leben zu nehmen, sind in weite Ferne gerückt. Diese doch sehr komplexe Patientengeschichte ist nicht Ausdruck der Unfähigkeit der an der Behandlung beteiligten Disziplinen und Abteilung, sondern ein Dokument dafür, dass eine enge Zusammenarbeit der Disziplinen hocheffektiv sein kann. Gemeinsam können schwierigste Schmerzkrankheiten gemeistert werden, was sich in der verbesserten Lebensqualität der Patienten ausdrückt.

Epidurale Motorkortexstimulation

Die Methode der epiduralen Motorkortexstimulation [31–34] wurde von uns nach 5 Jahren der Anwendung des Verfahrens wieder verlassen, da nach einer Behandlungszeit von > 2 Jahren bei unseren Patienten der Behandlungseffekt nachgelassen oder gar verschwunden war [35]. Keiner unserer Patienten erreichte eine weitgehende und gleichbleibend gute Schmerzfreiheit. Eine Schmerzreduktion von 30–80 % kann gut erreicht werden, wobei die Patienten den Restschmerz noch als „sehr störend“ empfinden.

Im Laufe der Zeit kommt es zu einer stetigen Wirkungsreduktion der Stimulation. Eine zu Beginn der Therapie höhere Stimulationsintensität führte zu einer Tonuserhöhung in den zugehörigen Körperanschnitten, was als Bestätigung einer korrekten Lage der Elektrode über dem Motorkortex gewertet werden kann. Nach wenigen Jahren guter Schmerzreduktion trat ein Schwinden der Schmerzreduktion auf. Nach längerer Stimulation (> 2 Jahre) konnten wir bei Intaktheit des Stimulationssystems (unauffällige Widerstände im Stimulationssystem) diese positiven Effekte nicht mehr reproduzieren.

In Revisionsoperationen fanden wir bei 2 Patienten eine Verdickung der Dura, bei einer Patientin sogar eine Verkalkung in Form einer Platte zwischen Dura und Stimulationselektrode. Ursächlich sind unseres Erachtens nach pH-Veränderungen durch hohe Stromstärken mit einer Präzipitation von Kalzium im stimulierten Areal.

Wir erlauben uns, eine unserer Hypothesen über die Reaktion des menschlichen Körpers auf zugeführte elektrische Felder außerhalb des Gehirns zur Interpretation der Befunde vorzustellen (wird zurzeit untersucht): Eine immer beobachtete Reaktion des Körpers auf elektrische Felder außerhalb des Gehirns (Elektroden zur tiefen Gehirnstimulation) und des Herzens (Herzschrittmacherelektroden) ist die Ausbildung einer dicken, derben, fibrotischen Ummantelung der elektrischen Quelle und der Kabel, welche zu einer „Isolierung“ der störenden oder gar lebensgefährlichen elektrischen Quelle durch Ausbildung von elektrisch isolierenden, fibrotischen und gar kalzifizierten Geweben (epidurale Plattenelektroden zerebral und spinal sowie fibrotische Ummauerung von Impulsgeneratoren zur tiefen Gehirnstimulation und von Herzschrittmachern) führt. Diese Beobachtungen führten dazu, dass wir in der neurochirurgischen Schmerztherapie von der epiduralen Motorkortexstimulation wieder zur tiefen Gehirnstimulation wechselten.

■ Clusterkopfschmerz – Ätiologie und Therapie

Die Ätiologie und neurochirurgische Therapie des pharmakoresistenten Clusterkopfschmerzes wird im Folgenden dargestellt [36]. Dieses schwerste primäre Schmerzgeschehen des Gesichts gilt als eines der schwersten Schmerzsyndrome des Menschen überhaupt. Es ist immer einseitig und dabei stabil stets die gleiche Seite betreffend. Ein Wechsel zur Gegenseite wird nicht beschrieben. Die Schmerzattacken werden als die stärksten beim Menschen beschrieben.

Van Swieten hat das Krankheitsbild 1745 in seinem „Textbook“ beschrieben. Die International Headache Society hat eine Klassifikation der Kopf- und Gesichtsschmerzsyndrome sowie der diagnostischen Kriterien erstellt. Beim Clusterkopfschmerz ist immer der erste Trigeminusast (N. ophthalmicus) beinhaltet. Autonome vegetative Symptome wie gleichseitiger Tränenfluss, Nasenfluss, konjunktivale Injektion (Rötung des Auges), Myosis, Ptosis, Lidödem und Aktivierung des Parasympathikus gehören dazu. Auffallend sind ein zyklisches Auftreten, eine jahreszeitliche Variabilität, eine exakte zirkadiane Rhythmik und eine große Pünktlichkeit des Auftretens. Ursprünglich nahm man einen entzündlichen Prozess im Bereich des Sinus cavernosus, der zuführenden Venen und des sympathischen Geflechtes der A. carotis interna an. Unterstützt wurde diese Hypothese von der Tatsache, dass eine Vasodilatation durch Nitroglycerin attackenauslösend ist. Dagegen sprechen die strenge Einseitigkeit des Geschehens und die zirkadiane Rhythmik. Letztendlich werden die vasculären Veränderungen als Epiphänomen einer Aktivierung des trigeminovagalen Systems gedeutet. Veränderungen des Plasma-Testosteronspiegels während Clusterkopfschmerzattacken sowie ein verringertes Ansprechen auf thyreotro-

pes Releasing-Hormon und der Verlust der zirkadianen Melatoninrhythmik mit plötzlichen nächtlichen Serumkonzentrationspitzen sprechen für eine hypothalamische Beteiligung am Clusterkopfschmerzgeschehen.

Durch die bekannte Steuerung zirkadianer Abläufe im ventralen Hypothalamus mittels Oszillatoren in den Ncl. suprachiasmatici und Helligkeitseinflüsse über retinohypothalamische Bahnsysteme lag ein Auslöser (Trigger) im Hypothalamus oder seiner unmittelbaren Umgebung nahe. Eine Provokation der Attacken durch Nitroglycerin und eine Beendigung der Attacken mit Sumatriptan legten es daher nahe, diese Phänomene in funktioneller Bildgebung mit radioaktivem Sauerstoff in Form eines radioaktiven Wassermoleküls (H_2O_{15} , kurze Halbwertszeit von ca. 7 Minuten) in der PET (Positronen-Emissions-Tomographie) zu untersuchen [36]. Die Kollegen der Abteilung für Klinische Neurologie und Kognitive Neurologie am Queens Square University Hospital in London konnten unter Verwendung obiger Medikamente typische Aktivitäten für Gesichtsschmerzen im bilateral anterioren zingulären Kortex, in der Insel, im Thalamus, der zerebellären Hemisphäre und im Vermis cerebelli ohne Hirnstammaktivierung (wie bei Migräne) finden. Neu war bei den Clusterkopfschmerzpatienten eine Aktivierung des Hypothalamus und der hypothalamischen grauen Substanz gleichseitig zur schmerzhaften Seite.

Was lag näher, als die gleiche Behandlungsmethode wie bei der tiefen Gehirnstimulation bei Bewegungsstörungen zu verwenden? Man platzierte eine Platinelektrode zur tiefen Gehirnstimulation in diesen aktiven Bereich des Hypothalamus und führte eine inhibitorisch wirksame Hochfrequenzstimulation durch. Dieser Versuch führte zu einem sehr guten Ergebnis. Seither konnte hunderten von Patienten geholfen werden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass sehr selten eine Pharmakoresistenz in diesem Krankheitsbild besteht. Aber bei Vorliegen dieser Situation kann den Patienten sehr gut mit einer Stimulation im dorsalen kaudalen Hypothalamus ipsilateral zur Schmerzseite geholfen werden.

Patientenbeispiel

Eine 24-jährige Frau und Mutter einer eineinhalbjährigen Tochter entwickelte einen linksseitigen Kopfschmerz mit Schmerzen im Auge und der Orbita links mit Rötung des betroffenen Auges, Tränenfluss und nasaler Sekretion. Anfänglich wurde den schmerzhaften Ereignissen kaum Achtung beigemessen, da das kleine Kind die Aufmerksamkeit der Mutter vollständig für sich beanspruchte. Nachdem nichtsteroidale Antiphlogistika nicht zu helfen schienen, wurde die Patientin immer unruhiger. Zu den mit der Zeit immer häufiger auftretenden Attacken (bis zu 15 Stück am Tag) kam hinzu, dass die Patientin feststellte, dass ihr zudem keine Medikamente, die ihr der Hausarzt gab, halfen. Nur eine Injektion von Imigran® durch den Hausarzt half. In der Universitätsklinik für Neurologie wurde sie in den Attacken mit Sauerstoffinhalationen bis zu 10 Liter und weiteren Imigran®-Injektionen behandelt. Dies war die einzige Therapie, welche in der Lage war, diese vernichtenden Schmerzen (VAS > 10) der Patientin zu behandeln. Als Nebenwirkung der Imigran®-Injektionen schlief die Patientin nach jeder Attacke, sodass das Kind und die Familie durch das erforderliche ständige „Stillsein, weil die Mama schläft“ sehr belastet wurden.

Vor > 8 Jahren haben wir eine 4-polige Elektrode in den dorsalen Hypothalamus implantiert [36] und das Kabelsystem unter der Haut bis zum linken Schlüsselbein durchgezogen, wo wir das Elektrodensystem an einen Stimulator angeschlossen haben. Dieser wurde durch einen kleinen Hautschnitt an der vorderen Axillarlinie eingebaut. Dieser Schrittmacher kann durch die Haut programmiert und wiederaufgeladen werden. Unter der derzeitigen Therapie ist die Patientin nahezu schmerzfrei, d. h. in Ruhe hat die Patientin keine Schmerzen mehr. Bei körperlicher Anstrengung verspürt sie ein leichtes „Attackengefühl“, ohne dass tatsächlich eine Attacke auftritt. Sie muss sich kein Imigran® mehr injizieren. Jetzt arbeiten wir durch Anpassung der Schrittmacherprogrammierung an einer zunehmenden Belastbarkeit der Patientin. Wir haben alle 4 Platinkontakte auf minus und das Schrittmachergehäuse auf positiv gepolt (bipolare Stimulation). Die Impulsbreite (Eindringtiefe in das Gewebe) beträgt 300 µs, die Frequenz 130 Hz und die Intensität 5 Volt. Die Patientin lädt 1x pro Woche den Schrittmacher durch Induktion perkutan auf. Patientenzufriedenheit und Lebensqualität sind nun hoch.

■ Neurodestruktive Eingriffe

Destruierende Eingriffe wie Chordotomien, Traktotomien oder Exhäresen werden von uns und international in der Gesellschaft für Funktionelle Neurochirurgie nicht mehr durchgeführt und sollten nur noch bei schwersten, nicht beherrschbaren Tumorschmerzen oder bei kurzer Lebenserwartung der Patienten eingesetzt werden. Es hat sich gezeigt, dass diese Eingriffe im Laufe der Zeit noch intensivere Schmerzen infolge einer weiteren chirurgischen Deafferentierung nach sich ziehen können. Dies entgeht häufig der Aufmerksamkeit vieler nicht auf die funktionelle Neurochirurgie und neurochirurgische Schmerztherapie spezialisierter Kollegen, welche diese „Therapieversager“ dann häufig zum Psychiater schicken. Uns steht inzwischen ein nicht geringes Armentarium zur Verfügung, schwerste chronische Schmerzzustände behandeln zu können. Ein Versagen der Therapie bedarf erneut größter Anstrengungen aller Schmerztherapeuten.

Patientenbeispiel

Im Folgenden wird eine „Patientenkatastrophe“ dargestellt, zu welcher nahezu alle neurochirurgischen Therapieoptionen in der Behandlung der Trigeminusneuralgie und -neuropathie aufgewendet werden mussten, um der Patientin eine ausreichende Schmerzlinderung zu ermöglichen und ihre Lebensqualität zu erhalten.

Im Jahr 1999 trat bei einer Tirolerin (in ihren 30ern) ein einschneßender, lanzinierender Gesichtsschmerz im 2. und 3. Trigeminusversorgungsast links auf. Es zeigte sich bald, dass nichtsteroidale Antiphlogistika keinen positiven Einfluss auf die Schmerzsituation mit ansteigender Attackenhäufigkeit pro Tag hatten. Eine Medikation mit Carbamazepin bis > 2,5 g/Tag und die Gabe von Saroten® und Lyrica® in hohen Dosen konnten die täglichen Attacken nur an Intensität abschwächen, aber nicht beseitigen.

Nach 6 Jahren konservativer Therapie und beidseitigen Schmerzattacken seit 2002 wurde im Jahr 2006 eine mikrovaskuläre Dekompression des N. trigeminus ins Auge gefasst.

Man führte eine mikroneurochirurgische Dekompression der „root entry zone“ links (Eintrittsstelle des N. trigeminus in den Hirnstamm) durch. Es wurde eine AICA-Schlinge vom N. trigeminus abpräpariert und ein Teflonschwämmchen als Interponat zwischen N. trigeminus und Gefäßschlinge eingebracht. Nach der Operation war die Patientin von den linksseitigen Schmerzattacken befreit. Gleiches wurde ein halbes Jahr später für die rechte Seite durchgeführt und die Patientin war ebenfalls schmerzfrei.

Innerhalb eines Jahres kam es zu einem Wiederauftreten der Schmerzattacken, zuerst links und dann rechts. Ein neuerlicher medikamentöser Therapieversuch wurde durchgeführt. Mit einer Besserung der nicht mehr so starken Attacken wie 2004 wurde 2010 eine Reevaluation des N. trigeminus rechtsseitig durchgeführt. Der Eingriff erbrachte keine Schmerzlinderung und keine Attackenfreiheit der Patientin.

Nach einer neuerlichen frustrierten medikamentösen Optimierungsphase wurde die Patientin mehrfach ambulant und in einem interdisziplinären Board beurteilt. Es wurde eine Rhizotomie des rechten N. trigeminus beschlossen. Ende 2012 wurde bei nach wie vor unerträglichen Dauerschmerzen brennenden Charakters mit partieller Hypästhesie (Neuropathie) in der rechten Gesichtshälfte und zusätzlichen Schmerzspitzen (neuralgiforme Attacken) der Versuch unternommen, eine selektive sensorische Rhizotomie des sensorischen Astes des N. trigeminus durchzuführen. Nach der Operation hatte die Patientin einen vollständigen Verlust der Berührungsempfindung in der rechten Gesichtshälfte vom Scheitel bis zum Hals. Zwei Tage nach der Operation trat eine Zunahme des Brennschmerzes in der rechten Gesichtshälfte auf. Die Patientin hatte das Gefühl, dass ihr Gesicht in höchsten Temperaturen glühen würde. Bereits geringste Luftbewegungen und Berührungen führten zu unerträglichen Zuständen. Neurontin®, Saroten® und Lyrica® wurden auf Höchstdosen erhöht. Nach Entfernung der Fäden im Operationsbereich wurde die Patientin nach Hause entlassen und die Schmerzen waren inzwischen zu brennenden Dauerschmerzen mit krankhaft gesteigerter Berührungs- und Missempfindung angewachsen. Die Patientin konnte sich nur noch in einem Zimmer ohne Geräusche und Luftbewegung aufhalten. Sogar helles Licht, durch Reflexionen im Schnee bedingt, war unerträglich. Eine zusätzliche Gabe von Anafranil® erbrachte eine gerade noch erträgliche Schmerzsituation, diese war an eine absolute Ruhe der Patientin gebunden.

Die Patientin stellte sich zur Diskussion weiterer neurochirurgischer Schmerztherapien in unserer Sprechstunde vor und wir kamen überein, unser modifiziertes Verfahren zur Therapie neuropathischer Schmerzen in einer Teststimulation einzusetzen. Als Termin wurde Mai 2013 ins Auge gefasst. Inzwischen hatten wir keine Ausführungen über den Zustand des linken Gesichtes und des linksseitigen Trigeminus gemacht. Nach der rechtsseitigen Rhizotomie kam es links zu einem Rezidiv der Neuralgie mit einschießenden Schmerzen in der Nasolabialfalte und um den lateralen linken Mundwinkel trotz hoher Dosen Carbamazepin und oben aufgeführter spezifischer Medikamente.

Die Patientin wandte sich bezüglich dieser Schmerzen an das Gamma-Knife-Zentrum am AKH Wien und im April 2014

wurde eine Radiochirurgie des linksseitigen N. trigeminus durchgeführt. Im Mai 2014 waren die Schmerzen in der rechten Gesichtshälfte inklusive des Auges so unerträglich, dass die Behandlung in Form einer Teststimulation des sensorischen Thalamus (Ncl. Vento-postero-medialis thalami) und des hinteren Schenkels der Capsula interna ipsilateral zum Gesichtsschmerz durchgeführt werden sollte. In Allgemeinnarkose wurden jeweils eine Elektrode zur tiefen Gehirnstimulation in den sensorischen Thalamus rechts und eine Elektrode in den hinteren Schenkel der Capsula interna rechts implantiert. Mittels temporärer Ausleitungen konnten die Elektroden durch die Kopfhaut aktiviert werden. Bereits nach der Elektrodenimplantation waren die brennenden Dauerschmerzen gebessert, was als Mikrothalamotomie-Effekt häufig nach korrekter Elektrodenimplantation gefunden wird.

Nach Austestung aller Kontakte der 4-poligen Platinelektroden konnte in wiederholten Teststimulationssitzungen über 3 Tage die brennenden Dauerschmerzen mit heftigster Berührungsschmerzhaftigkeit vollständig beseitigt werden. Sogar die Allodynie war verschwunden und die Patientin konnte ihr Gesicht wieder berühren. Nach Internalisierung des Stimulationssystems wurde der Schrittmacher aktiviert und so programmiert, dass die Patientin in der rechten Gesichtshälfte in Ruhe schmerzfrei wurde. Bei Luftzug trat ein Brennen im rechten Auge auf. Bei körperlicher Belastung verspürte die Patientin ein Heißwerden der rechten Gesichtshälfte, was als unangenehm empfunden wurde, aber weit von der Schmerzhaftigkeit vor der Elektrodenimplantation entfernt war. Im weiteren Verlauf verspürte die Patientin in der linken Gesichtshälfte ein leichtes bis mittelstarkes „tingling“, d. h. ein Aufblitzen von kleinen einschießenden, lanzinierenden Schmerzen, welche von der Schmerzambulanz pharmakologisch begleitet werden und der Patientin zurzeit eine gute Lebensqualität durch Schmerzfremheit erbringt.

Dieses Beispiel soll zeigen, dass es ein Versagen ärztlicher Kunst ist, Patienten mit schwersten idiopathischen oder iatrogenen Schmerzsyndromen zu sagen: „Mit dem pharmakologisch Erreichten müsse Frau/Mann leben, es gibt keine andere Hilfe“. Natürlich ist es wichtig, den Nutzen invasiver Therapieformen im deutlichen Abstand zu Nebenwirkungen und Komplikationen sehen zu können.

Besonderheiten bei Patienten mit Implantaten zur Neuromodulation

Seit Anfang 1990 werden von uns neuromodulatorische Eingriffe und Eingriffe zur tiefen Gehirnstimulation durchgeführt. Kein Patient hat dadurch bisher eine behindernde, bedrohliche oder gar lebensbedrohliche Schädigung erlitten. Über 1000 Patienten wurden von uns und weltweit > 100.000 Patienten insgesamt behandelt. Die Methode ist in unserem Verfahren sicher und weit von experimentellen Therapieformen entfernt. Die Komplexität der Therapie spiegelt sich in der Anzahl der neurochirurgischen Therapeuten im Land und international wider.

Ein Augenmerk sollte auf banale Infektionen wie Harnwegsinfektionen oder kompliziertere Infektionen wie Pneumonien gerichtet werden, da unter solchen Umständen Keime im Bereich der Implantate eine Infektion verursachen können. Eine

rechtzeitige und ausreichend lange antibiotische Therapie kann einen Systemausbau verhindern und dem Patienten neurologische Schmerzen ersparen.

■ Relevanz für die Praxis

Die dargestellten Patientenbeispiele finden sich in vielen Praxen und Kliniken wieder. Sie sollen den betroffenen Kollegen einen Ausweg aus einem möglichen „therapeutischen Nirvana“ geben.

Weiters soll um Verständnis gerungen werden, die Auf- und Abs von Therapien und Therapieergebnissen nicht gleich als Versagen der anderen zu beurteilen. Eine Entlastung bzw. eine Verschnaufpause der bisher an der Behandlung beteiligten Disziplinen soll erreicht werden und womöglich profitiert der Patient von der Behandlung.

Die dargestellten Therapieformen sollen in Österreich dokumentiert werden und Kollegen sollen in deutscher Sprache neurochirurgische Techniken erklärt bekommen.

Der Gesichtsschmerz befindet sich im Spannungsfeld der Disziplinen Zahnheilkunde, Kieferchirurgie, Neurologie, Anästhesie und Neurochirurgie. Ein interdisziplinärer Brückenschlag soll versucht werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor ist Trainer und Instruktor im „Internationalen Young Neurosurgeons Training Programm“ der Firma Medtronic.

Literatur:

- Kupers R, Gybels J. What have PET studies taught us about cerebral mechanisms involved in analgesic effect of DBS? In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR (eds.). Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2009; 2217–32.
- Scribonius L, Helmreich G (eds.). Compositions medicamentorum. Teubner, Leipzig, 1887.
- Shealy NC, Mortimer TJ, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal column, anesthesia and analgesia. Anesth Analg 1967; 46: 489–91.
- Heath RG, Mickle WA. Evaluation of seven years experience with depth electrode studies in human patients. In: Ramey ER, O'Doherty DS (eds.). Electrical studies on the unanesthetized human brain. Paul B. Hoeber, New York, 1960; 214–47.
- Mazars G, Merienne L, Ciolocca C. [Intermittent analgesic thalamic stimulation. Preliminary note.] Rev Neurol (Paris) 1973; 128: 273–9.
- Mazars G, Merienne L, Ciolocca C. Treatment of certain types of pain with implantable thalamic stimulators. Neurochirurgie 1974; 20: 117–24.
- Mazars GJ. Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. Surg Neurol 1975; 4: 93–5.
- White JC, Sweet WH. Pain and Neurosurgeon: A 40-Year Experience. Charles C. Thomas, Springfield (IL), 1969.
- Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B. Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. Arch Neurol 1973; 29: 158–61.
- Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B. Chronic thalamic and internal capsule stimulation for the control of central pain. Surg Neurol 1975; 4: 91–2.
- Adams JE, Hosobuchi Y, Fields HL. Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. J Neurosurg 1974; 41: 740–4.
- Fields HL, Adams JE. Pain after cortical injury relieved by electrical stimulation of the internal capsule. Brain 1974; 97: 169–78.
- Richardson DE, Akil H. Long term results of periventricular gray self-stimulation. Neurosurgery 1977; 1: 199–202.
- Richardson DE, Akil H. Pain reduction by electrical brain stimulation in man. I. Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. J Neurosurg 1977; 47: 178–83.
- Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. Science 1977; 197: 183–6.
- Dieckmann G, Witzmann A. Initial and long-term results of deep brain stimulation for chronic intractable pain. Appl Neurophysiol 1982; 45: 167–72.

- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006; 355: 896–908.
- Baron R, Sommer C, Tölle TR, et al. Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. In: Diener HC (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3., aktuelle und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005; 531–44.
- Barker FG, Jannetta PJ, Bissonette DJ, et al. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med 1996; 334: 1077–83.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: a new theory. Science 1965; 150: 971–8.
- Steude U. Percutaneous electro-stimulation of the trigeminal nerve in patients with atypical trigeminal neuralgia. Acta Neurochir (Wien) 1978; 21: 66.
- Meyerson BA, Hakanson S. Alleviation of atypical trigeminal pain by stimulation of the Gasserian ganglion via an implanted electrode. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1980; 30: 303–9.
- Steude U. Radiofrequency electrical stimulation of the Gasserian ganglion in patients with atypical trigeminal pain. Methods of percutaneous temporary test-stimulation and permanent implantation of stimulation devices. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1984; 33: 481.
- Steude U. Percutaneous electrical stimulation of the Gasserian ganglion in patients with atypical trigeminal neuralgia. A new technique for percutaneous test stimulation and permanent implantation of a stimulation device. In: Erdmann W (eds). The Pain Clinic I. VNU Science Press, Utrecht, 1985; 239.
- Meglio M. Percutaneously implantable chronic electrode for radiofrequency stimulation for the Gasserian ganglion: a new perspective in the management of trigeminal pain. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1984; 33: 521–5.
- Young RF. Electrical stimulation of the trigeminal nerve root for the treatment of chronic facial pain. J Neurosurg 1995; 83: 72–8.
- Raah WHM, Kobal G, Steude U, et al. Die elektrische Stimulation des Ganglion Gasserii bei Patienten mit atypischem Gesichtsschmerz: klinische Erfahrung und experimentelle Kontrolle durch elektrische Pulpareizung. Dtsch Zahn Mund Kieferheilk Zentralbl 1987; 42: 793–7.
- Steude U, Fritsch H, Kobald G. Therapeutic electrostimulation of the trigeminal ganglion in patients with atypical trigeminal neuralgia and the response on real pain evoked potentials. Mod Neurosurg 1989; 2: 305–10.
- Steude U, Stodieck S, Schmiedek P. Multiple contact foramen ovale electrode in the presurgical evaluation of epileptic patients for selective amygdalohippocampectomy. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1993; 58: 193–4.
- Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. Eur J Neurol. 2007; 14: 952–70.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1991; 52: 137–9.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. J Neurosurg 1993; 78: 393–401.
- Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, et al. Motor cortex stimulation as treatment of neuropathic trigeminal pain. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1993; 58: 150–3.
- Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T. Chronic motor cortex stimulation for central deafferentation pain: experience with bulbar pain secondary to Wallenberg syndrome. Stereotact Funct Neurosurg 1995; 34: 42–8.
- Slotty Philipp J, Eisner W., Honey CR, et al. Long-term follow-up of motor cortex stimulation for neuropathic pain in 23 Patients. Stereotact Funct Neurosurg 2015; 93: 199–205.
- May A, Bahra A, Büchel C, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 1998; 352: 275–8.

Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Eisner

Geboren in Niederbayern. Studium der Chemie in Köln und Mainz, Studium der Humanmedizin in München. 1990–1999 neurochirurgische Ausbildung und Tätigkeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern bei Prof. Dr. med. F. Marguth und Prof. Dr. med. H. J. Reulen, 1998 Facharzt für Neurochirurgie, 1999 Ruf an die Universitätsklinik für Neurochirurgie Innsbruck durch Prof. Dr. med. K. Twerdy, 2001 Habilitation im Fach Neurochirurgie.

Hospitationen und Auslandsaufenthalte: 1991 Inselspital Bern, Schweiz, bei U. D. Schmid und K. Rössler, 1992 Childrens-Hospital Pittsburgh, PA, USA, bei P. Jannetta, A. Moller, L. D. Lunsford, 1998 Universität Köln für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie bei V. Sturm.

Sprecher der Tiroler Neurochirurgen in der Innsbrucker Ärztekammer, Arbeitsgruppensprecher Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie, Schmerztherapie, Radiochirurgie, Intraoperative Elektrophysiologie der Österreichischen Gesellschaft für Neurochirurgie, Beirat der Österreichischen Gesellschaft für Funktionelle MRT, Vorstandsmitglied der Österreichischen Schmerzgesellschaft, Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Neuromodulation, Editorial Board Member des Journal of Interdisciplinary Neurosurgery (USA), gerichtlich beideter und zertifizierter Sachverständiger.



Psychotische Störungen – ein kurze Überblick über die Empfehlungen der aktuellen Behandlungsleitlinien

E. Windhager¹, I. Windhager², K. Zauner¹

Kurzfassung: Auflistung und Vergleich der Empfehlungen mit guter bis moderater Evidenzlage aus fünf Behandlungsleitlinien, die zwischen 2008 und 2013 publiziert wurden. Auf die Bedeutung eines Gesamtbehandlungskonzeptes mit passendem Behandlungssetting, psychologischen Interventionen und Psychoedukation für das Behandlungsergebnis und den klinischen Verlauf wird hingewiesen. Die Empfehlungen für die medikamentöse Therapie in der Akutphase und der Erhaltungstherapie werden zusammengefasst. Maßnahmen bei ungenügendem Behandlungserfolg und Therapieresistenz, Nebenwirkungen und Augmentationsstrategien werden diskutiert. Grundsätzlich sollte in allen Phasen der

Erkrankung eine Monotherapie mit modernen Antipsychotika der 2. Generation erfolgen. Bei persistierenden Symptomen oder Therapieresistenz sollte ein Behandlungsversuch mit Clozapin durchgeführt werden.

Schlüsselwörter: psychotische Störungen, Behandlungsleitlinien

Abstract: Psychotic disorders – a brief summary of recent treatment-guidelines. Recommendations with good or moderate evidence of five treatment guidelines, published between 2008 and 2013, are listed and compared. Clinical relevance of treatment setting, psychological in-

terventions and psychoeducation is emphasized. Recommendations for pharmacological treatment are summed up for acute and maintenance therapy. Treatment problems like incomplete response, treatment resistance, augmentation therapy and side effects are discussed. It is generally agreed that monotherapy with second generation antipsychotics should be preferred in every treatment phase of the disease. Clozapin should be administered in cases of persistent symptoms or treatment resistance. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (2): 49–55.**

Key words: psychotic disorders, treatment guidelines

Abkürzungen

ANA: Antinukleäre Antikörper

BDZ: Benzodiazepine

BMI: Body-Mass Index

CRP: C-reaktives Protein

EEG: Elektroenzephalogramm

EKG: Elektrokardiogramm

EPMS: Extra-Pyramidale Motorische Störungen (Akathisie, Dyskinesie, Tardive Dyskinesie, Dystonie, medikamentöser Parkinsonismus)

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

NBZ: Nüchtern-Blut Zucker

UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Nebenwirkungen

■ Einleitung

Schizophrenie als schwere Form chronisch psychotischer Störungen ist ein auffallend heterogenes Krankheitsbild mit Unterschieden bei Ätiologie, Symptomatik und Verlauf. Der Begriff „Schizophrenie“, gerade einmal 200 Jahre alt, ist durch seinen Eingang in die Umgangssprache und die damit verbundenen negativen Konnotationen mittlerweile selbst zum Stigma und damit zu einer Belastung für Betroffene und Behandler geworden. Im Gegensatz zum asiatischen Raum haben sich aber in Europa noch keine brauchbaren Alternativbezeichnungen durchgesetzt, weshalb in diesem Text neben der Bezeichnung „psychotische Störung“ der historische Begriff weiter verwendet wird, zumal er auch in den aktuellen Leitlinien verwendet wird.

Eingelangt am 01.04.2015; nach Revision angenommen am 15.09.2015; Pre-Publishing Online am 10. Dezember 2015

Aus dem ¹Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, klinische Psychologie und Psychotherapie, Wels, Österreich, und ²Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Endokrinologie, Stoffwechsel und Klinische Chemie, Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. Elmar Windhager, Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, klinische Psychologie und Psychotherapie, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42; E-mail: elmar.Windhager@klinikum-wegr.at

■ Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz der schizophrenen Störung beträgt weltweit bei engsten Diagnosekriterien zwischen 0,3 und 0,66 %, mit einer Inzidenz von 10,2–22,0 pro 100.000 Personennjahre [1]. Für Österreich bedeutet dies mehr als 1000 Neuerkrankungen pro Jahr. Weiter gefasste Diagnosekriterien, die u.a. wahnhaft, kurze, polymorphe und nicht näher bezeichnete psychotische Störungen mit einbeziehen, erhöhen die Prävalenz auf 2,29 % (95 % CI, 1,95–2,69 %) [2]. Werden auch affektive und substanzinduzierte Psychosen inkludiert, erhöht sich die Prävalenzrate auf 3,48 % (95 % CI, 3,06–3,96 %) [2]. Über die gesamte Lebenszeit betrachtet, geht man von einer annähernd gleichen Erkrankungshäufigkeit für beide Geschlechter aus; Männer erkranken aber früher und schwerer. Aktuelle Daten lassen eine größere Varianz der Prävalenz in der regionalen Verteilung oder zwischen den Geschlechtern vermuten [3]. Laut WHO sind mit Oktober 2014 weltweit 21 Mio. Menschen, davon 9 Mio. Frauen, an Schizophrenie erkrankt [4].

■ Risikofaktoren

Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Vorliegen bestimmter genetischer, sozialer und Umweltfaktoren (Stress-Vulnerabi-

Tabelle 1: Diagnose

Klinische Untersuchung

- Diagnosekriterien ICD-10 Kapitel F (WHO) oder DSM-V (APA)
- Anamnese & Fremdanamnese, psychopathologischer Befund, Rating-Skalen (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS))
- Psychometrie (Eppendorfer Schizophrenie Inventar o.ä., Konzentration, Gedächtnis, Exekutivfunktionen)
- Komplette neurologische Untersuchung
- Somatischer Status (inkl. Bauchumfang und BMI)

Apparative Untersuchungen

- EEG, MRI (bei Auffälligkeiten in Neurostatus oder EEG)
- EKG vor und während einer pharmakologischen Therapie

Laboruntersuchungen

- Blutbild, CRP, Elektrolyte, Nieren- & Leberfunktionsparameter
- Metabolische (NBZ, Lipide etc.) Parameter
- Lues-, Hepatitis-, HIV- und Drogen-Screening
- Schwangerschafts-Test bei Frauen

Bei erster Episode und unklarer Symptomatik zusätzlich

- Endokrine (Schilddrüse, Nebennierenrinde) Parameter, ANA, Porphyrine, Kupfer, Coeruloplasmin
- Liquor (neuronale (Auto)Antikörper, oligoklonale Banden etc.) bei Verdacht auf entzündliche Prozesse

litätsmodell). Zwillingsstudien weisen auf eine hohe Heritabilität von 80 % hin, mit Konkordanzraten bei homozygoten Zwillingen zwischen 40 und 60 % [5]. Das Erkrankungsrisiko steigt für Verwandte ersten Grades um mehr als das 10-Fache. Ein kleiner Teil der Erkrankten weist strukturelle genetische Veränderungen wie „copy-number variations“ (CNVs) auf [6], bei dem größeren Teil summieren sich genetische Vulnerabilität und epigenetische Faktoren, wie z. B. höheres Alter des Vaters [7].

Bei einem großen Teil der Erkrankten können hirnanorganische Veränderungen (strukturell, elektrophysiologisch, entzündlich) nachgewiesen werden, intrauterine und perinatale Komplikationen sowie der Konsum psychotroper Substanzen stellen weitere Risikofaktoren dar. Der Begriff „(Ultra) High Risk Mental State“ beschreibt Personen, die zusätzlich zu Risikofaktoren auch kurzzeitige, abgeschwächte, psychotische Symptome und eine Konversionsrate in eine klinisch manifeste Psychose von 18–32 % innerhalb von 3 Jahren aufweisen [8]. Die Abgrenzung von einer Prodromalphase ist aber unklar [9].

■ Soziale Folgen

Weil Schizophrenie meist im frühen Lebensalter beginnt und oft chronisch verläuft, sind die direkten Kosten der Erkrankung für Betroffene und Familien erheblich, die indirekten für die Gesellschaft betragen aber ein Vielfaches davon. Die Arbeitslosenrate bei an Schizophrenie erkrankten Menschen liegt bei > 80 %, sie sind in höherem Ausmaß obdachlos als ihre gesunden Mitbürger und bilden 10 % aller dauerhaft schwer behinderten Menschen.

■ Verlauf

Schizophrenie ist eine typische Erkrankung der Adoleszenz und des frühen Erwachsenenalters. Der Erkrankungsgipfel

Tabelle 2: Leitlinien

WFSBP Guidelines 2012–2015 Biological Treatment	[16, 17, 18]
BAP 2011 Pharmacological Treatment	[9]
NICE 2009 Treatment and Management	[19]
ECNP Consensus Meeting 2009 Combination of Antipsychotics	[20]
ÖGPB Konsensus Statement 2008 Medikamentöse Therapie	[21]

WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry; BAP: British Association for Psychopharmacology; NICE: National Institute of Clinical Excellence; ECNP: European College of Neuropsychopharmacology; ÖGPB: Österreichische Gesellschaft für Psychopharmakologie und biologische Psychiatrie

Tabelle 3: Evidenzgrade

Gut (++) =	WFSBP: A / 1, 2;	BAP: I, II / A
Mittel (+) =	WFSBP: B, C1 / 3, 4;	BAP: III / B, C
Gering (–) =	WFSBP: C2, 3 / 3, 4, 5;	BAP: III, IV / D

WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry; BAP: British Association for Psychopharmacology

liegt bei Männern zwischen 20 und 25 Lebensjahren, bei Frauen liegt ein erster Erkrankungsgipfel um das 30. Lebensjahr, ein zweiter, niedrigerer in der Postmenopause. In 10 % aller Fälle gehen produktive „positive“ Symptome den „negativen“ Symptomen voraus, in 20 % treten sie simultan auf, in 70 % aller Fälle beginnt die Erkrankung mit Negativ-Symptomatik. Die Erkrankung wird in Prodromal-, Akut- und Stabilisationsphasen eingeteilt und verläuft meist in rezidivierenden Episoden, zwischen denen die Symptomatik in unterschiedlichem Ausmaß (teil-) remittieren kann. Seltener sind primär chronische Verläufe, die häufig mit einem progredienten kognitiven Abbau („Residualtyp“) einhergehen. Bei den Betroffenen kann die Symptomatik zu erheblichen Beeinträchtigungen vieler Lebensbereiche führen, Suizidrisiko und Mortalität aufgrund somatischer Erkrankungen sind erhöht. Neben bekannten Risikofaktoren wie komorbider Substanzabhängigkeit und ungesundem Lebensstil können auch hohe Antipsychotika-Tagesdosen zur erhöhten Mortalität beitragen [10].

■ Pathophysiologie

Strukturelle und funktionelle bildgebende Untersuchungsmethoden haben viel zum Verständnis der Symptomatik beigetragen. Neben diffusem Verlust an grauer Substanz und erweiterter Ventrikel zeigen sich fokale Störungen in den Bahnen der weißen Substanz als Hinweise für veränderte anatomische und gestörte funktionelle Konnektivität. Degenerative und (auto-) immunologische Prozesse können an diesen strukturellen Veränderungen beteiligt sein. Elektrophysiologische Befunde weisen dabei auf Störungen der Informationsverarbeitung bereits auf basaler Ebene hin, einerseits durch abgeschwächte neuronale Aktivierung auf neue Stimuli [11], andererseits durch verminderte Fähigkeit, die Aktivierung durch repetitive Stimuli zu begrenzen [12]. Diese Befunde weisen auf die Bedeutung von Wahrnehmungsstörungen für die Entwicklung der psychotischen Symptomatik hin und stützen sowohl die Hypothese einer „Filterstörung“ mit nachfolgender Überlastung der kognitiven Funktionen als auch die Hypothese einer „Attributionsstörung“, bei der nicht relevanten Wahr-

Tabelle 4: Behandlungsziele**In der Akutphase**

- Etablierung einer therapeutischen Beziehung
- Aufklärung über Krankheits- und Behandlungskonzepte
- Rascher Behandlungsbeginn, effektive Symptomreduktion
- Risikominimierung von Selbst- & Fremdgefährdung, Suizidprophylaxe

In der Stabilisierungsphase

- Festigung der therapeutischen Beziehung
- Remission bzw. Behandlung kognitiver und sozialer Defizite
- Förderung von Partizipation, Krankheitseinsicht und Compliance
- Psychoedukation (PE) über Krankheits- und Behandlungskonzepte
- Rückfallprophylaxe durch Früherkennung und Frühintervention
- Bezugspersonen in PE, Rückfallprävention, Behandlung integrieren
- Rehabilitative Maßnahmen, Motivation zur Selbsthilfe

nehmungen Bedeutung zugeordnet wird, wodurch sich beim Versuch, diese Wahrnehmungen in ein Erklärungsmodell einzuordnen, Wahnsymptome und Verfolgungängste entwickeln [13]. Neurochemische Befunde zeigen, dass besonders im Stadium der akuten Psychose das klinische Bild häufig von produktiver Symptomatik geprägt ist und mit einer erhöhten Synthese, Freisetzung und Konzentration von Dopamin einhergeht [14]. Dies spiegelt sich in der therapeutischen Effektivität von Dopaminrezeptor-blockierenden Antipsychotika in der Akutphase der Erkrankung wider, während die kognitiven und sozialen Störungen im weiteren Verlauf weit weniger durch diese Medikamentengruppe beeinflusst werden können.

■ Diagnose

Siehe Tabelle 1.

Biomarker

Derzeit sind keine für den klinischen Alltag relevanten Biomarker bekannt [15].

■ Therapie

Die Empfehlungen der folgenden aktuellen Behandlungsleitlinien wurden für diese Übersicht gesammelt und verglichen (Tabelle 2) und die unterschiedlichen Einteilungen von Evidenz-/Empfehlungsgrad von WFSBP- und BAP-Leitlinien sind der einfacheren Lesbarkeit halber in 3 Stufen zusammengefasst (Tabelle 3).

In dieser Zusammenfassung werden lediglich Therapieempfehlungen mit hoher und mittlerer Evidenz angeführt, jene mit geringer oder fehlender Evidenz entsprechen im Wesentlichen dem Standard der guten klinischen Praxis. Empfehlungen, die nur in einzelnen Leitlinien aufgeführt werden, sind mit den Kurzbezeichnungen der Leitlinien gekennzeichnet.

Allgemeine Behandlungsprinzipien

Ein Gesamtbehandlungsplan mit multiprofessionellen Therapiemaßnahmen sollte unter Beteiligung der Betroffenen und aller am Behandlungsprozess Beteiligten erstellt werden. Besonders wichtig dabei sind die Zusammenarbeit mit den An-

Tabelle 5: Psychologische Verfahren (Evidenz [+] und Empfehlung). Nach [19].

Kognitive Verhaltenstherapie	++
besonders für Patienten mit persistierenden Symptomen, in allen Phasen der Erkrankung, mindestens 16 Einzelsitzungen, Manual-gestützt	
Familientherapie	++
zur Rückfallprophylaxe, für alle Familien, die mit Pat. in engem Kontakt leben, mindestens 10 Sitzungen innerhalb 1 Jahres	
Kreativ-/Kunst-Therapie	+
besonders bei Negativ-Sx, in allen Phasen der Erkrankung	
Psychoedukation	(+)
wenig Unterschied zu GCP	
Kognitives Training (Remediation)	(+)
keine Daten zu Langzeiteffekten	
Beratung und supportive Psychotherapie	(+)
nur Ersatz, falls Verfahren mit guter Evidenz nicht verfügbar	
Psychodynamische / -analytische Therapien	–
verbessert eventuell bei Personal Verständnis für und Beziehung zu Patienten	
Sozialkompetenz-Training	–
nicht routinemäßig anbieten	
Adhärenz- (Compliance-) Therapie	–
keine Empfehlung	

gehörigen, die Koordination der Behandlungsinstitutionen und das Einbeziehen des nichtprofessionellen Selbsthilfesystems.

Behandlungsziele

Rasche und effektive Minimierung von Häufigkeit, Schweregrad und psychosozialen Folgen von psychotischen Episoden, zwischen den Episoden Maximierung des psychosozialen Funktionsniveaus (Tabelle 4).

Behandlungs-Setting

Das am wenigsten restriktive (verfügbare) Setting wählen, initial ambulante Behandlung versuchen. Allgemeinmedizinische Probleme, Unfähigkeit sich selbst zu versorgen und mögliche Selbst- oder Fremdgefährdung erfordern stationäre Betreuung. Bei unfreiwilligen Aufnahmen sollten Zwangsmaßnahmen wegen der negativen Auswirkungen auf die weitere Therapieadhärenz soweit als möglich vermieden werden (NICE, ÖGPP) [19, 21].

Soziotherapie

In der Akutphase frühzeitig „Erste-Hilfe“-klinische Sozialarbeit zur Abwehr akuter sozialer Gefahren (Wohnen, Arbeit). Bei chronischen Verläufen ist ein regelmäßiger Einsatz von klinischer Sozialarbeit zur Unterstützung von Familie und Angehörigen, zur Organisation und Koordination psychosozialer Nachbetreuung und Rehabilitation erforderlich (NICE, ÖGPP) [19, 21].

Psychologische Verfahren

Aufbau einer tragfähigen therapeutischen Beziehung zu Betroffenen und Angehörigen und intensive Psychoedukation (PE) für Betroffene und deren Angehörige verbessern die Therapieadhärenz (+) und können durch Früherkennung von Symptomen die Rückfallrate reduzieren helfen (+). Kognitive Verhaltenstherapie (kVT) hilft bei der Entwicklung von Coping-Strategien zur Krankheitsbewältigung und Stressreduktion, fakultativ helfen kognitives Training, Ergotherapie und Training sozialer Kompetenzen.

Bei der ersten Episode sind mindestens 26 Stunden psychologische Therapie (16 h KVT oder ähnliche Verfahren, 10 h PE) gefordert (NICE) [19]. Für psychiatrische Abteilungen bedeutet dies ca. 1,5 Vollzeitäquivalente therapeutisches Personal je 100 Neuerkrankungen pro Jahr (Tabelle 5).

Pharmakotherapie

Jede medikamentöse Intervention sollte in ein Gesamtbehandlungskonzept unter Einschluss therapeutischer und psychosozialer Maßnahmen eingebettet sein. Patienten und deren Angehörige müssen über Wirkungen und unerwünschte Wirkungen der Medikamente aufgeklärt und sollten in den therapeutischen Entscheidungsprozess miteinbezogen werden. Für diesen Patienten-Arzt-Dialog finden sich im Internet einfache, aber evidenzbasierte Empfehlungen, z. B. von der „American Psychiatric Association“ (APA) für den Einsatz von Antipsychotika [22]. Die Pharmakotherapie sollte auf das klinische Zielsyndrom abgestimmt werden. Bei der Auswahl der Medikamente müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden: früheres Ansprechen auf medikamentöse Therapie und Patientenpräferenzen, potentielle oder bekannte Nebenwirkungen sowie individuelles Risikoprofil, Applikationsform und Dosierung, komorbide Erkrankungen, Begleitmedikation und Interaktionen.

Antipsychotika- (AP-) Therapie – allgemeine Empfehlungen

AP sind die Therapie der Wahl in allen unterschiedlichen Stadien schizophrener Störungen. Sowohl AP der ersten Generation („first generation AP“, FGA), als auch AP der zweiten Generation („second generation AP“, SGA) verringern effektiv psychotische Symptome (++). Einige SGA bieten möglicherweise Vorteile bei der Gesamtwirksamkeit und in der Rückfallprophylaxe (+). Wegen des erhöhten Risikos von neurologischen Störungen (EPMS) unter FGA sind bestimmte SGA zu favorisieren (+). Rasche Dosissteigerungen („loading dose“) sollten vermieden werden (+). Die niedrigste effektive Dosis ist anzustreben (+). Bei jeder Auswahl von AP sollten potentielle Nebenwirkungen und individuelle Risikofaktoren (Geschlecht, Gewicht, RR, Laborbefunde etc.) berücksichtigt werden. Vor dem Wechsel auf ein anderes AP sollte ein kontrollierter Behandlungsversuch unter optimaler Dosierung und Adhärenz für mindestens 4 bis maximal 8 Wochen erfolgen (+). Kombinationen von mehreren AP sollten vermieden werden (+), es gibt kaum Evidenz für eine additive therapeutische Wirkung, viel aber für additive Nebenwirkungen, womit sich auch die Therapieadhärenz signifikant verschlechtert [23].

Therapie des „(Ultra) High Risk Mental State“

Die wichtigsten beiden Maßnahmen sind der Aufbau einer therapeutischen Beziehung und regelmäßige Symptomerfassung, um bei Konversion in eine manifeste Psychose rechtzeitig intervenieren zu können. Gelingt dies, kann die Dauer der unbehandelten Psychose und damit das Risiko für ein schlechtes Behandlungsergebnis erheblich minimiert werden [24]. Eine individuelle Verhaltenstherapie (KVT) kann Stress und Symptome lindern. Anfängliche Erfolge von speziellen Frühinterventionsprogrammen scheinen sich nach 5 Jahren Follow-up aber nicht mehr abzubilden [25]. AP sollten nur in individuellen Fällen, zeitlich begrenzt, mit niedrigster Dosierung und engmaschigen Kontrollen von Symptomen und UAW eingesetzt werden (= „off-label“ Einsatz). Vermutlich ist aber keine

Veränderung der Konversionsrate durch den Einsatz von AP zu erwarten [9].

Therapie der akuten Psychose – erste Episode

Einige FGA und SGA sind gleichermaßen wirksam, sollten aber in geringeren Dosierungen als bei chronisch Kranken zum Einsatz kommen (++). Wegen des geringeren Risikos für neurologische UAW (+) und geringerer Abbruchrate sollten SGA bevorzugt werden (+). Olanzapin, Risperidon und Quetiapin sind die am besten untersuchten SGA, geringer Aripiprazol und Ziprasidon, Haloperidol das am besten untersuchte FGA bei Ersterkrankten. Trotz guter Wirksamkeit wird Clozapin wegen seiner potentiellen UAW nicht als Behandlung der ersten Wahl empfohlen. Die Behandlungsdauer sollte zumindest 12 (+) bis 18 Monate betragen (BAP) [9].

Therapie der akuten Psychose – multiple Episoden

Auch hier gilt: Alle FGA und SGA sind gleichermaßen wirksam, einige SGA aber möglicherweise effektiver. Die Dosis kann dabei so rasch als möglich gesteigert werden, die geringste effektive Dosis ist anzustreben (+). Sonst bestehen mit Ausnahme der längeren Behandlungsdauer keine Unterschiede zu den Empfehlungen wie bei der ersten Episode.

Erhaltungstherapie und Rückfallprophylaxe

Bei etablierter Schizophrenie ist eine dauerhafte Behandlung mit AP im empfohlenen Dosisbereich zu empfehlen (++), wobei einige SGA Vorteile hinsichtlich Negativ-Symptomatik, Behandlungsdauer und Rückfallsvermeidung bieten (+). Eine intermittierende AP-Therapie („drug holiday“) stellt keine Alternative zu kontinuierlicher Behandlung dar (++). Die Behandlungsdauer sollte individuell geplant, bei Patienten mit multiplen Episoden aber mindestens 2–5 Jahre betragen (+). Diese Empfehlungen könnten möglicherweise zukünftig geändert werden, falls sich erste Hinweise, dass nicht alle Patienten von einer dauerhaften Behandlung profitieren, bestätigen lassen [26].

Vor einem Wechsel der AP sollte die laufende Therapie optimiert und über einen adäquaten Zeitraum hinsichtlich Dosis und Adhärenz kontrolliert werden (+). Im Behandlungsplan sollten reversible Rückfallsrisikofaktoren wie komorbider Substanzkonsum, schlechte Therapieadhärenz und psychosoziale Probleme therapeutisch berücksichtigt werden (+). Tardive Dyskinesien und metabolische UAW üben den stärksten negativen Einfluss auf Wohlbefinden und Gesundheit der Patienten aus und müssen bei einer Langzeittherapie kontinuierlich erfasst und frühzeitig behandelt werden (+). Bei gleicher Wirksamkeit wie orale AP bieten Depot-AP bei bestimmten Patientengruppen Vorteile in der Rückfallsprophylaxe (++) und können auch in der Erhaltungstherapie nach einer ersten psychotischen Episode sinnvoll sein (+).

Spezielle Probleme in der Therapie psychotischer Störungen

Persistierende negative Symptomatik über die Akutphase hinaus: Bei primären negativen Symptomen, die Teil der schizophrenen Kernsymptomatik sind, zeigen SGA als Gruppe bessere Wirksamkeit als FGA (+), besonders Amisulprid und Olanzapin (++) sowie in geringerem Maß Quetiapin und

Ziprasidon (+). Bei sekundären negativen Symptomen, die durch Nebenwirkungen wie extrapyramidale motorische Symptome (EPMS), depressive Syndrome (postpsychotisch oder AP-induziert), sozialen Rückzug infolge von paranoiden Ängsten oder Hospitalismus hervorgerufen werden können, sind FGA und SGA gleichermaßen effektiv (++). Eine weitere Option stellt die Augmentierung der AP-Therapie mit Antidepressiva (SSRI, Mirtazapin) dar (+). Bei Patienten unter Clozapin sollte eine Augmentierung mit Lamotrigin oder einem passenden SGA überlegt werden (+).

Persistierende kognitive Störungen: Hier liegen Befunde für moderate Effekte von SGA vor (+).

Depressive Symptome: Neben guter Wirksamkeit von Antidepressiva sind auch moderate Effekte für SGA zu erwarten (+).

Agitiertheit, Aggression: Lorazepam und FGA sind gleichermaßen wirksam in der Akuttherapie von Aggression und psychomotorischer Agitiertheit (+). Der Einsatz von niedrig potenten AP (Chlorprothixen, Levomepromazin) ist hinsichtlich Wirkung und Tolerabilität unterlegen und sollte daher vermieden werden (+). SGA mit intramuskulärer Galenik (Aripiprazol, Olanzapin, Ziprasidon) sind, bei geringerem Risiko für EPMS, gleich effektiv wie intramuskulär appliziertes Haloperidol (++). Die gleichzeitige Verabreichung von Benzodiazepinen (BDZ) ist bei Olanzapin i.m. allerdings nicht möglich. Trotz der insgesamt günstigeren Nutzen/Risiko-Bewertung von BDZ im Gegensatz zu niedrig potenten AP sollte eine längerfristige Verschreibung von BDZ, insbesondere mit Halbwertszeiten über 24 Stunden, vermieden werden [27].

Katatone Symptomatik: Unverändert bleiben Benzodiazepine als Zusatz zur AP-Therapie die erste Wahl bei akuter Katatonie (+). Im Notfall (maligne Katatonie) oder bei ungenügender Wirksamkeit von Lorazepam sollte eine Elektro-Konvulsionstherapie (EKT) durchgeführt werden (+).

Gewichtszunahme: Erste Maßnahme bei unerwünschter Gewichtszunahme sollten psychologische Interventionen (+) zur Verhaltens- und Lebensstiländerung (Ernährungsberatung, Bewegung, Sport etc.) sein. Medikamentös wird die Umstellung auf Aripiprazol (++) und Ziprasidon (+) empfohlen, wobei die Risiken, die mit Umstellung von AP-Medikation verbunden sind, berücksichtigt werden müssen. Der Wirksamkeit von Topiramaten stehen potentielle UAW (kognitive Störungen) vor allen Dingen bei höherer Dosierung gegenüber (+), ähnlich wie beim längeren Einsatz von H₂-Antagonisten (+), für andere Substanzklassen gibt es derzeit keine ausreichende Evidenz.

Peri-/postpartale Periode: Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass es zwar nicht gesichert ist, dass AP für den Embryo unbedenklich sind, aber auch darüber, dass AP keine bedeutenden Teratogene darstellen. Möglicherweise besteht ein geringfügig erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Malformationen um 1–1,5 % für die gesamte Gruppe von AP (+). Folsäure 5 mg/Tag für 3 Monate vor der Konzeption und während der gesamten Schwangerschaft ist generell zu empfehlen (+). Bei ungeplanten Schwangerschaften ist die Periode mit der höchsten Anfälligkeit für Teratogenität meist bereits vorüber, wenn die Schwangerschaft bemerkt wird, weshalb die abrupte Unterbre-

chung einer laufenden AP-Therapie wegen des damit verbundenen erhöhten Rückfallrisikos vermieden werden sollte (+).

Wenn eine AP-Therapie neu initiiert werden muss, sollte damit wenn möglich erst nach dem ersten Trimenon begonnen werden. Außer Haloperidol sollten dabei keine FGA mehr verwendet werden, bei SGA werden Olanzapin, Quetiapin und Risperidon empfohlen [18]. Behandlungen mit anderen SGA sollten wegen des mit jedem Medikamentenwechsel verbundenen Rückfallrisikos fortgeführt werden. Generell muss Polypharmazie unbedingt vermieden und die niedrigste effektive Dosis einer Monotherapie angestrebt werden, mittels therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) muss diese Dosis an die wechselnden metabolischen Bedingungen während einer Schwangerschaft angepasst werden. Babys von Müttern, die während der Schwangerschaft FGA erhalten haben, sollten auf EPMS gescreent werden (+). Frauen unter Clozapin-Therapie sollten nicht stillen [18].

Therapieresistenz (TR)

Nach derzeitigem Konsens liegt TR definitionsgemäß dann vor, wenn trotz Behandlung mit zwei AP aus unterschiedlichen chemischen Gruppen, davon zumindest eines aus der Gruppe der SGA, keine ausreichende Verbesserung der Psychopathologie oder anderer Zielsymptome erreicht werden kann. Je nach Definition von Response und Remission sprechen 10–30 % kaum oder gering, weitere 30 % partiell auf eine AP-Therapie an. Mangelnde Therapieadhärenz und komorbider Substanzkonsum sollten als Ursache für TR („Pseudoresistenz“) ausgeschlossen werden (++). Der Wechsel von nicht wirksamen FGA auf andere FGA ist ineffektiv (++), daher sollte auf SGA gewechselt werden (+). Bei Patienten mit TR sollte Clozapin (++) für 3–6 Monate in einer Tagesdosis von 100–900 mg und einem Plasmaspiegel größer als 350 ng / ml eingesetzt werden (+). Falls eine Clozapin-Therapie nicht möglich ist, sollte auf Olanzapin oder Risperidon gewechselt werden (+), geringere Evidenz liegt für Amisulprid, Aripiprazol und Quetiapin vor (+). Ebenfalls nur geringe Evidenz gibt es für Kombination von Clozapin mit SGA (Amisulprid, Risperidon) (+), dabei müssen Wirkung und Nebenwirkungen in kurzen Intervallen erfasst werden.

Geringe Evidenz gibt es auch für die generelle Wirksamkeit von EKT bei TR, mit Ausnahme von bestimmten Fällen und vor allem bei Katatonie (+). Erst wenn viele dieser Maßnahmen versagt haben, sollte eine hochdosierte und/oder kombinierte AP-Therapie erwogen werden (+).

Augmentations-Strategien

Die Evidenzlage für den zusätzlichen Einsatz von Antikonvulsiva ist inkonklusiv, es gibt keinen Effekt auf die psychotische Symptomatik. Bei ausgeprägter Ängstlichkeit scheint Pregabalin wirksam (+), bei Aggression möglicherweise Valproat. Bei TR kann die Kombination von Clozapin mit Lamotrigin die Symptomatik verbessern (+). Bei vorrangigen Stimmungsstörungen und schizoaffektiven Psychosen kann eine Augmentation mit Lithium effektiv sein. Dagegen gibt es wenig Evidenz für die zusätzliche Gabe von Antidepressiva, mit Ausnahme von Mirtazapin (+). Bei Katatonie, Aggression und Akathisie kann die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen sinnvoll sein (+).

Elektro-Konvulsionstherapie (EKT)

Für die generelle Wirksamkeit von EKT bei Patienten mit oder ohne AP-Therapie besteht mittlere Evidenz. Effektiver scheint EKT in bestimmten Fällen (z. B. Clozapin-Non-Responder) [28] und vor allem bei katatonen Symptomen (+). EKT ist das Mittel der Wahl bei therapierefraktärer und maligner Katatonie (+).

Schlussbemerkung

Der Begriff „Schizophrenie“ war in den letzten 100 Jahren entweder als biologische Erkrankung, als psychologische Dysfunktion oder als soziales Konstrukt definiert worden. Die Fortschritte in Genetik, Epidemiologie, Neuroimaging und Pharmakologie erlauben uns heute, diese unterschiedlichen Perspektiven zumindest teilweise zu vereinen. Zwar besteht eine eindeutige genetische Suszeptibilität – es wird aber nicht die Krankheit selbst vererbt, sondern Störungen der Hirnentwicklung, wie sie auch bei anderen Erkrankungen, etwa Autismus oder bipolaren Störungen, beobachtet werden können. Die damit verbundenen Verhaltensänderungen verursachen aber meist nur geringe funktionelle Beeinträchtigungen. Negative Umwelteinflüsse unterschiedlichster Art können aber bei Menschen mit dieser erhöhten Vulnerabilität über epigenetische Mechanismen in einen Zustand veränderter Dopamin-Freisetzung und zum Auftreten von klinisch relevanten psychotischen Symptomen führen [3].

Die pharmakologischen Behandlungsverfahren, wie sie auch in dieser Leitlinienübersicht dargestellt sind, konzentrieren sich bislang im Wesentlichen auf die Regulation gestörter Dopamin-Systeme und können die Symptome unterdrücken, haben aber keinen Effekt auf die zugrunde liegende Vulnerabilität. Dadurch erklärt man sich das initial deutlich erhöhte Rückfallrisiko bei einer vorzeitigen Beendigung der Behandlung. Es bedarf also dringend neuer therapeutischer Konzepte, einerseits zur Reduktion der neurobiologischen Vulnerabilität und andererseits zum Schutz vor den Einwirkungen der genannten Umweltrisiken auf diese vulnerablen Systeme, um die Prognose dieser so komplexen Erkrankung zu verbessern. Nur durch verbesserte Behandlungsmöglichkeiten kann das mit dieser Diagnose nach wie vor verbundene Stigma verringert und den Betroffenen und ihren Angehörigen neue Hoffnung gegeben werden.

Relevanz für die Praxis

Monotherapie mit (atypischen) Antipsychotika der 2. Generation ist die Therapie der Wahl in allen Erkrankungsphasen. Bei ungenügender Wirkung oder Therapieresistenz sollte unbedingt ein Behandlungsversuch mit Clozapin erfolgen. Psychologische und psychotherapeutische Interventionen sowie Psychoedukation verbessern Therapieadhärenz und Behandlungsergebnis.

Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen Interessenkonflikte.

Literatur:

- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 67–76.
- Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Life-time prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 19–28.
- Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, et al. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center ASOP Study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 250–8.
- WHO Fact Sheet Nr. 397 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en>
- van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635–45.
- International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008; 455: 237–41.
- Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 22–6.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 220–9.
- Barnes T and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology: Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 567–620.
- Yuen K, Harrigan SM, Mackinnon AJ, et al. Long-term follow-up of all-cause and unnatural death in young people with first-episode psychosis. *Schizophrenia Research* 2014; 159: 70–5.
- Bramon E, McDonald C, Croft RJ, et al. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage* 2005; 27: 960–8.
- Patterson JV, Hetrick WP, Boutros NN, et al. P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Res* 2008; 158: 226–47.
- Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13–23.
- Kapur S. How antipsychotics become anti-‘psychotic’ – from Dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 402–6.
- Stöber G et al. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 127–55.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al.; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 318–78.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al.; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) task force on treatment guidelines for schizophrenia: Guidelines for

Prim. Dr. Elmar Windhager

Medizinstudium in Graz und Wien. 1992 Facharzt für Psychiatrie und Neurologie. 1996 interimistischer Leiter der Abteilung Psychiatrie 1 der LNK Linz. 1997 ärztlicher Leiter der Psychiatrischen Klinik Wels. 2008 Facharzt für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin. 2008 Leiter der Abteilung für Psychiatrie & psychotherapeutische Medizin, klinische Psychologie und Psychotherapie des Klinikums Wels-Grieskirchen

Diplom-Ausbildungen der Österreichischen Ärztekammer: 1992 Elektro-Encephalographie (EEG), 1994 klinischer Prüfungsarzt, 1996 Psychosoziale Medizin und Psychosomatische Medizin, 2004 Genetik, 2005 OeGFMRI – Curriculum Funktionelle Bildgebung des Gehirns.

Psychotherapie: 1995 Biofeedback-Therapeut, Öbfp, 2001 ÖÄK-Diplom Psychotherapeutische Medizin.

Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften, u.a. Österreichische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie ÖGPP, Österr. Gesellschaft für klinische Elektrophysiologie ÖGKN, Österr. Gesellschaft für Biofeedback und Psychophysiologie ÖgfbP, European College of Neuropsychopharmacology ECNP.



Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry 2013; 14: 2–44.

18. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. World J Biol Psychiatry 2015; 16: 142–70.

19. NICE CG 82: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. Update 2009. www.nice.org.uk

20. Goodwin G et al Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics. ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. Eur Neuropsychopharmacol 2009; 19: 520–32.

21. Kasper S, Lehofer M, Bach M, et al. Schizophrenie. Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement - State of the art 2008. ClinCum neuropsychiatrie Sonderausgabe November 2008.

22. <http://www.psychiatry.org/practice/quality-improvement/choosingwisely>

23. Fisher MD, Reilly K, Isenberg K, Villa KF. Antipsychotic patterns of use in patients with schizophrenia: polypharmacy versus monotherapy. BMC Psychiatry 2014; 14: 341.

24. Valmaggia LR, McCrone P, Knapp M, et al. Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. Psychol Med 2009; 39: 1617–26.

25. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized, multi-centre trial of intensive early intervention vs. standard treatment for patients with a first psychotic episode: the OPUS trial. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 762–71.

26. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2013; 70: 913–20.

27. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. J Clin Psychiatry 2010; 71: 103–8.

28. Petrides G, Malur C, Braga RJ, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. Am J Psychiatry 2015; 172: 52–8.

AZILECT®
1x täglich
Rasagilin

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 67

TEVA

ratiopharm

News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxin-A for the treatment of intractable chronic cluster headache

Bratbak et al., *Cephalalgia* 2016, 36: 503–509

Summary

Objective: The main object of this pilot study was to investigate the safety of administering onabotulinumtoxin-A (BTA) towards the sphenopalatine ganglion (SPG) in intractable chronic cluster headache. Efficacy data were also collected to provide indication on whether future placebo-controlled studies should be performed.

Method: In a prospective, open-label, uncontrolled study, we performed a single injection of 25 IU ($n = 5$) or 50 IU BTA ($n = 5$) towards the SPG in 10 patients with intractable chronic cluster headache with a follow-up of 24 weeks. The primary outcome was adverse events (AEs) and the main efficacy outcome was attack frequency in weeks 3 and 4 post-treatment.

Results: A total of 11 AEs were registered. There was one severe adverse event (SAE): posterior epistaxis. The number of cluster headache attacks (main efficacy outcome) was statistically significantly reduced in the intention-to-treat analysis from 18 ± 12 per week in baseline to 11 ± 14 ($p = 0.038$) in weeks 3 and 4, and five out of 10 patients had at least 50% reduction of attack frequency compared to baseline. The cluster attack frequency was significantly reduced for five out of six months post-treatment.

Conclusion: Randomised, placebo-controlled studies are warranted to establish the potential of this possible novel treatment of cluster headache.

Pilotstudie zur Injektion von Onabotulinumtoxin Typ A im Bereich des Ganglion sphenopalatinum beim chronischen therapieresistenten Clusterkopfschmerz

In dieser Pilotstudie [1] wurden Sicherheit und Wirksamkeit einer Injektion von Onabotulinumtoxin Typ A im Bereich des Ganglion sphenopalatinum beim chronischen Clusterkopfschmerz untersucht. Es handelt sich um eine prospektive, offene, unkontrollierte Studie, in welche 10 Patienten mit therapieresistentem chronischen Clusterkopfschmerz eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkt war das Auftreten von Nebenwirkungen, hinsichtlich Wirksamkeit wurde die Attackenfrequenz in Wochen 3 und 4 nach Behandlung untersucht. Bei allen Patienten wurden eine CT und MRT der Nasennebenhöhlen durchgeführt. Es wurde ein eigens für die lokale Injektion von Onabotulinumtoxin entwickeltes Instrument verwendet, wobei ein chirurgisches Navigationssystem zur Anwendung kam. Die ersten 5 Patienten erhielten unter Allgemeinnarkose 25 IU Onabotulinumtoxin, die nächsten 5 erhielten 50 IU.

Es kam zu einer schwerwiegenden Nebenwirkung, nämlich posteriore Epistaxis. Weitere Nebenwirkungen waren Akkomoda-

tionsschwäche am ipsilateralen Auge und Kauschwäche sowie Probleme beim Mundöffnen. Die Häufigkeit der Attacken nahm signifikant von 18 ± 12 Attacken pro Woche auf 11 ± 14 pro Woche in den Wochen 3 und 4 ab. Die Attackenfrequenz war für 5 von 6 postinterventionellen Monaten signifikant reduziert.

Kommentar und Relevanz für die Praxis

Es handelt sich um einen innovativen Behandlungsansatz, der in kontrollierten Studien weiter untersucht werden sollte. Das Ganglion sphenopalatinum ist Teil des trigemino-autonomen Reflexbogens, der in der Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes eine wichtige Rolle spielt. Auch Neurostimulationsverfahren am Ganglion sphenopalatinum erscheinen erfolgversprechend.

■ Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial

Straube et al., *J Headache Pain* 2015; 16: 543.

Summary

Background: Aim of the study was assessment of efficacy and safety of transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (t-VNS) in the treatment of chronic migraine.

Methods: A monocentric, randomized, controlled, double-blind study was conducted. After one month of baseline, chronic migraine patients were randomized to receive 25 Hz or 1 Hz stimulation of the sensory vagal area at the left ear by a handheld battery driven stimulator for 4 h/day during 3 months. Headache days per 28 days were compared between baseline and the last month of treatment and the number of days with acute medication was recorded. The Headache Impact Test (HIT-6) and the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaires were used to assess headache-related disability.

Results: Of 46 randomized patients, 40 finished the study (per protocol). In the per protocol analysis, patients in the 1 Hz group had a significantly larger reduction in headache days per 28 days than patients in the 25 Hz group (-7.0 ± 4.6 vs. -3.3 ± 5.4 days, $p = 0.035$). 29.4 % of the patients in the 1 Hz group had a ≥ 50 % reduction in headache days vs. 13.3 % in the 25 Hz group. HIT-6 and MIDAS scores were significantly improved in both groups, without group differences. There were no serious treatment-related adverse events.

Conclusion: Treatment of chronic migraine by t-VNS at 1 Hz was safe and effective. The mean reduction of headache days after 12 weeks of treatment exceeded that reported for other nerve stimulating procedures.

Behandlung der chronischen Migräne mittels transkutaner Stimulation des aurikulären Astes des Nervus vagus: eine randomisierte monozentrische klinische Studie

In dieser randomisierten kontrollierten Studie [2] wurde die transkutane Stimulation des aurikulären Astes des N. vagus zur Behandlung der chronischen Migräne untersucht. Nach einer Baseline-Phase von einem Monat wurden die Patienten in je eine der Gruppen 25 Hz- oder 1 Hz-Stimulation im linken Ohr für 4 h täglich über 3 Monate randomisiert. Die Kopfschmerztage pro 28 Tage in der Baseline-Phase und im dritten Behandlungsmonat wurden untersucht, zudem wurde die Beeinträchtigung durch validierte Tests (Headache Impact Test; HIT-6 und Migraine Disability Assessment; MIDAS) untersucht.

Von 46 randomisierten Patienten schlossen 40 die Studie gemäß Protokoll ab. Von diesen hatten jene in der 1 Hz-Gruppe eine signifikant größere Reduktion der Kopfschmerztage ($-7 \pm 4,6$ versus $-3,3 \pm 5,4$ Tage). 29,4 % in der 1 Hz-Gruppe und 13,3 % in der 25 Hz-Gruppe hatten eine Reduktion der Attackenfrequenz um ≥ 50 % (Gruppenunterschiede nicht signifikant). Die HIT-6- und MIDAS-Scores besserten sich in beiden

Gruppen im Vergleich zur Baseline ohne Gruppenunterschiede. Es kam zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Kommentar und Relevanz für die Praxis

Es handelt sich auch hier um einen innovativen Behandlungsansatz, von dem Patienten mit chronischer Migräne profitieren könnten. Kritisch muss angemerkt werden, dass es in der Intention-to-treat-Analyse, bei der auch die Patienten berücksichtigt wurden, die vorzeitig ausschieden, zu keinen signifikanten Gruppenunterschieden kam, es kam jedoch in beiden Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerztage im Vergleich zur Baseline. Bei sämtlichen Neurostimulationsverfahren ist eine Schein- oder Placebo-Stimulation kaum durchführbar, da die Verblindung nur schwer gelingen kann. Die Vagusnervstimulation wird seit vielen Jahren bei therapieresistenten Epilepsien erfolgreich eingesetzt. Es kommt durch die Stimulation zu einer Aktivierung von nozizeptiven und schmerzmodulierenden Hirnarealen, wie etwa dem spinalen Trigeminuskern und dem periaquäduktalen Grau [3].

Literatur:

1. Bratbak DF, Nordgard S, Stovner LJ, et al. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxin-A for the treatment of intractable chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2016; 36: 503–9.
2. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain* 2015; 16: 543.
3. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive access to the Vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. *Brain Stimulation* 2015; 8: 624–36.

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



Vertrauen durch Erfahrung*

Details siehe FKJ S. 69

* Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10):883–91; Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466; Coleman CI et al., Real-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation – The RELIEF study. *Int J Cardiol* 2013 (2016) 882–884; Hecker J. et al., Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation – Results from the Dresden NOAC Registry <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840> Thrombosis and Haemostasis 115.5/2016; Agno et al. Safety and effectiveness of oral Rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep vein thrombosis (XALIA): an international prospective non-interventional study. *Lancet Haematology*, 2016;3(1):e12–e21; Tamayo, S. et al. Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol.* (2015 Jan 14). doi: 10.1002/clc.22373

1. Berechnungen basieren auf IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales Dec. 2015 und IMS Health DPMO Datenbank Stand Februar 2016.

LAT.MKT.03.2016.3873



Science For A Better Life

News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Adherence to antidepressants is associated with lower mortality: a 4-year population-based cohort study

Krivoy A et al. *J Clin Psychiatry* 2016; Apr 12.

Abstract

Objective: Despite the growing use of antidepressants and the potential grave consequences of inadequate treatment, little is known about the impact of adherence to antidepressant treatment on mortality in the general population. The objective of this study was to evaluate the association between adherence to antidepressants and all-cause mortality in a population-based cohort.

Methods: Data were extracted from the electronic medical record database of the largest health provider in Israel (53% of the nation's population) on a total of 251,745 patients aged 40 years and above who filled an antidepressant prescription at least once between 2008 and 2011. The main outcome measure was all-cause mortality during the study period. Adherence was measured as a continuous variable representing possession ratio (duration of filled antidepressant divided by duration of prescribed antidepressant). A polynomial model of proportional hazard Cox regression for multivariable survival analysis was used, adjusting for demographic and clinical variables that affect mortality.

Results: The association between adherence and the hazard ratio (HR) for mortality follows a quadratic model in which the lowest HR (0.66 [95% CI, 0.64–0.69]) is at a level of 60% adherence in respect to non-adherence.

Conclusions: Adherence to antidepressants is significantly associated with a corresponding decrease in the risk of mortality, controlling for relevant covariates. Physicians from all disciplines should actively improve their patients' adherence to antidepressants since their persistent use is associated with increased survival.

Die Adhärenz zu Antidepressiva ist mit niedrigeren Mortalität assoziiert: eine 4-jährige populationsbasierte Kohortenstudie

Ziel: Trotz der zunehmenden Verwendung von Antidepressiva und der möglichen schwerwiegenden Folgen einer unzureichenden Behandlung ist wenig über die Auswirkungen der Adhärenz in der Behandlung mit Antidepressiva auf die Mortalität in der Bevölkerung bekannt. Das Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen der Adhärenz zu Antidepressiva und der „All-cause“-Mortalität in einer populationsbasierten Kohorte zu untersuchen.

Methodik: Die Daten wurden aus der elektronischen Patientenakten-Datenbank der größten Gesundheitsanbieter in Israel (53 % der nationalen Bevölkerung) von insgesamt 251.745 Patienten im Alter von 40 Jahren und darüber extrahiert, die

zwischen 2008 und 2011 ein Antidepressivum-Rezept mindestens einmal eingelöst hatten. Die Hauptoutcome-Variable war die Gesamtmortalität während der Studiendauer. Adhärenz wurde als kontinuierliche Variable dargestellt, als „Besitz-Verhältnis“ (Dauer eingelöster Antidepressiva, dividiert durch die Dauer der vorgeschriebenen Antidepressiva) gemessen. Ein Polynom-Modell der Proportional-Hazard-Cox-Regression zur multivariablen Überlebens-Analyse wurde verwendet. Adjustiert wurde für demographische und klinische Variablen, die die Sterblichkeit beeinflussen.

Ergebnisse: Die Assoziation zwischen Adhärenz und Hazard Ratio (HR) für die Mortalität folgt einem quadratischen Modell, bei dem die niedrigste HR (0,66 [95 % CI, 0,64–0,69]) auf einem Niveau von 60 % Adhärenz in Bezug auf Non-Adhärenz ist.

Schlussfolgerung: Die Adhärenz zu Antidepressiva ist signifikant mit einer entsprechenden Abnahme des Mortalitätsrisikos verbunden, wenn für relevante Kovariaten kontrolliert wird. Ärzte aus allen Disziplinen sollten aktiv die Adhärenz zu Antidepressiva ihrer Patienten verbessern, da die persistierende Einnahme der Antidepressiva mit erhöhtem Überleben verbunden ist.

■ Adherence to antidepressant therapy and mortality rates in ischaemic heart disease: cohort study

Krivoy A et al. *Br J Psychiatry* 2015; 206: 297–301.

Abstract

Background: The use of antidepressant drugs in patients with ischaemic heart disease (IHD) has been debated owing to scarcity of data and conflicting results regarding the effect of these drugs on mortality.

Aims: To evaluate the association between adherence to antidepressant therapy and all-cause mortality in a population-based cohort of patients with IHD.

Method: A total of 63 437 patients with IHD who purchased antidepressants at least once during the years 2008–2011 were retrospectively followed for all-cause mortality over 4 years. Adherence was measured as a ratio between claimed and prescribed durations of medication and modelled as non-adherence (< 20%), poor (20–50%), moderate (50–80%) and good (> 80%). We used multivariable survival analyses adjusted for demographic and clinical variables that may affect mortality.

Results: The moderate and good adherence groups had significantly reduced adjusted mortality hazard ratios of 0.83 (95% CI 0.78–0.88) and 0.86 (95% CI 0.82–0.90) respectively, compared with the non-adherence group.

***Conclusions:** Adherence to antidepressant pharmacotherapy is associated with reduced all-cause mortality in a population-based large sample cohort of patients with IHD. Physicians and health policy decision-makers should step up their efforts to sustain and enhance these patients' adherence to their antidepressant regimen.*

Adhärenz bei Antidepressivatherapie und Mortalität bei ischämischer Herzkrankung: eine Kohorten-Studie

Hintergrund: Der Einsatz von Antidepressiva bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit (KHK) wurde in Bezug auf die Wirkung der Antidepressiva auf die Sterblichkeit bei einem Mangel an Daten und widersprüchlicher Ergebnisse diskutiert.

Ziel: Die Assoziation zwischen der Adhärenz zu Antidepressiva und der Gesamtmortalität in einer populationsbasierten Kohorte von Patienten mit KHK zu untersuchen.

Methode: Für insgesamt 63.437 Patienten mit KHK, die zwischen 2008 und 2011 mindestens einmal im Laufe der Jahre Antidepressiva erworben hatten, wurde die Gesamtmortalität über 4 Jahre rückwirkend erhoben. Die Adhärenz wurde als ein Verhältnis zwischen eingelösten Antidepressiva und der vorgeschriebenen Einnahmedauer erhoben und modelliert als Non-Adhärenz (< 20 %), schlecht (20–50 %), mittel (50–80 %) und gut (> 80 %). Es wurden multivariable Survival-Analysen verwendet, die für demographische und klinische Variablen, die Sterblichkeit beeinflussen können, adjustiert wurden.

Ergebnisse: Die mittlere und gute Adhärenz-Gruppe hatte eine signifikant niedrigere bereinigte Mortalität-Hazard Ratio von 0,83 (95 % CI 0,78–0,88) bzw. 0,86 (95 % CI 0,82–0,90), verglichen mit der Non-Adhärenz-Gruppe.

Schlussfolgerung: Die Adhärenz zur Antidepressivum-Pharmakotherapie ist mit einer reduzierten Gesamtmortalität in einer bevölkerungsbezogenen großen Kohorte von Patienten mit

KHK verbunden. Ärzte und gesundheitspolitische Entscheidungsträger sollten ihre Anstrengungen zur Verbesserung der Adhärenz der Antidepressiva-Therapie intensivieren.

Fazit für die Praxis

Die Adhärenz zur Antidepressivatherapie ist mit einer geringeren Gesamtmortalität verbunden, sowohl in einer bevölkerungsbasierten Kohorte, die nicht weiter eingeschränkt wurde, als auch in einer Kohorte mit koronarer Herzkrankheit (KHK). In Österreich werden 60 % aller Erstverschreibungen von Nicht-Psychiatern durchgeführt. Daher ist es nicht nur für Psychiater wichtig, die Adhärenz zur Antidepressiva-Therapie zu verbessern. Information über die Nachteile eines vorzeitigen Absetzens der Antidepressiva-Therapie in Bezug auf ihre Mortalität sollte unbedingter Teil des Aufklärungsgesprächs bei der Antidepressiva-Verschreibung sein!

Bei einer Erstmanifestation einer Depression wird empfohlen, die Antidepressiva mindestens 6 bis 12 Monate einzunehmen. Bei rezidivierender Depression wird die Dauer von mindestens 2 Jahren empfohlen! Motivierende Gesprächsführung und Kenntnisse über die Motivationsstadien, in denen sich die Patienten befinden, sind weitere Schritte im Aufklärungsgespräch, die zur Verbesserung der Adhärenz beitragen können! Die Verschreibung von Antidepressiva sollte in ein umfassendes Setting eingebunden sein.

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



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.

Aktuelles:

Tecfidera® – Auch über 6 Jahre wirksam

H. Leitner

Tecfidera® (Dimethylfumarat) ist eine orale Therapieoption zur Behandlung der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) erwachsener Patienten. Die Zulassung erfolgte auf Basis zweier Phase III-Studien [1, 2]. Mittlerweile liegen Interimsdaten der Extensionsstudie vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Tecfidera® auch über diesen Zeitraum bestätigen [3, 4].

Der Mechanismus, durch den Dimethylfumarat die therapeutischen Wirkungen bei MS ausübt, ist nicht vollständig bekannt. Präklinische und klinische Studien weisen darauf hin, dass Dimethylfumarat und sein Hauptmetabolit Monomethylfumarat entzündungshemmende und immunmodulatorische Eigenschaften besitzen, indem sie den Nrf2-Signalweg (Nuclear-1-factor-[erythroid-derived 2]-like-2 anti-oxidant response pathway) aktivieren [5].

Die Zulassung von Tecfidera® erfolgte auf Basis der Daten der DEFINE- (Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN relapsing-rEmitting MS) [1] und der CONFIRM- (Comparator and aN oral Fumarate In Relapsing-remitting MS) Studie [2], in die insgesamt mehr als 2.600 Patienten mit RRMS eingeschlossen waren. Die Ergebnisse zeigen, dass Tecfidera® Placebo bei zweimal täglicher Gabe im Hinblick auf mehrere wichtige Zielkriterien über zwei Jahre signifikant überlegen war. So reduzierte sich in DEFINE und CONFIRM unter der Behandlung mit Tecfidera® der Anteil der Patienten mit Schub um 49 % ($p < 0,001$) bzw. 34 % ($p = 0,002$) vs. Placebo. Die jährliche Schubrate konnte um 53 % ($p < 0,001$) bzw. 44 % ($p < 0,001$), das Risiko für Behinderungsprogression* um 38 %

($p < 0,005$) bzw. 21 % (nicht signifikant) vs. Placebo gesenkt werden.

■ Geringe Schubrate

An die beiden Zulassungsstudien wurde die auf 8 Jahre ausgelegte aktuell noch laufende Fortsetzungsstudie ENDORSE (A dose-blind, multicenter, ExteNsion study to determine the long-term safety and efficacy of two DOses of BG12 monotherapy in subjects with Relapsing-remitting multiple SclERosis) mit über 1.700 Teilnehmern aus DEFINE und CONFIRM angeschlossen, in der Langzeit-Sicherheit und -Effektivität von Tecfidera® evaluiert werden. Im Rahmen des 31.ECTRIMS- (European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis) Kongresses im Oktober 2015 in Barcelona wurden die Vierjahresdaten von ENDORSE präsentiert, was zusammen mit DEFINE/CONFIRM mittlerweile sechs Jahre kontinuierliche Therapie mit Tecfidera® bedeutet [3, 4].

Patienten, die in DEFINE/CONFIRM Tecfidera® 240 mg zwei- (BID) oder dreimal täglich (TID) erhalten hatten**, setzten die Medikation auch in ENDORSE fort. Studienteilnehmer aus den ursprünglichen Placebo- bzw. der Glatirameracetat- (GA) Gruppen wurden in ENDORSE im Verhältnis 1:1 auf Tecfidera® 240 mg BID oder TID randomisiert. Die Auswertung der Daten erfolgte sowohl in Bezug auf die klinische Entwicklung im Sinne der jährlichen Schubrate (ARR, Annualized Relapse Rate) und Behinderungsprogression gemessen anhand der EDSS-3 (Expanded Disability Status Scale), als auch hinsichtlich der radiographischen Entwicklung [4].

Für Patienten, die die Tecfidera®-Therapie aus den Zulassungsstudien auch in ENDORSE fortgesetzt hatten (BID/BID), betrug die kumulative ARR 0,164. Studienteilnehmer aus dem ursprünglichen Placebo-Arm, die in ENDORSE auf Tecfidera® BID eingestellt worden waren (PBO/BID), wiesen eine kumulative ARR von 2,34 und jene Patienten, die von GA auf Tecfidera® umgestellt worden waren (GA/BID), eine kumulative ARR von 0,195 auf. Die Autoren berichten darüber hinaus, dass Verbesserungen insbesondere nach Umstellung von Placebo oder GA auf Tecfidera® zu beobachten waren.

■ Benefit der frühen Tecfidera®-Behandlung

Vor Beginn der Zulassungsstudien und anschließend in jährlichen Abständen in DEFINE/CONFIRM und ENDORSE wurden auch die mittleren EDSS-Werte erhoben. Dabei zeigte sich, dass die EDSS-Werte in allen Gruppen über sechs Jahre stabil zwischen 2 und 2,5 Punkten lagen [3], was eine deutlich günstigere Entwicklung im Vergleich zu unbehandelten MS-Patienten bedeutet [6].

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass Patienten mit RRMS von der sechs Jahre dauernden kontinuierlichen Therapie mit Tecfidera® im Sinne einer niedrigen Schubrate und angehaltenen Behinderungsprogression* profitieren. Bei Patienten, die nach zwei Jahren Placebo bzw. GA-Behandlung auf Tecfidera® umgestellt worden waren, zeigte sich nach Umstellung zwar ebenfalls eine Verbesserung der klinischen Effektivität, die größeren Vorteile wurden jedoch bei Patienten beobachtet, die

*Behinderungsprogression wurde definiert als ein für mindestens 12 Wochen anhaltender Anstieg von mindestens 1 EDSS-Punkt bei Patienten mit einem Ausgangswert von EDSS 1 oder höher bzw. als ein für mindestens 12 Wochen anhaltender Anstieg von mindestens 1,5 EDSS-Punkten bei Patienten mit einem Ausgangswert von EDSS 0.

**In den Studien DEFINE und CONFIRM erhielten die Patienten über 7 Tage eine niedrigere Anfangsdosis von 120 mg Tecfidera® (zwei bzw. dreimal täglich oder Placebo, je nach Studienarm), bevor die vorgesehene Dosierung (240 mg Tecfidera® zwei bzw. dreimal täglich oder Placebo, je nach Studienarm) erreicht wurde. Alle Studienergebnisse wurden mit diesem Dosierungsschema erzielt. Biogen weist darauf hin, dass die in diesem Text angeführte Dosierung von Tecfidera® 3-mal täglich 240 mg nicht behördlich zur Behandlung der RRMS zugelassen ist. Die Daten zu dieser Dosierung dienen ausschließlich der medizinisch-wissenschaftlichen Information ärztlicher Fachkreise. Ein Einsatz dieser Dosierung außerhalb klinischer Studien kann nicht empfohlen werden.

bereits frühzeitig mit Tecfidera® therapiert worden waren [3].

■ Kaum radiographische Progression

In den Zulassungsstudien DEFINE/CONFIRM waren auch eigene MRT-Kohorten mit MRI-Untersuchungen im Jahresabstand enthalten, die auch in ENDORSE fortgesetzt wurden [4]. Bei den Patienten, die über die gesamten sechs Jahre mit Tecfidera® behandelt worden waren, blieben die Zahlen neuer bzw. vergrößerter T2-hyperintenser Läsionen, von neuen nicht aufnehmenden T1-hypointensen Läsionen sowie von Gadolinium-aufnehmenden (Gd+) Läsionen gering. Von diesen Patienten zeigten im 6. Behandlungsjahr (4 Jahre ENDORSE) 73 % keine neuen/vergrößerten T2-Läsionen, 75 % keine neuen T1-hypointensen Läsionen und 87 % bleiben frei von Gd+-Läsionen. Bei Patienten, die von Placebo oder GA auf Tecfidera® umgestellt worden waren, traten in 74 % bzw. 70 % der Fälle nach 4 Jahren in ENDORSE keinen neuen/vergrößerten T2-Läsionen auf, 80 % bzw. 76 % entwickelten keine neuen T1-hypointensen Läsionen und 83 % bzw. 84 % keine neuen Gd+-Läsionen.

Die Autoren ziehen daraus den Schluss, dass die kontinuierliche Behandlung mit Tecfidera® über sechs Jahre in einer geringen radiographischen Progression resultiert und dass bei Patienten, die zuvor Placebo oder GA erhalten hatten, die Häufigkeit des Auftretens neuer MRT-Läsionen reduziert werden kann [4].

Literatur:

1. Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012; 367: 1098–107.
2. Fox RJ et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012; 367: 1087–97.
3. Hutchinson M et al. Six-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: integrated clinical efficacy data from the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE studies.ECTRIMS 2015; P543.
4. Arnold DL et al. Six-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI outcomes from DEFINE, CONFIRM and ENDORS.ECTRIMS 2015; P566.
5. Aktuelle Fachinformation Tecfidera®
6. Brown MG et al. Estimating typical multiple sclerosis disability progression speed from clinical observations. PLOS One 2014; 9: e105123.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

Anmerkung:

Patienten, die mit Tecfidera® behandelt werden, können eine schwere, anhaltende Lymphopenie entwickeln. Unter Tecfidera® und anderen Fumarat-haltigen Präparaten sind bei Patienten mit ausgeprägter und anhaltender Lymphopenie Fälle von PML aufgetreten. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Tecfidera® sollte erwogen werden bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten [5]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Hitzegefühl (Flushing) und gastrointestinale Ereignisse. Ausprägung meist leicht oder mäßiggradig. In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera® (9 %) im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (7 %) die Häufigkeit einer Proteinurie erhöht. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen bei Nieren und Harnwegen war bei Tecfidera®- und Placebo-Patienten vergleichbar. Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nierenversagen [5]. Weitere Hinweise entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation.

Fachkurzinformation

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Tecfidera 120 mg magensaftresistente Hartkapseln, Tecfidera 240 mg magensaftresistente Hartkapseln. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Kapsel enthält 120 bzw. 240 mg Dimethylfumarat (dimethyl fumarate). **LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE:** Mikrotabletten mit magensaftresistentem Überzug: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Hochdisperses, hydrophobes Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Triethylcitrat, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.), Simeticon, Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80; **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid (E171), Brillantblau FCF (E133), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Schwarze Drucktinte:** Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde). **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Vereinigtes Königreich. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX09. 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.

Bei schubförmig remittierender MS bei erwachsenen Patienten

AUSGERICHTET AUF IHRE ZIELE

VERTRAUEN TRIFFT AUF STÄRKE

In der gelben Box (RE1)

- Überzeugende Wirksamkeit^{1,2*}
- Gutes Nutzen-Risiko-Profil^{3,4**}
- Anwenderfreundliche orale Verabreichung^{3,4}
- >190.000 Patienten weltweit mit Daten über 6 Jahre^{5,6,7,8*}

¹ Gold R et al., Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. New Engl J Med 2012; 367(12):1098–1107 | ² Fox RJ et al., Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. New Engl J Med 2012; 367(12):1087–1097 | ³ Stangel et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2013; 6(4): 355–362 | ⁴ Giannetti et al. Deg Neurol Neuromusc Dis 2012; 2: 119–132 | ⁵ Pozzilli C et al. Long-term Follow-up of the Safety of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in RRMS: Interim Results From the ENDORSE Extension Study. Poster P544, ECTRIMS 2015 | ⁶ Hutchinson M et al. Six-year Follow-up of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in RRMS: Integrated Clinical Efficacy Data From the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE Studies. Poster P543, ECTRIMS 2015 | ⁷ Arnold DL et al. Six-Year Follow-up of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: MRI Outcomes From DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. Poster P566, ECTRIMS 2015 | ⁸ Fox et al., P2.099 AAN 2016 | ^{*} Aktuelle Tecfidera Fachinformation

* In der zweiten Phase-III-Studie (CONFIRM) wurde die Behinderungsprogression um 21 % gesenkt (nicht signifikant).

** Patienten, die mit Tecfidera® behandelt werden, können eine schwere, anhaltende Lymphopenie entwickeln. Unter Tecfidera® und anderen Fumarat-haltigen Präparaten sind bei Patienten mit ausgeprägter und anhaltender Lymphopenie Fälle von PML aufgetreten. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Tecfidera® sollte erwogen werden bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten.⁵

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Hitzegefühl (Flushing) und gastrointestinale Ereignisse. Ausprägung meist leicht oder mäßiggradig. In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera® (9%) im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (7%) die Häufigkeit einer Proteinurie erhöht. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen bei Nieren und Harnwegen war bei Tecfidera®- und Placebo-Patienten vergleichbar. Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nierenversagen.⁵

Weitere Hinweise entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation.

Informationsstand April 2016, TF-AUT-0192c



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



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 alleinstehend 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 63

▼ 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. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS 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 hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). 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. 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:** 11/2015

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial

Wade AG et al. *Clin Intervent Aging* 2014; 9: 947–61.

Einleitung

Die Alzheimer'sche Erkrankung ist eine degenerative Erkrankung des Gehirns und die Hauptursache für Demenzen bei alten Menschen. Die wesentlichsten klinischen Merkmale sind kognitive Dysfunktion sowie psychiatrische Störungen und Verhaltensauffälligkeiten. In vielen Fällen ist dieser degenerative Prozess auch mit Schlafstörungen, vorwiegend nächtlichem Erwachen, assoziiert. Schlaf spielt allerdings eine wichtige Rolle in der Konsolidierung des Gedächtnisses und es besteht zunehmende Evidenz dafür, dass schlechte Schlafqualität mit erhöhtem Alzheimer-Risiko und Gedächtnisverlust einhergeht. Für den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs ist es wichtig, zu zeigen, dass Verbesserungen des Schlafs die Symptome der Alzheimer-Erkrankung lindern können.

Der Verlust an cholinergischer Funktion trägt wesentlich zu den Gedächtnisstörungen und zur kognitiven Dysfunktion bei M. Alzheimer bei. Anticholinergika alleine oder in Kombination mit einem N-methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor-Antagonisten stellen heute die medikamentöse First-line-Therapieoption bei M. Alzheimer dar. Diese Medikamente sind allerdings nicht in der Lage, die Schlafstörungen der Patienten zu verbessern und die meisten gängigen Hypnotika sind in dieser Indikation nicht angebracht, da sie die kognitive Funktion der Betroffenen weiter beeinträchtigen und selbst mit einer Erhöhung des Demenzrisikos assoziiert sind.

Melatonin ist das wichtigste in der Zirbeldrüse gebildete Hormon, das während der Nacht in die Zerebrospinalflüssigkeit (ZSF) und den Kreislauf sezerniert wird. Es spielt eine wesentliche Rolle in der Regulation der biologischen

Uhr, insbesondere des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Einleitung des physiologischen Schlafes. Forschungen haben gezeigt, dass frühe Veränderungen bei M. Alzheimer von erniedrigten Melatonin-Spiegeln in der ZSF begleitet sind. Reduzierte Melatonin-Spiegel sind bereits in präklinischen Phasen der Erkrankung nachweisbar und sie korrelieren bei dementen Patienten mit der Schwere der Schlaf- und mentalen Störungen. Es wurden bereits einige Studien publiziert, in denen positive Effekte einer Melatoningabe auf die Kognition und den Schlaf von Alzheimer-Patienten beschrieben wurden. Allerdings waren diese Studien sehr uneinheitlich im Design, der Studienpopulation sowie den Ein- und Ausschlusskriterien, sodass sich aus deren Ergebnissen keine validen Aussagen treffen lassen. Aus diesem Grund wurde vorliegende Studie initiiert, in der der Effekt von verzögert freigesetztem Melatonin 2 mg (PRM, prolonged-release melatonin) zusätzlich zur Alzheimer-Standardtherapie auf die kognitive Funktion und den Schlaf der Patienten evaluiert werden sollte.

Methode

Insgesamt wurden 80 Alzheimer-Patienten (50,7 % Männer, 49,3 % Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 75 Jahren mit mildem bis moderaten M. Alzheimer sowie mit und ohne komorbide Schlafstörungen in diese randomisierte, doppelblinde Studie inkludiert. Die Probanden erhielten nach einer 2-wöchigen Einleitungsphase mit Placebo randomisiert entweder PRM 2 mg oder Placebo über 24 Wochen, worauf sich eine 2-wöchige Placebo-phase anschloss. Gemessene Parameter waren die Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognition (ADAS-Cog), die Instrumental Activities of Daily Living (IADL), die Mini-Mental-State Examination (MMSE), der Pittsburgh Sleep

Quality Index (PSQI) sowie Sicherheit der Medikation.

Ergebnisse

Nach 24 Wochen zeigten Patienten im PRM-Arm im Vergleich zur Placebogruppe signifikante bessere kognitive Leistungsfähigkeit gemessen an den IADL ($p = 0,004$) und dem MMSE ($p = 0,044$). Im ADAS-Cog verbesserten sich die Werte der Patienten unter PRM um 2 Punkte, während es in der Placebogruppe zu einer Verschlechterung um 0,5 Punkte kam. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant. Betrachtet man die Subgruppe der Alzheimerpatienten mit komorbiden Schlafstörungen, so zeigte sich im PRM-Arm eine Verbesserung um 3,5 Punkte und in der Placebogruppe eine Verschlechterung um 3 Punkte ($p = 0,045$).

Bezüglich der Schlafeffektivität, gemessen am PSQI Komponente-4, ergab sich ein signifikanter Vorteil für die PRM-Behandlung ($p = 0,017$). Bei komorbiden Schlafstörungen ($PSQI \geq 6$) resultierte die Gabe von PRM in signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen in den IADL ($p = 0,032$), dem MMSE-Score (+1,5 vs. -3 Punkte) ($p = 0,0177$) und der Schlafeffektivität ($p = 0,04$) gegenüber Placebo. Die Unterschiede waren umso ausgeprägter, je länger die Behandlung dauerte. PRM wurde von den Studienteilnehmern gut vertragen und das Nebenwirkungsprofil war jenem von Placebo vergleichbar.

Fazit

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass PRM (Circadin® 2 mg) zusätzlich zur Standard-Alzheimer-Medikation positive Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten hat und den Schlaf von Alzheimerpatienten, insbesondere jenen mit komorbiden Schlafstörungen, verbessert. Die Ergebnisse weisen auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen schlechtem Schlaf und kognitivem Abbau hin.

Korrespondenzadresse:

Mag Harald Leitner
E-mail: hl@teamword.at

Daiichi Sankyo schließt Vertriebsallianz für Lixiana® in Europa

Tokio, Japan (17. Februar 2016) – Daiichi Sankyo Company Limited (im Folgenden Daiichi Sankyo) gab heute bekannt, dass seine europäische Tochtergesellschaft Daiichi Sankyo Europe GmbH (mit Hauptsitz in München; im Folgenden DSE) die exklusiven Vermarktungsrechte für das orale Antikoagulans Lixiana® (Edoxaban) an Merck & Co, Inc., Kenilworth, NJ, USA (NYSE: MRK), bekannt als MSD außerhalb der USA und Kanada (im Folgenden MSD), für 13 europäische Länder übertragen hat: Bulgarien, Kroatien, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Ungarn, Island, Norwegen, Polen, Rumänien, Slowakei, Slowenien und Schweden. DSE selbst hat in diesen Ländern derzeit keine Tochtergesellschaften, insofern wird diese Vereinbarung beträchtlich zum Wachstum von Edoxaban in Europa beitragen.

Für die genannten 13 Länder gilt die Marktzulassung des oralen, einmal täglichen Antikoagulans Edoxaban, die letztes Jahr im Juni durch die Europäische Kommission erteilt wurde. Der Vertrieb wird starten, sobald MSD die Vorbereitung für die Markteinführungen abgeschlossen hat.

„Nach den erfolgreichen Einführungen des oralen einmal täglichen Edoxaban [1] durch Daiichi Sankyo in einer Rei-

he von europäischen Märkten freuen wir uns sehr über die Vereinbarung mit MSD, die Edoxaban nun auch Patienten in Nord-, Mittel- und Osteuropa zugänglich macht“, so Jan Van Ruymbeke, CEO von Daiichi Sankyo Europe. „Wir glauben zudem, dass die Tatsache, dass wir eines der größten Pharmaunternehmen weltweit als Partner haben, ein deutliches Zeichen für das Vertrauen in das Potenzial von Edoxaban im NOAK-Markt ist.“

Über Edoxaban

Edoxaban ist ein einmal täglich einzunehmender direkter Faktor Xa-Hemmer [1]. Der Faktor Xa ist ein wichtiger Faktor in der Gerinnungskaskade, d.h. das Blut wird durch die Hemmung verdünnt und weniger gerinnungsanfällig. Edoxaban wurde im Juni 2015 die EU-Zulassung erteilt für die Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, einem Alter von ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, einem vorhergehenden Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) sowie für die Behandlung von Tiefvenenthrombose (TVT), Lungenembolie (LE) und die Prävention wiederkehrender TVT und LE bei Erwachsenen [1]. Edoxaban wird derzeit in Großbritannien, Deutschland, Niederlande, Irland, Schweiz, USA und Japan vermarktet. In weiteren Ländern läuft derzeit die Prüfung durch Zulassungs- bzw. Erstattungsbehörden.

Über Daiichi Sankyo

Daiichi Sankyo entwickelt und vermarktet innovative Arzneimittel für Patienten in Industriestaaten sowie in aufstrebenden Ländern. Im Fokus stehen hier Medikamente für bislang unzureichend behandelte Krankheitsbilder. Unsere starke und vielversprechende Entwicklungspipeline ist das Ergebnis einer über einhundertjährigen Forschungsgeschichte und einer Leidenschaft für Innovation. 17.000 Mitarbeiter in über 20 Ländern tragen dazu bei, dass Daiichi Sankyo Patienten wirksame Therapien anbieten kann. Neben einem starken Portfolio von Arzneimitteln gegen Hypertonie, Hyperlipidämie, bakterielle Infektionen und thrombotische Erkrankungen entwickelt Daiichi Sankyo auch neue Therapien für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen, für die Schmerzbehandlung sowie für die Onkologie und hier zudem biologische Wirkstoffe.

Weitere Informationen finden Sie unter: www.daiichisankyo.com bzw. www.daiichi-sankyo.at

Literatur:

1. Fachinformation Lixiana®, Stand Oktober 2015

Weitere Information:

Eric Rymarz

Manager Public Affairs & PRA

Daiichi Sankyo Austria GmbH

Tel. 01 48586420

E-mail: eric.rymarz@daiichi-sankyo.at

Azilect® und Rasagilin ratiopharm® – Original und Generikum aus dem Hause Teva-ratiopharm

Das bekannte Anti-Parkinson-Mittel Azilect® ist zurück in der Teva-Familie und wird seit 1. Jänner 2016 von der österreichischen Niederlassung Teva-ratiopharm vertrieben. Ab 1. Mai 2016 bietet Teva-ratiopharm auch das zum Original idente Generikum Rasagilin ratiopharm®.

Azilect® und Rasagilin ratiopharm® werden beide vom Originalanbieter (Teva B.V.) hergestellt und haben somit idente Tabletten, das idente Wirkstoffsalz (Rasagilin als Mesilat) sowie die identen Hilfsstoffe. Dies ermöglicht vor allem eine einfache und unkomplizierte Umstellung.

Azilect® und Rasagilin ratiopharm® sind zugelassen zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei End-of-dose-Fluktuationen. Einen Unterschied gibt es jedoch in der Erstattung: Während Azilect® aktuell in der Gelben



Box (RE2)* gelistet ist, kann Rasagilin ratiopharm® ab 1. Mai 2016 frei aus der Grünen Box verschrieben werden.

Rasagilin zeichnet sich insbesondere aus durch eine signifikante Reduktion des Morning-OFF sowie deutlich weniger OFF-Phasen im Tagesverlauf [1]. Jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin (als Mesilat), als Dosierung wird 1 Tablette 1× täglich empfohlen. Die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten möglich. Sowohl Azilect®- als auch Rasagilin ratiopharm®-Tabletten sind lakto-

sefrei und können bei Bedarf gemörsert und suspendiert werden.

Literatur:

1. Reichmann H et al. Efficacy and tolerability of rasagiline in daily clinical use – a post marketing observational study in patients with Parkinson's disease focusing on non-motor symptoms and QoL. Basal Ganglia 2015; 5: 101–6.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs
GmbH
A-1140 Wien,
Albert Schweitzer Gasse 3

*Bei M. Parkinson als Zusatztherapie zu Levodopa, wenn Entacapon nicht vertragen wird oder als Alternative zu Entacapon, wenn trotz eines Dosissplittings von Levodopa Wirkungsfluktuationen auftreten.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 55

Azilect 1 mg Tabletten Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin (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 Rasagilin und der Einleitung einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin liegen. Rasagilin 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: Blisterpackungen: Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen 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.

Rasagilin ratiopharm 1 mg Tabletten Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin (als Mesilat). Anwendungsgebiete: Rasagilin ratiopharm 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 Rasagilin und der Einleitung einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin liegen. Rasagilin 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: Blisterpackungen: Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zu 7, 10, 28, 30, 100 oder 112 Tabletten. Perforierte Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 × 1, 30 × 1 und 100 × 1 Tabletten zur Abgabe von Einzeldosen. 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 B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 09/2015.

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.

Rivaroxaban (Xarelto®): NOAK: Patientenfaktoren bei der Auswahl berücksichtigen [1]

Aus XANTUS [2] und RELIEF [3] geht hervor, dass im klinischen Alltag keine neuen Sicherheitssignale auftreten, wenn Patienten das NOAK Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern erhalten.

Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien (NOAK) sollen den ESC-Leitlinien [1] zufolge bevorzugt zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern gewählt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Doch wie verhalten sich NOAK im klinischen Alltag? **OA Dr. Martin Sojer**, Universitätsklinik für Neurologie, MU Innsbruck, erläutert bei einem ÖGN-Symposium*) in Innsbruck am Beispiel des NOAK Rivaroxaban, dass für dieses NOAK unter klinischen Alltagsbedingungen [2, 3] in der Indikation Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind.

Rivaroxaban im klinischen Alltag [2, 3]

In der voll publizierten nicht-interventionellen XANTUS-Studie [2] erhielten 6.784 Patienten mit einem mittleren CHADS₂-Score von 2,0 Punkten (CHA₂DS₂-VASc-Score 3,4 Punkte) zu Studienbeginn ein Jahr lang Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Primäre/sekundäre Endpunkte waren unter anderem schwerwiegende Blutungskomplikationen, Todesfälle oder Schlaganfälle/systemische Embolien. Die Patienten wurden ein Jahr lang oder im Fall einer vorzeitigen Beendigung der Behandlung bis zu 30 Tage nach der Einnahme beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass 96,1 % der Patienten unter Rivaroxaban ereignisfrei im Sinne von Schlaganfall, systemischer Embolie, schwerwiegenden Blutungen und Todesfällen blieben.

*) Quelle: Satellitensymposium Bayer Austria GmbH, 18.03.2016, ÖGN-Jahrestagung, Innsbruck

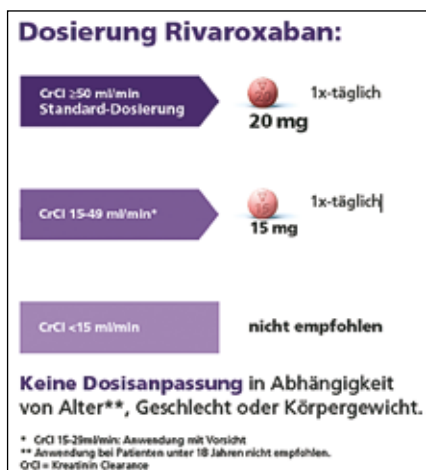


Abbildung 1: Dosierung Rivaroxaban

ben. Die Ereignisrate für Schlaganfälle/systemische Embolie betrug 0,8 pro 100 Patientenjahre und die Rate schwerer Blutungen 2,1 pro 100 Patientenjahre, davon 0,7 kritische Organblutungen pro 100 Patientenjahre. Die schweren Blutungen konnten zumeist konservativ behandelt werden. In der für Rivaroxaban in dieser Indikation zulassungsrelevanten Studie ROCKET AF [4] hatte die Ereignisrate für schwere Blutungen 3,6 pro 100 Patientenjahre betragen, wobei Rivaroxaban hinsichtlich des primären Wirksamkeitseindpunktes dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin nicht unterlegen war.**)

In der retrospektiven Analyse [3] einer deutschen Datenbank von Patienten (IMS Disease Analyzer) mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern erhielten Patienten im niedergelassenen Bereich Rivaroxaban oder VKA zur Schlaganfallprophylaxe (Propensity Score-matched survival Analyse). Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt dieser RELIEF-Studie [3] umfasste ischämischen Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt, intrazerebrale Blutung und andere nicht-traumatische intrakranielle Blutungen inklusive subduraler Blutungen. Auch aus RELIEF geht der positive Effekt von Rivaroxaban bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern im klinischen Alltag hervor: Die Inzidenz

**) Vergleichbare Rate schwerer und nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) unter Rivaroxaban vs. VKA. Vergleichbare Rate schwerer Blutungen unter Rivaroxaban vs. VKA.

pro 100 Patientenjahre im kombinierten primären Endpunkt betrug 1,97 % unter Rivaroxaban und 3,68 % unter VKA (HR 0,54; p = 0,0245), sodass nach XANTUS [2] auch in RELIEF [3] das positive Nutzen-/Risikoprofil von Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern unter Alltagsbedingungen bestätigt werden konnte.

Nierenfunktion, Alter, Gewicht

Innerhalb der Substanzklasse der NOAK gebe es keine Empfehlungen für eine bestimmte Substanz, erinnert **Prof. Dr. Martin Grond**, Chefarzt der Klinik für Neurologie am Kreisklinikum Siegen, ebenfalls beim ÖGN-Symposium*) in Innsbruck. Allerdings seien gemäß ESC-Leitlinien [1] Patientenfaktoren bei der Substanzwahl zu berücksichtigen, „etwa Nierenfunktion, Lebensalter und Körpergewicht“. So könne beispielsweise Rivaroxaban unabhängig von Lebensalter und Körpergewicht verabreicht werden, lediglich bei eingeschränkter Nierenfunktion seien Dosisanpassungen***) erforderlich (siehe auch Abbildung 1).

Literatur:

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.
2. Camm AJ, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016; 37: 1145–53.
3. Coleman CI et al. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation -- The RELIEF study. Int J Cardiol 2016; 203: 882–4.
4. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.

Weitere Informationen:

Bayer Austria Gesellschaft m.b.H.
A-1160 Wien, Herbststraße 6-10
Tel. 01-711 46-0
www.bayer.at

*** Dosierung von Rivaroxaban (Xarelto®) zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern laut Fachinformation: Standarddosierung 20 mg einmal täglich bei Kreatinin-clearance ≥ 50 ml/min, Dosierung 15 mg einmal täglich bei Kreatinin-clearance von 49 bis 30 ml/min, Dosierung 15 mg einmal täglich mit Vorsicht bei Kreatinin-clearance von 29 bis 15 ml/min. Nicht empfohlen bei Kreatinin-clearance < 15 ml/min.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 57

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

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

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdoodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat).

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01 **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Besondere Patientengruppen: Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg / 20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktions Einschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; 15 mg / 20 mg zusätzlich: bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; da keine Daten vorliegen. **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedon behandelt werden; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombozytose oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden – bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosisempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose.

Nebenwirkungen: **Häufig:** Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung, **Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar):** Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung), Thrombozytopenie. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/ Apotheekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information: 10 mg:** Mai 2015 15, 20 mg: Juli 2015 Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460

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 Gröbmung,
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.

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage:
www.kup.at/
JNeuroNeurochirPsychiatr



■ ■ Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

18.-19. November 2016
Schloss Wilhelminenberg Wien

JAHRESTAGUNG 2016

Kardiovaskuläre Risiken

VERANSTALTER

Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)
www.hochdruckliga.at

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

PD DDr. Thomas Weiss, Dr. Miklos Rohla, PD OA Dr. Thomas Weber

TAGUNGsort

Hotel Schloss Wilhelminenberg, 1160 Wien

ORGANISATION | FACHAUSSTELLUNG | INSERTION | SPONSORING

Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft - MAW
maw@media.co.at, www.media.co.at

TEILNEHMERANMELDUNG

<https://registration.maw.co.at/hypertens16>



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: 527-532. 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 59