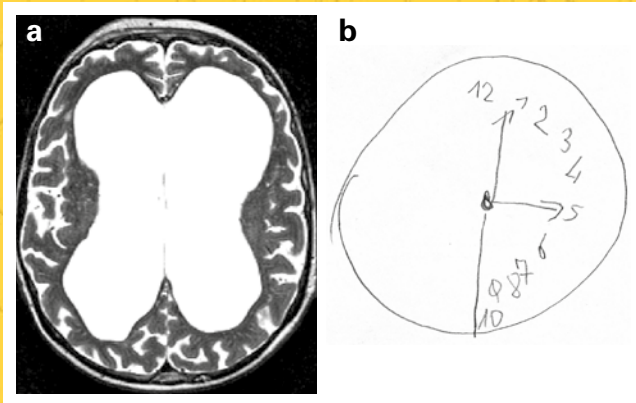


Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



**THEMENSCHWERPUNKT
„NEUROLOGISCHE REHABILITATION“**

**Kognitive Rehabilitation bei neurologischen
Erkrankungen: Was ist anders?**

Th. Benke

**Funktionelle elektrische Stimulation bei Schwäche
der Vorfußhebung**

M. M. Pinter

NEUROCHIRURGIE

**Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen:
Behandlungsoptionen und derzeitige Studienlage**

A. Gruber, E. Knosp

PSYCHIATRIE

**Alkoholkrankheit – bewährte und neue
Behandlungsmöglichkeiten**

O. Scheibenbogen, R. Mader, M. Musalek

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News

www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Member of the



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

HIGH FIVE!

5

JAHRE GILENYA®

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

GILENYA® ...
154.000 behandelte Patienten weltweit³

GILENYA® ...
343.000 Patientenjahre³

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

 **GILENYA®**
(fingolimod) 0,5 mg 

 **NOVARTIS**

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

Referenzen:

1. Erstattungskodex Oktober 2011. 2. Kappos L et al. NEJM 2010; 362:387-401. 3. Novartis Data on file, Stand 31. Mai 2016. 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. Cohen JA et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87:468-475

Editorial L. Spatt	75
THEMENSCHWERPUNKT „NEUROLOGISCHE REHABILITATION“	
Kognitive Rehabilitation bei neurologischen Erkrankungen: Was ist anders? Th. Benke	77
Funktionelle elektrische Stimulation bei Schwäche der Vorfußhebung M. M. Pinter	84
NEUROCHIRURGIE	
Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen: Behandlungsoptionen und derzeitige Studienlage A. Gruber, E. Knosp	90
PSYCHIATRIE	
Alkoholkrankheit – bewährte und neue Behandlungsmöglichkeiten O. Scheibenbogen, R. Mader, M. Musalek	102
RUBRIKEN	
News-Screen Neurologie	110
News-Screen Psychiatrie	112
Aktuelles	114
Für Sie gelesen	116
Pharma-News	118
Titelbild: Dysexekutives Syndrom durch Hydrozephalus. 3a: Ventrikelerweiterung im MRT. 3b: Uhrentest. Störung von Planung und Handlungsmonitoring. Aus Th. Benke, Kognitive Rehabilitation bei neurologischen Erkrankungen: Was ist anders?, Abb. 3, Seite 78. Hintergrundbild: Generalisierte Spike-Wave-Muster bei einem Patienten mit genetisch generalisierter Epilepsie. Zur Verfügung gestellt von Ao. Univ.-Prof. Dr. Fritz Zimprich.	

Impressum

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

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

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

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

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

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis zu 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandspesen), 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.

Bei schubförmig remittierender MS bei erwachsenen Patienten

AUSGERICHTET AUF IHRE ZIELE

Vertrauen trifft auf Stärke

1 Tecfidera® wird 1 JAHR*...

... und schon so gefragt

Weltweit bereits über **250.000 Patientenjahre**¹

... und schon so bekannt

Weltweit bereits über **200.000 mit Tecfidera® behandelte Patienten**.¹

... und schon so erfahren

Für Tecfidera® liegen **Daten über 6 Jahre** vor.^{2,3,4}

... und schon so bewährt

Die aktuellen Ergebnisse der Extensionsstudie ENDORSE belegen für Tecfidera® eine überzeugende Wirksamkeit** und ein gutes Nutzen-Risiko-Profil*** auch bei langfristiger Anwendung über 6 Jahre.^{2,3,4}

¹ Biogen, Data on file | ² 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 | 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. Poster P543,ECTRIMS 2015 | 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 ENDORSE. Poster P566,ECTRIMS 2015 | ⁵ Aktuelle Tecfidera Fachinformation

* In Österreich wird Tecfidera® seit August 2015 erstattet.

** 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 x 10⁹/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.

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.

Editorial

Liebe Kollegin! Lieber Kollege!

Trotz der zahlreichen Fortschritte in der Akutneurologie bleiben viele Patienten nach akuten Hirnerkrankungen anhaltend in ihren Funktionen und Aktivitäten und somit letztlich ihrer Teilhabefähigkeit beeinträchtigt. Die *restitutio ad integrum* bleibt in vielen Fällen angestrebtes, aber unerreichtes Ziel.

Auch viele chronische neurologische Erkrankungen können zwar deutlich besser als noch vor wenigen Jahren symptomatisch behandelt werden, die große Hoffnung, durch krankheitsmodifizierende Medikamente den Krankheitsverlauf z. B. bei M. Parkinson markant zu beeinflussen, hat sich jedoch bislang nicht erfüllt.

Glücklicherweise ist aber der Mensch bzw. mehr spezifisch sein Nervensystem in hohem Ausmaß lernfähig. Und genau diese Lernfähigkeit – auf neuronaler Ebene auch Plastizität genannt – ist es, die im Zentrum des Ansatzes der Rehabilitationsmedizin steht. Längst ist klar geworden, dass diese nicht einem Kurgedanken der Schonung oder passiver Therapieangebote nachhängen darf, sondern dass die Anleitung zum Wiedererlernen im Zentrum von Rehabilitationsbemühungen steht.

Während Störungen der Motorik auch schon im Akutstadium im Allgemeinen gut erfasst und auch in ihrer kausalen Wirkung auf die Behinderung des Patienten verstanden werden, werden Störungen kognitiver Fähigkeiten, wie der Sprache, des Gedächtnisses und der Wahrnehmung, aber auch des Verhaltens, wie zum Beispiel der Affektsteuerung und der Impulskontrolle, oft nicht in ihrem vollen Ausmaß erkannt oder aber zumindest in ihrer Wirkung auf das funktionelle Outcome des Patienten unterschätzt. **Prof. Thomas Benke** erläutert in seiner Übersichtsdarstellung, warum dies so ist und beschreibt teils auch an Hand illustrativer Fallbeispiele Besonderheiten der Rehabilitation kognitiver Defizite. Mehr noch als in anderen Bereichen der Neurorehabilitation muss eine sinnvolle neurokognitive Rehabilitation individualisiert *ad personam* erfolgen – im Sinne einer individualisierten Therapie auf Basis einer spezifischen Diagnostik bezüglich gestörter und erhaltener kognitiver Fähigkeiten und auch der Lebenssituation des Patienten.

Die funktionelle Elektrostimulation (FES) ist die elektrische Stimulation von peripheren Nerven zum Zweck, gelähmte Extremitätenmuskeln im Rahmen von funktionellen Bewegungen, wie z. B. dem Gehen, zur Kontraktion zu bringen. Der Einsatz der FES ist von zwei verschiedenen Hoffnungen geleitet: Auf der einen



Univ.-Doz. Dr. Josef Spatt

Seite wird sie im Sinne einer „elektrischen Orthese“ verwendet, also eines Hilfsmittel, um Bewegungsabläufe zu ermöglichen bzw. von ihrer Qualität zu verbessern. Auf der anderen Seite erhofft man sich auch einen längerfristigen Effekt auf das ZNS, sodass also durch Verwendung der FES die Funktion auch ohne Stimulation in weiterer Folge verbessert werden kann. Fr. **Prof. Michaela Pinter** beschreibt die FES an Hand der am häufigsten im Einsatz befindlichen und best-etablierten FES für die Vorfußhebung und geht vor allem auch auf die inzwischen gute Evidenzlage zum Einsatz des Verfahrens ein. Neben der Anwendung von extern mittels Klebeelektroden bzw. Manschetten angebrachter Stimulation beschreibt sie auch die Möglichkeit der FES mittels implantierbarer Elektroden.

Die von Fr. Pinter und Hr. Benke vorgestellten Ansätze stehen stellvertretend für die zahlreichen, teilweise hochspezialisierten Arbeits- und Forschungsbereiche im Bereich der Neurorehabilitation. Nur eine profunde Kenntnis neurologischer Zusammenhänge, wie sie Neurologinnen und Neurologen aufweisen, ermöglicht es, alle wesentlichen Aspekte im Alltag der Rehabilitation zum Wohle der Patientinnen und Patienten zusammenzuführen. Daraus ergibt sich auch, dass die Neurorehabilitation integraler Bestandteil der Neurologie ist und bleiben muss.

Ich wünsche Ihnen eine gewinnbringende Lektüre!

Mit kollegialen Grüßen

Univ.-Doz. Dr. Josef Spatt

Ärztlicher Leiter Neurologisches und Neuropsychologisches
Rehabilitationszentrum Rosenhügel, Wien

Gast-Editor Themenschwerpunkt „Neurorehabilitation“

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

ERWEITERTE DIMENSIONEN* IN DER INTERFERONTHERAPIE **PLEGRIDY WIRD 1 JAHR!****

**1 Jahr
PLEGRIDY®**

IFN 2.0

***Das erste pegylierte Interferon für die MS-Therapie alle 2 Wochen s.c.^{1,2,3}**

- **Signifikante Wirksamkeit vs. Placebo nach dem 1. Therapiejahr**
 - 36 % Reduktion der jährlichen Schubrate^{2,3}
 - 54 % Reduktion der Behinderungsprogression^{3,4,***}
(bestätigt nach 24 Wochen, post hoc-Analyse)
 - 86 % Reduktion der Gd+-Läsionen^{3,5}
- **Anhaltende Wirksamkeit über 4 Jahre⁶**
- **Etabliertes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil über 5 Jahre^{2,7}**

In der gelben Box (RE1)

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

** Zulassung: 1. August 2015

*** 38 % Reduktion der Behinderungsprogression (bestätigt nach 12 Wochen)^{2,3}

1. Kieseier BC, Calabresi PA. CNS Drugs. 2012; 26(3): 205–214

2. Calabresi PA et al. Lancet Neurol. 2014; 13(7): 657–665

3. PLEGRIDY® Fachinformation, Stand Oktober 2015

4. Newsome SD et al. Annual Meeting CMSC 2014, DX57

5. Calabresi PA et al. Lancet Neurol. 2014; 13(7): 657–665; supplementary webappendix

6. Fiore D et al. AAN 2016, Poster P4010

7. Cui et al AAN 2016, P5.403

 **Biogen.**

Biogen Austria GmbH

Stella-Klein-Löw-Weg 15/3, 1020 Wien

T +43 (0)1/484 46 13, F +43 (0)1/484 46 13-11

Kognitive Rehabilitation bei neurologischen Erkrankungen: Was ist anders?

Th. Benke

Kurzfassung: Kognitive Defizite sind Begleitsymptome vieler neurologischer Erkrankungen, die in der Routineversorgung häufig nicht hinreichend erkannt und behandelt werden. Der vorliegende Überblick befasst sich mit einigen Konzepten und Besonderheiten der kognitiven Rehabilitation. Wichtige Merkmale sind die genaue Störungserfassung und eine Intervention, die sich an das individuelle Defizit und die kognitiven Gegebenheiten des Patienten anpasst. Die Therapie besteht meist in einer auf Kompensation ausgerichteten Übungsbehandlung und zielt darauf ab, kognitive Alltagserfordernisse bewältigen zu können. Zur Behandlung stehen zahlreiche empirisch erprobte Therapieverfahren zur Verfügung. Für die praktische Anwendung wurden in wich-

tigen Bereichen Guidelines entwickelt. Die Umsetzung erfolgt in multidisziplinärer Zusammenarbeit. Die kognitive Rehabilitation hat sich zu einem wichtigen Zweig der modernen Neurorehabilitation entwickelt.

Schlüsselwörter: Kognitive Defizite, kognitive Rehabilitation

Abstract: What is unique cognitive rehabilitation? Though frequent sequels of neurological disorders, cognitive deficits are rarely diagnosed and treated adequately in routine patient care. This paper highlights some concepts and characteristics of cognitive rehabilitation. Important features are the detailed as-

essment of cognitive impairment and interventions that are tailored to the patient's mental and premorbid condition. Cognitive treatment mostly uses compensatory training and aims to handle everyday cognitive requirements. Many empirically guided treatment options have been developed and guidelines have been published for practical applications. Cognitive rehabilitation is based on multidisciplinary cooperation. Due to its recent developments, this area has evolved as an important branch of modern neurorehabilitation. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (3): 77–83.**

Key words: cognitive deficits, cognitive rehabilitation

■ Einleitung

Patienten mit Hemiparese, Ataxie, Gang- oder Schluckstörung durchlaufen ein etabliertes, gut verfügbares Curriculum der neurologischen Rehabilitation. Weniger klar ist, wie und wo Patienten rehabilitiert werden, die an kognitiven Störungen leiden. Kommunikation und soziale Interaktion, Lernen und Erinnern, Lesen, Schreiben und Rechnen, Planen, die Bedienung von Maschinen und elektronischen Geräten sind in einer hochentwickelten Gesellschaft unverzichtbare kognitive Leistungen. Da neuropsychologische Defizite häufig vorkommen und schwerwiegende Behinderungen darstellen, stellt sich die Frage, wie man diese Störungen erkennt und behandelt. Was sind die aktuellen Konzepte der kognitiven Rehabilitation? Welche Interventionen und Wirkungsnachweise gibt es? In welchem Setting gelingt eine Rehabilitation? Die Befassung mit den kognitiven Leistungen und Defiziten des Gehirns hat historische Wurzeln; daraus hat sich für die Rehabilitation neurokognitiver Defizite (NKD) ein eigener Arbeitsbereich entwickelt, der sich in manchen Aspekten von der allgemeinen Neurorehabilitation unterscheidet.

■ Fallbeispiel

Ein 56-jähriger Patient (AHS-Lehrer für Englisch, Deutsch, Geschichte) erlitt eine akut auftretende Sprachstörung; Ursache war eine spontane, subtotale Dissektion der ACI mit kortiko-subkortikaler Ischämie im ventrolateralen präfrontalen Kortex links (Abb. 1). Anfangs fluktuierende Symptomatik (Wortfindungs- und Benennstörung); nach 48 Stunden Symptomprogredienz mit Herdblick, armbetonter rechtsseitiger Hemiparese und komplettem Verlust expressiver Sprachleistungen bei erhaltenem Sprachverständnis für einfache Aufforderungen.

Diagnose einer schweren Sprechapraxie (Spontansprache unflüssig; stark verlangsamte, angestrenzte Sprachproduktion mit zahlreichen Lautbildungsfehlern und literalen Paraphasien; ständiges sprachliches Suchverhalten mit Selbstkorrekturen; Wortanfänge und Konsonantenverbindungen dabei besonders schwierig, oft nur mit Anlauthilfen möglich; auch Nachsprechen nur auf Lautebene möglich). Neben der Sprach- und Sprechantriebsstörung bestanden auch linguistische Defizite (Störung von Benennen, Sprachverständnis auf Satzebene), sowie eine orofaziale Apraxie. Schreiben und Lesesinnverständnis waren gut erhalten. Die motorischen Defizite besserten sich rasch mit Physiotherapie. Unter intensivem logopädischem Training über Monate (2–4 Stunden pro Woche) langsame, aber weitgehende Rückbildung der kombinierten Sprachstörung. Nach einem Jahr war die Sprache immer noch stockend, verlangsamt, silbisch-skandierend und fehlerhaft, der Patient konnte aber im Alltag wieder hinreichend kommunizieren. Eine Berufsfähigkeit war allerdings nicht mehr gegeben.

Sprachstörungen wie die Aphasie oder Sprechapraxie verursachen erhebliche Einschränkungen in Bezug auf die Kommunikation und damit auf die Teilhabe an privaten und beruflichen

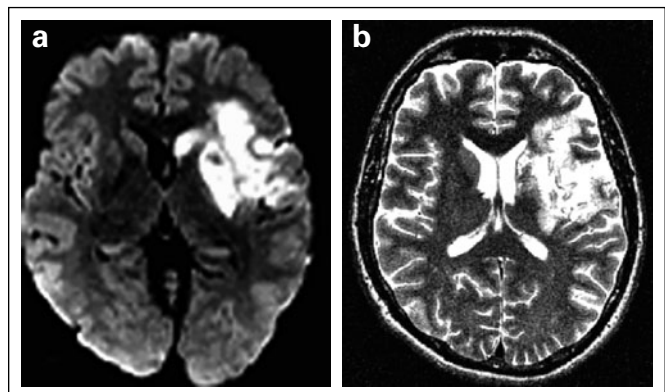


Abbildung 1: Patient mit Sprechapraxie und Aphasie.

1a: MRT-Befund (Akutphase, Diffusionsgewichtung) mit kortiko-subkortikaler Ischämie präfrontal links

1b: T2-Bild (Tag 25), Läsion im und um das Broca-Areal

Eingelangt am 31.12.2015, angenommen am 08.01.2016, Pre-Publishing Online am 26.02.2016

Aus der Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Thomas Benke, Klinik für Neurologie, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, E-mail: thomas.benke@i-med.ac.at

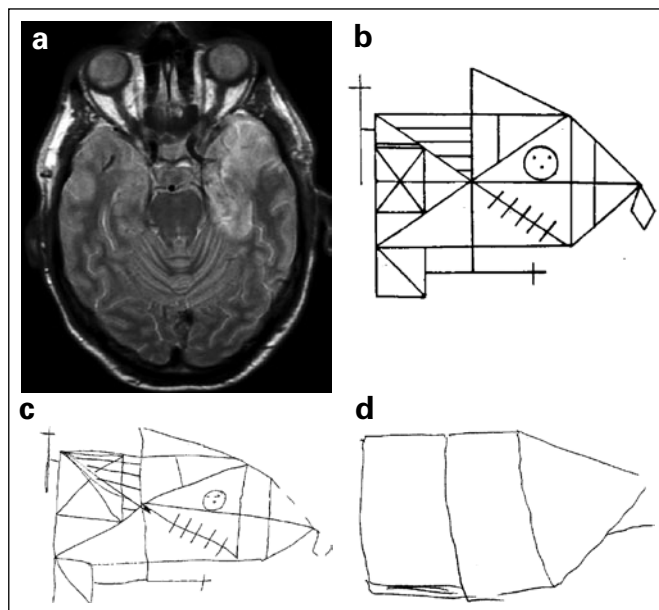


Abbildung 2: Herpes simplex-Enzephalitis mit amnestischem Syndrom
2a: Im MRT HSE-typische Signalalteration im mesialen (Hippokampusformation) und anterioren Temporallappen (links > rechts). Neuropsychologischer Befund.
2b: Vorlage (komplexe Figur, Rey 1941)
2c: Kopie der Figur
2d: Bei Spontanwiedergabe aus dem Gedächtnis nach 20 min ausgeprägte figurale Gedächtnisstörung

Lebenssituationen. In einer großen populationsbasierten Nachfolgestudie (n = 66.193) wurden Aphasien von Patienten als ein Handicap gewertet, das die Lebensqualität auf lange Sicht negativer beeinträchtigt als eine Demenz, eine psychiatrische, internistische oder Karzinomkrankung [1]. NKD sind häufige und vielgestaltige Begleiter von neurologischen Erkrankungen. Obwohl ein NKD weitreichende negative Folgen für die Selbstständigkeit und Lebensqualität eines Patienten hat, wird es im Routinebetrieb oft nicht fachgerecht diagnostiziert und behandelt. Das hat mehrere Ursachen. Die Diagnose einer kognitiven Leistungsstörung hat z. B. beim Schlaganfall meist keine ‚vitale‘, akutmedizinische Priorität; dadurch entsteht die ‚Awareness‘ für das NKD oft erst in der Postakutphase, bei der Rückkehr in den Alltag oder beim Wiedereinstieg in die Arbeit. Treten kognitive Defizite isoliert auf, sind sie leichter zu übersehen als in Kombination mit anderen fokalneurologischen Ausfällen.

Gründe für die eingeschränkte Erfahrung vieler Neurologen mit NKD sind die mangelnde Ausbildung im Fachbereich kogniti-

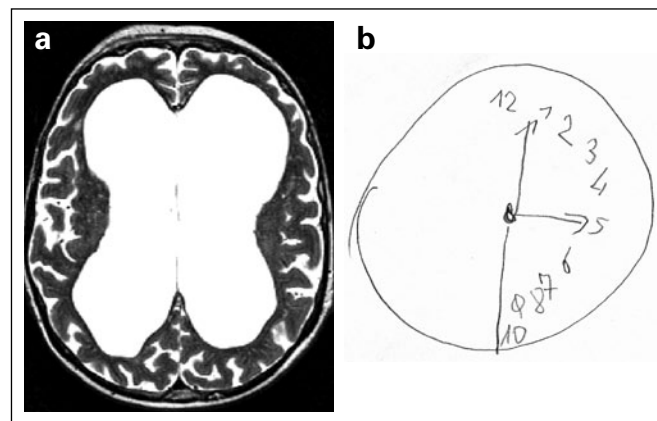


Abbildung 3: Dysexekutives Syndrom durch Hydrocephalus
3a: Ventrikelerweiterung im MRT
3b: Uhrentest. Störung von Planung und Handlungsmonitoring

ve und Verhaltensneurologie. Auch bestehen Strukturprobleme: In vielen Institutionen, die Neurorehabilitation anbieten, fehlt Fachwissen und Ausstattung zur Behandlung kognitiver Störungen. An Österreichs neurologischen Abteilungen besteht ein Mangel an Neuropsychologen und im ambulanten Therapiebereich ist diese Berufsgruppe noch immer zu wenig etabliert, um flächendeckend Aufgaben in der Diagnose und Therapie kognitiver Defizite übernehmen zu können. Schließlich unterscheidet sich die kognitive Rehabilitation in manchen Konzepten wesentlich von der allgemeinen Neurorehabilitation. Der vorliegende Artikel befasst sich daher mit einigen wichtigen Grundlagen und Merkmalen der kognitiven Rehabilitation.

■ Kognitive Defizite: allein oder in Kombination

Erworbene NKD begleiten viele zerebrale Erkrankungen (Tab. 1). Ihre Prävalenz ist hoch: Akutphase beim Schlaganfall: Aphasien 25–40 %, Neglekt 20–45 % [2], Gedächtnisstörungen 6–50 % [3]; NKD bei Multipler Sklerose 20–60 % [4]; Gedächtnisstörung bei Temporallappenepilepsie 20–50 % [5], ebenso ihre klinische Relevanz: NKD sind mit längeren stationären Aufenthalten [6], schlechterer Rückbildung und Alltagsfähigkeit [7, 8], erhöhter Mortalität und Caregiver-Belastung, sowie mit häufigeren Komplikationen assoziiert (z. B. Post-Stroke Depression [9, 10]). Vor allem kombinierte NKD haben oft schwere und chronische Behinderungen zur Folge (z. B. Aphasie assoziiert mit Extremitätenapraxie beim ACM-Infarkt links; Neglekt, Lese- und Rechenstörung bei parietalen

Tabelle 1: Häufige kognitive Defizite bei neurologischen Erkrankungen

Störung	Klinische Symptomatik	Neurologische Ursache
Sprache	Aphasie, Dysarthrie, Lese-, Schreibstörung	z. B. Ischämie (ACM), Hämatom, Trauma, Tumor, Temporallappenepilepsie
Exekutive Funktionen	Störung von Planen, Problemlöseverhalten, Flexibilität, Handlungskontrolle	z. B. Trauma, Ischämie (ACM, ACA; Thalamusinfarkt), Hämatom in den Basalganglien, Multiple Sklerose, Hydrocephalus
Aufmerksamkeit	Vigilanz, Konzentration, Daueraufmerksamkeit	z. B. Ischämie (ACP, ACM, ACA), Multiple Sklerose, Meningitis, Strahlenezephalopathie
„Werkzeug“-Funktionen	Gesichtsfeldausfall, gestörte Raumverarbeitung, Objektgebrauch, Rechnen, topographische Orientierung	z. B. ACM-Infarkt, Trauma, Hydrocephalus, Meningeom, neurochirurgischer Eingriff
Amnestisches Syndrom	Lernen und Erinnern neuer Information; zeitliche, örtliche und situative Orientiertheit	z. B. Ischämie (ACP), Subarachnoidalblutung (SAB aus ACoA-Aneurysma), Hypoxie, Tumor, Enzephalitis, Vitamin-B1-Mangel, Temporallappenepilepsie

Läsionen; Aufmerksamkeitsstörung, Verlangsamung, Abulie und Planungsdefizit nach Trauma oder bei Erkrankungen der weißen Substanz; Gedächtnisstörung und dysexekutives Syndrom beim Wernicke-Korsakoff-Syndrom oder Thalamusinfarkt; Aufmerksamkeitsstörung, dysexekutive Antriebs- und Gedächtnisstörung bei der hypoxischen Enzephalopathie). Gerade die Kombination mit defekten exekutiven Leistungen (Flexibilität, situative Anpassung, Aktions- und Verhaltenskontrolle, Planungsfähigkeit, Hemmung und Interferenzabwehr) ist für den Patienten besonders behindernd und stellt immer eine Erschwernis der kognitiven Therapie dar. Auch die häufige Koppelung des NKD mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten (z. B. Depression und Apathie, Motivationsstörung, Irritierbarkeit, Enthemmung und Störung der Impulskontrolle, Zwang, Verlust sozialer Fähigkeiten [11]) oder einer Anosognosie (eingeschränkte Krankheitseinsicht) erschwert die Alltagsbewältigung und die kognitive Intervention.

■ Grundzüge der kognitiven Rehabilitation

Ziel einer kognitiven Therapie ist es, kognitive Störungen und die daraus resultierenden psychosozialen Beeinträchtigungen und Aktivitätseinschränkungen eines Patienten zu beseitigen oder zu verringern [12, 13]. Auch die Besserung begleitender emotionaler und motivationaler Defizite und die Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung (kognitive Anpassung) sind wichtige Behandlungsziele.

Zu den besonderen Anforderungen der kognitiven Rehabilitation zählt die multiprofessionelle Organisation. Im Behandlungsteam sind Neurologen, Neuropsychologen und Logopäden, Ergo-, ggf. Sozial-, Verhaltenstherapeuten mit Wissensschwerpunkt im Bereich Kognition und Verhalten vertreten, die im klinischen Konsens arbeiten. Die Therapieplanung erfolgt nach der neurologischen Abklärung (Ätiologie und Diagnose, Schweregrad, Bildgebung, Verlauf und Krankheitsphase) und der Erfassung des psychischen Befundes. Neben der Erkrankung und dem NKD werden auch Alter, Beruf, soziales Umfeld und persönliche Interessen des Patienten berücksichtigt. Eine wichtige Rolle bei der therapeutischen Zielsetzung und der Rehabilitationstechnik spielen individuelle prämorbid kognitive Fähigkeiten und Schwerpunkte, die durch Talente, Berufsausbildung und Spezialisierung bedingt sind. Der lebenslange Einsatz kognitiver Funktionen stellt eine kognitive Reserve her, die in einer zusätzlichen Anlage und im effizienteren Gebrauch von zerebralen Netzwerken besteht. Diese Reserve ermöglicht eine bessere Remission und Kompensation geschädigter neuraler Funktionen. Die biologische Grundlage der kognitiven Reaktivierung ist die Plastizität; darunter wird die Neugestaltung kognitiver Netzwerke verstanden, die durch geänderte Anforderungen bedingt ist [14, 15].

Kognitives Training fördert die Reorganisation der neuralen Strukturen. Es ist belegt, dass neurale Plastizität auch im chronischen Erkrankungsstadium besteht und unterstützt werden kann; daher sind viele NKD weit über die Subakutphase hinaus therapierbar [16]. Eine Reaktivierung durch direktes Training verlorener Funktionen ist meist nicht möglich, daher werden NKD meist kompensiert, d.h. durch Einsatz erhaltener Parallelfunktionen und das Lernen neuer Fertigkeiten und Strategien ersetzt [17].

Patienten mit guten intellektuellen Fähigkeiten und guter Krankheitseinsicht bzw. Selbsteinschätzung können Kompensationsstrategien oft alleine entwickeln, wogegen Patienten mit schweren kognitiven Störungen bei der Anwendung von Kompensationsstrategien häufig überfordert sind. Oft ist es sinnvoll, zusätzliche externe Hilfsmittel (Substitution, z. B. Notizbuch, technische oder optische Hilfen) einzusetzen. Ein wichtiges Konzept der kognitiven Therapie ist das fehlerfreie Lernen (Fehlervermeidung durch korrekatives positives Feedback während des Lernprozesses im Gegensatz zu „trial-and-error“-Lernverhalten; stufenweises Bewältigen von Aufgaben [18]). Kognitive Rehabilitationsmaßnahmen sollten bereits in der Akutphase beginnen [19] und sind häufig als Einzelfallbehandlung konzipiert. Zur Therapiefrequenz, -intensität und -dauer liegen für viele Behandlungsformen systematische Untersuchungen [20–24] und Empfehlungen von Fachgesellschaften vor (z. B. www.dgn.org).

■ Kognitive Rehabilitation: Welche Behandlung wann für welches Defizit?

Vorrangiges Ziel der kognitiven Therapie ist eine *ad personam* ausgerichtete und modellgeleitete Intervention. Wichtige Voraussetzungen dafür sind Erklärungsmodelle für die Funktionsweise kognitiver Leistungen, die genaue Identifikation des individuellen NKD und Erfahrung mit Behandlungsoptionen. Kognitives Üben muss für den Patienten, den Charakter und Schweregrad der Leistungsstörung entsprechend ausgewählt und angepasst werden.

Vor Behandlungsbeginn findet eine exakte Suche nach den Defizitzonen im kognitiven System statt. Dafür ist mehr als nur eine Screening- oder Syndromdiagnose (Aphasie, Neglekt, Amnesie, Alexie etc.) notwendig. Wie am Beispiel von Lesestörungen ersichtlich, unterscheiden sich Ausfälle in der Domäne ‚Lesen‘ wesentlich in Bezug auf ihr klinisches Erscheinungsbild und die zugrunde liegende Störung der kognitiven Architektur (Abb. 4, Tab. 2) [25]. Nur eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung einzelner am Lesen beteilig-

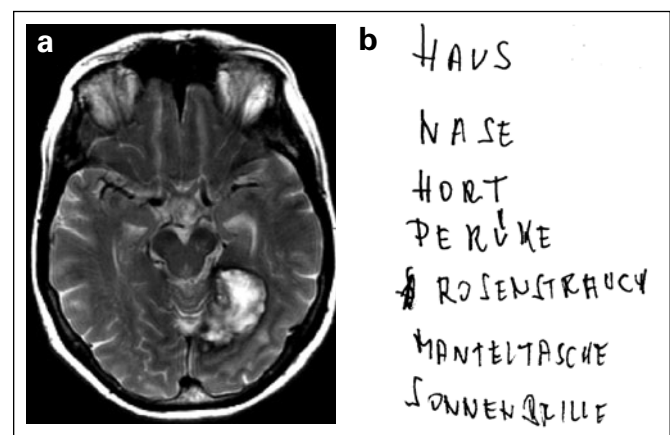


Abbildung 4: 66-jährige Patientin mit schwerer Lesestörung (reine Alexie, Alexie ohne Agraphie; Störung des lexikalischen Lesens und Fehlidentifikation einzelner Buchstaben)

4a: Im MRT spontane Blutung okzipito-temporal links

4b: Erhaltenes Schreiben nach Diktat. Pat. kann schreiben, Geschriebenes jedoch nicht flüssig lesen.

Der Therapieansatz bestand in einer aufbauenden buchstaben- und wortbasierten Übungsbehandlung zur Verbesserung der Lesegeschwindigkeit und zur Fehlervermeidung

Tabelle 2: Heterogenität erworbener Lesestörungen. Unterschiede bei klinischer Präsentation, Ursache und Therapieansatz

Lesestörung	Symptomatik	Ursache	Läsionsort	Therapieansätze
Hemianopische Dyslexie	Verlust des flüssigen Lesens	homonymer Gesichtsfeldausfall (links oder rechts); Störung der visuellen Exploration und der Lesesakkaden	Sehrinde, Strahlung	optokinetisches Training (z. B. horizontaler Lauf-text)
Neglekt-Dyslexie	Hemineglect nach links für ganze Wörter oder Wortanfang	Störung der visuell-räumlichen Analyse und Aufmerksamkeit	temporo-parietaler Übergang; Basalganglien, präfrontaler Kortex; meist rechts	Prismenadaptation Training der räumlichen Aufmerksamkeit
Reine Alexie	buchstabierendes Lesen; Wortlängeneffekt	Verlust der ganzheitlichen (lexikalischen) Worterfassung; Misidentifikation einzelner Buchstaben; Schreiben und Buchstabieren erhalten	ventraler okzipito-temporaler Kortex links; Splenium	taktil-kinästhetisches Training (Buchstaben) Buchstabenidentifikation Wortidentifikation lautes Übungslesen von Standardtext audio-visuelles Training semantisches und lexikalisches Kategorisieren und Entscheiden mit eingeschränkter Präsentationszeit wiederholte multimodale Präsentation und fehlerfreies Lernen
Tiefen-Dyslexie	Lesestörung für Nichtwörter, abstrakte und Funktionswörter; semantische Fehler („Pfirsich“ für „Marille“)	Blockierung zwischen orthographischer und lautlicher Wortform; gestörte semantische Verarbeitung	links fronto-temporo-parietal	multimodale und simultane Stimulation (Lesen, Schreiben, Bilder) semantische Hilfen
Oberflächen-Dyslexie	gestörtes Lesen von unregelmäßigen Wörtern (Lilie, Büro, Regie, Jeep), gutes Lesen von Nichtwörtern (Scholf, Zarn)	fehlendes Aktivieren der orthographischen Wortform	links temporal, parietal, okzipital	Training der lexikalisch-semantischen Route (Lesen, Bilder, Wortdefinition)
Phonologische Dyslexie	gestörtes Lesen von Nichtwörtern, gutes Lesen von regelmäßigen und unregelmäßigen Wörtern	Blockierung der Buchstaben-Laut-Korrespondenz	links fronto-parietal, Insel	Training der Graphem-Phonem-Korrespondenz Kontrastieren von Wortpaaren mit Homophonen

ter Funktionen stellt das aktuelle NKD genau dar und gibt verwertbare Hinweise auf eine störungsspezifische Intervention.

Neben erhaltenen Funktionen und spontan verwendeten Kompensationsmechanismen geben auch Fehler des Patienten bei kognitiven Aufgaben und im Alltag wichtige Hinweise auf den Charakter des NKD und für die Therapie. Lässt man z. B. Patienten nach Schlaganfall ein Frühstück zubereiten, so fallen unterschiedliche Fehler auf [26]: Objektsubstitution (z. B. Küchengerät wird an falscher Stelle oder atypisch verwendet), Auslassungen (z. B. Kaffee wird mit Finger statt mit Löffel umgerührt, Einschalten des Toasters vergessen, Kessel wird ohne Wasser aufgesetzt), Initiationsfehler (fehlendes Starten eines wichtigen Handlungsschrittes, z. B. kochendes Wasser auf Kaffee gießen), Genauigkeitsfehler (z. B. falsche Mengenbestimmung), Planungsfehler (z. B. simultanes Starten von zwei Handlungen: Kaffee kochen und Sandwichzubereitung), Sicherheitsverstöße (z. B. Brot wird mit Messer aus dem Toaster geholt) oder Perseverationen (z. B. Toast wird wiederholt mit Marmelade bestrichen). Ein Training mehrschrittiger Alltagshandlungen wird daher die Fehleranalyse heranziehen (z. B. Neurotraining, ergotherapeutisches Assessment), um wichtige kognitive Defizite zu identifizieren und dann versuchen, Fehler systematisch zu eliminieren (Training von Strategie, Planung, Aufmerksamkeit, Handlungsmonitoring).

Kognitive Rehabilitation zielt auf eine phasenkonforme Behandlung ab, die dem Krankheitsstadium, der kognitiven Kompetenz und dem Schweregrad der Störung angepasst ist. Für viele Defizite stehen verschiedene Therapieformen zur Auswahl, die sich in Bezug auf Schwerpunkt (siehe Tab. 3, Therapiekonzepte bei Aphasien: Leistungsaktivierung, Fehlervermeidung, störungsspezifisches Üben, funktionsorientierte und alltagsnahe Therapie) und Eignung unterscheiden [27].

■ Technologie und kognitives Defizit

Assistive Technologien werden für die kognitive Therapie immer häufiger entwickelt und angeboten. Dazu zählen die experimentellen Therapieansätze (z. B. nichtinvasive transkranielle Elektro- und Magnetstimulation [28]), computerbasierte Behandlungsmethoden, bei denen visuelle und auditive Stimuli im Rahmen von Trainingsaufgaben bearbeitet werden, sowie verschiedenste technische Anwendungen (Apps, Sicherheitseinrichtungen, Pager, Teletherapie mittels Internet, Neurofeedback, Virtual Reality etc.) (siehe Tab. 4) [29–36]. Elektronische Therapiehilfen ermöglichen Vielfalt und neue Ansätze, sind relativ kostengünstig im Vergleich zur Standard-Einzeltherapie, erfordern bei Selbstanwendung aber Umgang mit dem Medium Computer und Internet.

Tabelle 3: Stadien Anpassung der Aphasietherapie

Behandlungsphase	Therapieform	Konzept
Frühphase (Tag 1 bis Woche 4)	Verbesserung des Fehlermonitorings	Vermeiden von Sprachfehlern wie Automatismen, Stereotypen, Echolalie, Paraphasien Training des Turn-Taking zur Vermeidung von Logorrhö
	Aktivierungsbehandlung	Aktivierungshilfen, Deblockieren und multimodales Stimulieren zur Verbesserung gestörter Initiation und großer Sprachanstrengung
Postakutphase (Monat 2 bis 12)	Störungsspezifische und modellorientierte Therapie	Modellorientierte Restitution defekter sprachlicher Strukturen mit linguistischem Training (z. B. Inhalt, Grammatik, Sprachverständnis) Verbesserung von Sprachflüssigkeit und Wortabruf, Üben von Repair-Funktionen
Chronische Phase (> 12 Monate)	Funktionsorientierte Therapie	Verwendung wirklichkeitsnaher Bedingungen durch Rollenspiele und alltäglichen Kontext Training sprachlicher und nichtsprachlicher Kommunikation (z. B. PACE) Einschränkungsinduzierte Aphasietherapie (z. B. CILT) Gruppentraining zur Verbesserung der Kommunikation Musiktherapie (Aphasiechor)
	Schwerpunkt- (modalitäts-) orientierte Therapie	Training spezifischer Sprachdefizite (z. B. Lesen, Schreiben, Wortabruf)

Unabhängigkeit vom Therapeuten bedeutet außerdem, dass Hilfestellungen, Fehlerkorrekturen und Strategiehinweise nur eingeschränkt verfügbar sind. Der medizinische Nutzen dieser neuen Materialien ist breit gestreut und reicht von selbstinstruiertem kognitivem Allgemeintraining („Gehirnjogging“, wofür Beispiele auch zahlreich auf Internetplattformen wie YouTube etc. zu finden sind) ohne Evidenznachweis bis hin zu einigen in Studien erprobten elektronischen Trainingshilfen mit Alltagsrelevanz [37] und klar erkennbarem Therapieziel. Vor allem für Patienten mit körperlichen (sensomotorische Koordination, perzeptive Defizite, Parese) und kognitiven Begleitdefiziten (Aufmerksamkeits-, Sprach-, dysexekutive Störungen) sind technische Instrumente meist ungeeignet. Ob elektronische Therapiehilfen als Ergänzung für eine kognitive Intervention sinnvoll sind, lässt sich durch einen entsprechenden Qualitätsnachweis (theoriegeleitete Konzeption, Validität, Spezifität, Anwendbarkeit, Ergonomie) beantworten [38]. Wissenschaftliche Wirksamkeitsnachweise existieren nur für wenige derzeit gängige Verfahren.

■ Effektivität, Qualitätskontrolle und Guidelines

Auch für die kognitive Therapie ist der Nachweis ihrer Wirksamkeit unverzichtbar. Sowohl in Klinik als auch in der Forschung gibt es Unterschiede zum Effektivitätsnachweis der allgemeinen neurologischen Rehabilitation. Zu den pragmatischen Richtlinien einer qualitativ hochwertigen kognitiven Therapie gehören Alltagsbezug (Wirkungsnachweis für die Alltagsbewältigung), Transfer (auch Generalisierung; Lerneffekt in neuem Kontext, z. B. bei untrainierten Items, in anderer Domäne; Organisation des Gelernten etc.) und Nachhaltigkeit (Maintenance, Anhalten von Therapieeffekten über die reine Trainingsperiode hinaus). Dadurch wird sichergestellt, dass kognitives Üben nicht nur zu einer vorübergehenden, „In-vitro“-Verbesserung psychometrischer Testscores oder der globalen Kognition führt [39], sondern einen andauernden, alltagsrelevanten Effekt für den Patienten hat.

Der Therapieeffekt soll z. B. anhand von Skalen objektivierbar und dokumentierbar sein; Outcome-Skalen stellen in der kognitiven Rehabilitation jedoch häufig ein Problem dar. Grundsätzlich sind kognitive Teilhabe und kognitive Leistung im Alltag für individuelle Personen nur schwer direkt beurteilbar. Verglichen mit der Erfassung von Mobilität, Handfunktionen oder Selbstversorgung bilden gängige Outcome-Skalen (Barthel, FIM etc.) Änderungen bei kognitiven Funktionen nur eingeschränkt ab. Viele Skalen sind insensitiv (Boden-, Deckeneffekte), berücksichtigen den prämorbid kognitiven Status nicht oder sind irrelevant für ein spezifisches NKD. Bei der Sprachbehandlung hat sich eine Trennung in ein linguistisches (z. B. formaler Aphasietest) und funktionelles Outcome (Skalen für Kommunikationsfähigkeit und Alltagssprache) [40] als günstig erwiesen.

In der Praxis gelingt die kognitive Outcome-Beurteilung oft nur näherungsweise (Therapeuten- oder Angehörigenbeurteilung mittels Fragebogen), indirekt (formale neuropsychologische Beurteilung) oder mit subjektivem Einschlag (Fragen an den Patienten zu Alltagsfunktionen oder Lebensqualität). Methodisch gute Beurteilungsskalen (sensitiv, gute Interrater-Beurteilbarkeit, ökologisch, domänenspezifisch, trennscharf, klinisch relevant) sind für viele Bereiche (z. B. Therapie von Gedächtnis-, Raumverarbeitungs-, exekutiven Störungen) derzeit jedoch nicht verfügbar. Dies stellt für die praktische Arbeit, die Rehabilitationsforschung, aber auch den Kostenträger ein Problem dar.

Zur kognitiven Rehabilitation wurden einige kritische Metaanalysen auf Basis evidenzbasierter Forschung verfasst. Mehrere Reviews (z. B. [41–44]) verweisen darauf, dass für den Bereich kognitive Therapie nur wenige randomisierte und kontrollierte Studien existieren. Wegen methodischer Mängel (z. B. kleine Fallzahlen, heterogene Gruppen, unklare Gruppenzuordnung, kein direkter Vergleich von Behandlungsansätzen, Fehlen patientenbezogener Endpunkte etc.) werden von diesen Autoren derzeit meist keine oder nur einge-

Tabelle 4: Kognitive Rehabilitation: Classics und Newcomers.

Neuropsychologisches Syndrom	Standard-Therapieform	Beispiele für neue technische Hilfsmittel
Neglekt	Visuelles Explorationstraining Awareness- und Aufmerksamkeitstraining Extremitätenaktivierung und visuelle Kontrolle	Optokinetische Stimulation (PC) Nacktmuskelvibration Prismenadaptation
Amnestisches Syndrom	Vermittlung von Lernstrategien (vertieftes Encodieren, semantische Elaboration; Spaced retrieval) Realitäts-Orientierungstraining Verwendung externer Gedächtnishilfen (z. B. Notizbuch, Pin-Wand)	Computerunterstütztes Gedächtnistraining Smartphone, Organizer, Tablet, elektronischer Kalender, Pager, Voice Recorder, Navigationshilfe, PDA (personal digital assistant) Kognitive Teletherapie und Videokonferenz EEG-basiertes Feedback-Training
Apraxie	Apraxie-Strategietraining (Verbalisation, Niederschrift, Fehlervermeidung) Explorations-, Gestentraining	Neurale Stimulation (rTMS, tDCS)
Dyszekutives Syndrom und Aufmerksamkeitsstörung	Zielsetzungstraining und begleitetes Lösen von Planungsaufgaben; Training des Problemlöseverhaltens und Strategietraining Training von emotionaler Kontrolle und Sozialverhalten (Verhaltenstherapie) Training von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Zeitmanagement	PC-basiertes akustisch-visuelles Training von exekutiven und Aufmerksamkeitsfunktionen „virtual reality“ (PC) Kognitive Telerehabilitation (Telephon-, Internet-basiertes Management-Training und Symptommanagement) Neurale Stimulation (tDCS)

schränkte Empfehlungen zum Einsatz bestimmter kognitiver Therapien gegeben. Somit besteht Bedarf an neuen Studien mit verbesserter Methodik. Einige Grundzüge der evidenzbasierten Bewertung sind allerdings für die kognitiven Therapie kaum anwendbar. Viele Patienten mit NKD unterscheiden sich bei gleicher Syndromdiagnose oft in wichtigen Details ihrer Störung (siehe Tab. 3). Homogene (Ätiologie, Defizit, Schweregrad, Komorbidität etc.) und genügend große Gruppen sind daher nicht rekrutierbar. In manchen Bereichen sind dennoch einige qualitativ gute RCT-Studien (z. B. Aphasiotherapie, siehe SpeechBITE-Datenbank, www.speechbite.com) bzw. unter kontrollierten Bedingungen durchgeführte Interventionsstudien verfügbar (z. B. [45, 46]).

Für die praktische Arbeit wurden Guidelines und Empfehlungen zur Durchführung der kognitiven Therapie entwickelt [47–50]. Für die Rehabilitation von Aphasien, Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Raumkognitionsstörungen sowie exekutiven Dysfunktionen ist auf die Leitlinien der DGN zu verweisen (www.dgn.org) [51]. Auch andere Reviews (z. B. Evidence based review of stroke rehabilitation, www.ebrsr.com, update 2013) geben gute Hinweise zu den Themen Outcomeparameter, Behandlungspraxis und -evidenz kognitiver Störungen. Unbedingt zu erwähnen sind auch zahlreiche methodisch sauber durchgeführte Einzelfall- und Kleingruppenstudien, denen wir neue Behandlungsansätze und eine Wissens-erweiterung im Bereich kognitive Therapie und Methodologie der neurologischen Rehabilitation verdanken (z. B. [52–55]). In Summe hat sich die kognitive Rehabilitation zu einem theoretisch gut fundierten Behandlungsansatz entwickelt, der ein unverzichtbarer Teil der modernen Neurorehabilitation ist.

■ Schlussfolgerungen

Kognitive Rehabilitation unterscheidet sich in einigen Punkten von der allgemeinen neurologischen Rehabilitation. Zu den wichtigen Unterschieden zählen vor allem die diagnostische Präzisierung der Störungen und anderer wichtiger Begleitfaktoren (z. B. Psychopathologie) und die *ad personam*-Anpassung der Behandlung in Bezug auf das individuelle De-

fizit, Alltags- und Berufserfordernisse, die Persönlichkeit des Patienten und seinen prämorbidem kulturellen Status. Kognitive Interventionen benötigen spezielle Erfahrung; als Wirkungsnachweise sind die Outcomeparameter neurologischer Standardrehabilitation ungeeignet.

■ Relevanz für die Praxis

Neurokognitive Defizite (NKD) sind vielgestaltige Begleitsymptome neurologischer Erkrankungen, die in der Alltagsroutine häufig übersehen werden. Für den Patienten sind kognitive Defizite oft schwere Hindernisse auf dem Weg zur Selbstständigkeit. NKD erfordern eine fachgerechte neuropsychologische Diagnostik und eine individuell angepasste Rehabilitation durch Spezialisten. Setting, Zielsetzungen und Methoden der kognitiven Therapie haben sich getrennt von der allgemeinen Rehabilitation entwickelt und verlangen die Zusammenarbeit mehrerer Fachgruppen mit neurokognitiver Ausrichtung.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenskonflikt.

Literatur:

- Lam JM, Wodchis WP. The relationship of 60 disease diagnoses and 15 conditions to preference-based health-related quality of life in Ontario hospital-based long-term care residents. *Med Care* 2010; 48: 380–7.
- Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 408–16.
- Snaphaan L, de Leeuw FE. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke* 2007; 38: 198–203.
- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602–6.
- Farina E, Raglio A, Giovagnoli AR. Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review. *Epilepsy Res* 2015; 109: 210–8.
- Kalra L, Perez I, Gupta S, Wittink M. The influence of visual neglect on stroke rehabilitation. *Stroke* 1997; 28: 1386–91.
- Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurology* 2005; 64: 821–7.
- Barker-Collo S, Feigin V. The impact of neuropsychological deficits on functional stroke outcomes. *Neuropsychol Rev* 2006; 16: 53–64.
- Nys GM, van Zandvoort MJ, Van der Worp HB, et al. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics. *J Neurol Sci* 2005; 228: 27–33.

10. Salter K, Teasell R, Foley N, Allen L. Cognitive disorders and apraxia; Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation (www.ebrsr.com), 2013; 1–98.
11. Hackett ML, Kohler S, O'Brien JT, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol* 2014; 13: 525–34.
12. Sohlberg MM, Mateer CA. Cognitive Rehabilitation: an integrative neuropsychological approach. Guilford Press, New York, 2001.
13. Gauggel S. Grundlagen und Empirie der neuropsychologischen Therapie: Neuropsychotherapie oder Hirnjogging? *Z Neuropsychologie* 2003; 14: 217–46.
14. Berlucchi G. Brain plasticity and cognitive neurorehabilitation. *Neuropsychol Rehabil* 2011; 21: 560–78.
15. Chiaravalloti ND, Genova HM, DeLuca J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Front Neurol* 2015; 6: 67.
16. Breier JI, Juranek J, Maher LM, et al. Behavioral and neurophysiologic response to therapy for chronic aphasia. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 2026–33.
17. Wilson BA. Compensating for cognitive deficits following brain injury. *Neuropsychol Rev* 2000; 10: 233–43.
18. Middleton EL, Schwartz MF. Errorless learning in cognitive rehabilitation: a critical review. *Neuropsychol Rehabil* 2012; 22: 138–68.
19. Godecke E, Rai T, Ciccone N, et al. Amount of therapy matters in very early aphasia rehabilitation after stroke: a clinical prognostic model. *Semin Speech Lang* 2013; 34: 129–41.
20. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003; 34: 987–93.
21. Basso A. How intensive/prolonged should an intensive/prolonged treatment be? *Aphasiology* 2005; 19: 975–84.
22. Cherney LR. Aphasia treatment: intensity, dose parameters, and script training. *Int J Speech Lang Pathol* 2012; 14: 424–31.
23. Kerkhoff G, Schenk T. Rehabilitation of neglect: an update. *Neuropsychologia* 2012; 50: 1072–9.
24. Spreij LA, Visser-Meily JM, van Heugten CM, Nijboer TC. Novel insights into the rehabilitation of memory post acquired brain injury: a systematic review. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 993.
25. De Bleser R. Dyslexie und Dysgraphie. In: Karnath HO, Hartje W, Ziegler W (eds): *Kognitive Neurologie*. Thieme, Stuttgart, 2006; 65–71.
26. Poole JL, Sadek J, Haaland KY. Meal preparation abilities after left or right hemisphere stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 590–6.
27. Nobis-Bosch R, Rubi-Fessen I, Biniek R, Springer L. Diagnostik und Therapie der akuten Aphasie. Thieme, Stuttgart, 2012.
28. Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, et al. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke* 2013; 44: 2240–6.
29. Holland AL, Weinberg P, Dittelman J. How to use apps clinically in the treatment of aphasia. *Semin Speech Lang* 2012; 33: 223–33.
30. Fish J, Manly T, Emslie H, et al. Compensatory strategies for acquired disorders of memory and planning: differential effects of a paging system for patients with brain injury of traumatic versus cerebrovascular aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 930–5.
31. Ng EM, Polatajko HJ, Marziali E, et al. Telerehabilitation for addressing executive dysfunction after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2013; 27: 548–64.
32. Joode E, Heugten C, Verhey F, van BM. Efficacy and usability of assistive technology for patients with cognitive deficits: a systematic review. *Clin Rehabil* 2010; 24: 701–14.
33. Cherney LR, van VS. Telerehabilitation, virtual therapists, and acquired neurologic speech and language disorders. *Semin Speech Lang* 2012; 33: 243–57.
34. Kober SE, Schweiger D, Witte M, et al. Specific effects of EEG based neurofeedback training on memory functions in post-stroke victims. *J Neuroeng Rehabil* 2015; 12: 107.
35. Dundon NM, Bertini C, Ladavas E, et al. Visual rehabilitation: visual scanning, multisensory stimulation and vision restoration trainings. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 192.
36. Shin H, Kim K. Virtual reality for cognitive rehabilitation after brain injury: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2015; 27: 2999–3002.
37. Bourgeois MS, Lenius K, Turkstra L, Camp C. The effects of cognitive teletherapy on reported everyday memory behaviours of persons with chronic traumatic brain injury. *Brain Inj* 2007; 21: 1245–57.
38. Wilbertz A, Heinemann D, Fimm B, et al. Darstellung und Bewertung neuropsychologischer Therapieverfahren am Beispiel PC-gestützter Trainingsprogramme. *Z Neuropsychologie* 2015; 26: 271–88.
39. Bowen A, Lincoln NB, Dewey ME. Spatial neglect: is rehabilitation effective? *Stroke* 2002; 33: 2728–9.
40. Blomert L, Buslach DC. Funktionelle Aphasiediagnostik mit dem Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test (ANELT). *Forum Logopädie* 1994; 2: 3–6.
41. Nair ND, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3.
42. Chung CS, Pollock A, Campbell T, et al. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in adults with stroke or other adult non-progressive acquired brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4.
43. Loetscher T, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5.
44. Bowen A, Hazelton C, Pollock A, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7.
45. de Jong-Hagelstein M, van de Sandt-Koenderman WM, et al. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment and communicative treatment in aphasia after stroke: a randomised controlled trial (RATS-2). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 399–404.
46. Nobis-Bosch R, Springer L, Radermacher I, Huber W. Supervised Home Training of Dialogue Skills in Chronic Aphasia: A Randomized Parallel Group Study. *J Speech Lang Hear Res* 2011; 54: 1118–36.
47. Cappa SF, Benke T, Clarke S, et al. EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005; 12: 665–80.
48. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 519–30.
49. Zoccolotti P, Cantagallo A, De LM, et al. Selective and integrated rehabilitation programs for disturbances of visual/spatial attention and executive function after brain damage: a neuropsychological evidence-based review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011; 47: 123–47.
50. Langenbahn DM, Ashman T, Cantor J, Trott C. An evidence-based review of cognitive rehabilitation in medical conditions affecting cognitive function. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94: 271–86.
51. Diener HC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme, Stuttgart, 2012.
52. Girelli L, Delazer M, Semenza C, Denes G. The representation of arithmetical facts: evidence from two rehabilitation studies. *Cortex* 1996; 32: 49–66.
53. Domahs F, Lochy A, Eibl G, Delazer M. Adding colour to multiplication: rehabilitation of arithmetic fact retrieval in a case of traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil* 2004; 15: 303–8.
54. Beeson PM, Higginson K, Rising K. Writing treatment for aphasia: a texting approach. *J Speech Lang Hear Res* 2013; 56: 945–55.
55. Duval J, Coyette F, Seron X. Rehabilitation of the central executive component of working memory: a re-organisation approach applied to a single case. *Neuropsychol Rehabil* 2008; 18: 430–60.



Disease Activity in MS: The B-Cell connection

Prof. Dr. med. Thomas Benke

Medizinstudium in Wien, seit 1980 an der Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck. Schwerpunkt der klinischen und Forschungstätigkeit in den Bereichen kognitive Neurologie, Neurolinguistik, Verhaltensneurologie, kognitive Diagnostik und Rehabilitation.



Funktionelle elektrische Stimulation bei Schwäche der Vorfußhebung

M. M. Pinter

Kurzfassung: Die Schwäche der Vorfußhebung ist ein weit verbreitetes Problem bei neurologischen Erkrankungen wie Schlaganfall, Multiple Sklerose, Schädelhirntrauma und inkomplettem Querschnittssyndrom und führt zu einer insuffizienten Hebung des Vorfußes in der Schwungphase des Gangzyklus. Vielfach ist die Schwäche der Vorfußhebung assoziiert mit Spastizität und komplexeren motorischen Problemen, dies führt zu gehäuftem Stolpern und Stürzen.

Die funktionelle elektrische Stimulation (FES) ist eine Therapiemodalität zur Korrektur dieses motorischen Problems. Der N. peroneus wird mittels Elektroden, platziert am oberflächlichsten Verlauf über dem Wadenbeinköpfchen, stimuliert. Die Stimulation des N. peroneus induziert eine Aktivierung des M. tibialis anterior sowie der Peroneasmuskelgruppe und führt damit zur Dorsalflexion und Eversion des Fußes. Durch die Verwendung eines drucksensitiven Fersenschalters wird die Stimulation mit dem Gangzyklus synchronisiert: Sobald am Beginn der Schwungphase der Fersenschalter entlastet wird, setzt die Stimulation ein. Die FES während des Gehens führt zu einer Gangökonomisierung, zu einer Verlängerung der Wegstrecke und zu einer Erhöhung der Gehgeschwindigkeit.

Rezent verfügbar ist eine 4-Kanal-Stimulationselektrode, implantiert direkt über dem N. peroneus mit voneinander unabhängig adaptierbaren Kanälen, welche eine selektivere Adjustierung und somit spezifischere Stimulation ermöglichen. Die spezifische Stimulation führt zu einer Verbesserung der Gehgeschwindigkeit und zu einer Gangökonomisierung bei Schlaganfallpatienten. Der therapeutische Effekt scheint der Oberflächenstimulation überlegen zu sein.

Schlüsselwörter: Vorfußheberschwäche, funktionelle elektrische Stimulation, Upper-Motor-Neuron-Erkrankung

Abstract: Functional electrical Stimulation and drop foot. Drop foot is a common problem following neurological conditions such as stroke, multiple sclerosis, brain injury and incomplete spinal cord injury, consisting in the inability to lift the foot in the swing phase of the gait cycle. Since dropped foot is frequently associated with spasticity and more complex movement problems affecting the whole person, it can result in tripping and falling.

Functional electrical Stimulation (FES) devices are designed to address this problem. The peroneal nerve is stimulated using surface electrodes at its most superficial position in its course, where it passes over the head of the fibula bone. The peroneal nerve stimulation induces activity in the tibialis anterior and peroneus longus muscles, causing dorsiflexion and eversion of the foot. The stimulation is synchronised to the gait using a pressure sensitive heel switch. When weight is taken from the switch, stimulation is given. FES results in an economisation of gait and an improvement of walking speed and walking distance.

Recently, an implantable 4-channel drop foot stimulator with independent electrode adjustment resulting in a more specific stimulation showed an improvement of walking speed and a restoration of gait in patients with stroke. The therapeutic effect might be improved compared with surface stimulation. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (3): 84–8.**

Keywords: drop foot, functional electrical stimulation, upper motor neuron disease

■ Einleitung

Bei der funktionellen elektrischen Stimulation (FES) wird durch Applikation der elektrischen Stimulation mittels Elektroden die Bewegung eines oder mehrerer gelähmter Muskeln in der Funktion eines Bewegungsablaufs – z. B. die Dorsalflexion des Fußes in der Schwungphase beim Gehen bzw. die Stützfunktion des Arms oder die Greiffunktion der Hand – unterstützt bzw. verstärkt. Wirkungsvoll angewandt wird diese Methode ausschließlich bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Upper Motor Neuron Disease).

Schlaganfall ist die häufigste Ursache für eine bleibende Behinderung im Erwachsenenalter. Jedes Jahr erkranken weltweit 15 Millionen Menschen an einem Schlaganfall, ca. ein Drittel davon leidet unter den Folgen des Schlaganfalls und hat motorische Ausfälle [1]. Etwa 10 bis 20 Prozent der wieder gehfähigen Schlaganfallpatienten leiden an einer unzureichenden Vorfußhebung in der Schwungphase am betroffenen Bein – einem sogenannten Fallfuß oder „drop-foot“ beim Gehen – und sind somit in ihrer Gehgeschwindigkeit und ih-

Eingelangt am 14.12.2015, angenommen am 28.12.2015, Pre-Publishing Online am 18.07.2016

Aus dem Zentrum für Neurorehabilitation, Departement Klinische Neurowissenschaften und Präventionsmedizin, Donau-Universität Krems

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Michaela M. Pinter, Donau-Universität Krems, Zentrum für Neurorehabilitation, Department Klinische Neurowissenschaften und Präventionsmedizin, A-3500 Krems, Dr.-Karl-Dorrek-Straße 30, e-mail: michaela.pinter@donau-uni.ac.at

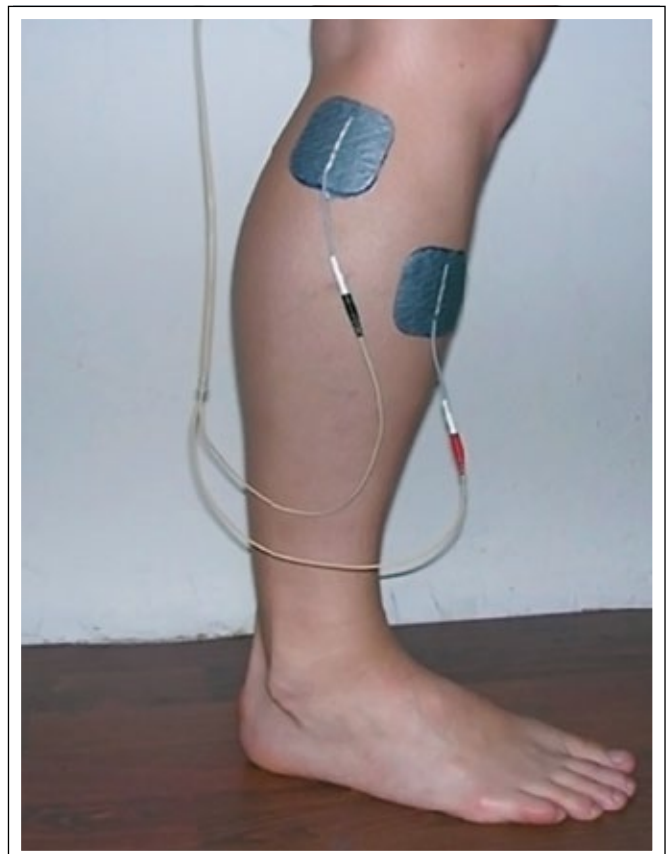


Abbildung 1: Anlage der aktiven Elektrode über den N. peroneus und der indifferenten Elektrode über dem M. tibialis anterior

Tabelle 1: Indikationen für die funktionelle elektrische Stimulation (FES)

Oberflächenelektroden	Implantierte Elektrode
Schlaganfall	Schlaganfall
Multiple Sklerose	
Schädelhirntrauma	
Querschnittlähmung	
Infantile Zerebralparese	

Tabelle 2: Stimulationsparameter**Indirekte Stimulation via Nerv**

Pulsform	biphasisch rechteckig
Impulsbreite	220–300 µsec
Frequenz	20–60 Hz

rer Wegstrecke eingeschränkt und sturzgefährdet. Betroffen von einem sogenannten Fallfuß und den damit verbundenen Schwierigkeiten beim Gehen sind unter anderem aber auch Patienten nach Schädelhirntrauma, nach traumatischen Rückenmarksverletzungen und mit Multipler Sklerose [2].

Die therapeutische Möglichkeit der funktionellen elektrischen Stimulation (FES) des N. peroneus zur Aktivierung der Dorsalflexion des Fußes in der Schwungphase beim Gehen wurde bereits 1961 von Liberson beschrieben [3] und wird unter anderem bei Vorfußheberschwäche nach Schlaganfall, nach Hirnblutung, bei Multipler Sklerose, nach Schädelhirntrauma und bei traumatischen Querschnittsyndromen angewandt [4].

In der neurologischen Rehabilitation ist die FES zur Korrektur des Fallfußes mittlerweile eine anerkannte Therapiemodalität. Die meisten zurzeit kommerziell verfügbaren Systeme stimulieren über ein Paar von Klebeelektroden – zum Teil fixiert mit einer festen Manschette – den N. peroneus, welcher u. a. den M. tibialis anterior innerviert, und initiieren die Elektrostimulation des Fußhebers in der Schwungphase, welche mittels eines Kontaktschalters unter der Ferse detektiert wird (Abb. 1). Durch die Reizung des Nerven wird neben der Kontraktion des Fußhebers oft auch ein Reflex im Sinne des sog. „Fluchtreflexes“ ausgelöst, der zu einer Beugung von Knie- und Hüftgelenk auf der betroffenen Seite führt und somit die Schrittbeugung unterstützt.

Die Medizintechnik hat es zuletzt möglich gemacht, eine Stimulationselektrode dauerhaft direkt am N. peroneus zu implantieren. Beide Möglichkeiten sollen in weiterer Folge betreffend die Indikationsstellung, die Methodik und die Effektivität der Therapiemodalität beleuchtet werden.

■ Funktionelle elektrische Stimulation (FES) mit Oberflächenelektroden

In der Indikationsstellung hat sich gegenüber den Sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts nichts geändert. Indiziert ist die FES mit Oberflächenelektroden bei den in Tabelle 1 angeführten Erkrankungen. Die FES dient der aktiven Unterstützung der Bewegungssequenz in der Schwungphase beim Gehen. Je nachdem, ob isoliert oder vorwiegend eine Schwäche in der Dorsalflexion des Fußes oder zusätzlich noch eine Schwäche in der Hüftbeugung während der Schwungphase besteht, werden Einkanal- oder Zweikanal-Stimulatoren verwendet.

Um eine optimale Harmonisierung des Gangbildes zu erreichen, ist die Anpassung der Stimulationsparameter wie Anstiegsrampe, Nachlaufzeit und Abstiegsrampe neben der Impulsbreite an die Gehgeschwindigkeit essentiell (vgl. Abbildung 2). Hier gelten folgende Prinzipien: Je höher die Gehgeschwindigkeit ist, desto geringer sollte die Anstiegsrampe und Nachlaufzeit sein. Bei einschließender phasischer oder tonischer Spastizität in der Initiierung der Schwungphase sollte die Anstiegsrampe verlängert werden. Bei Instabilität im betroffenen Sprunggelenk empfiehlt es sich, sowohl die Nachlaufzeit als auch die Abstiegsrampe zur Stabilisierung des betroffenen Sprunggelenks in der Standphase zu verlängern.

Die für die FES verwendete Stromform und die Stimulationsparameter in ihrer Bandbreite sind in Tabelle 2 angeführt.

Bei allen kommerziell erhältlichen Stimulationsgeräten sind die am häufigsten angewandten Stimulationsparameter bereits voreingestellt; dies führt zu einer Erleichterung der Handhabung der Stimulatoren bei der Testung der Stimulation. Essentiell für eine Langzeittherapie ist ein positives Ansprechen auf die FES in der Testung.

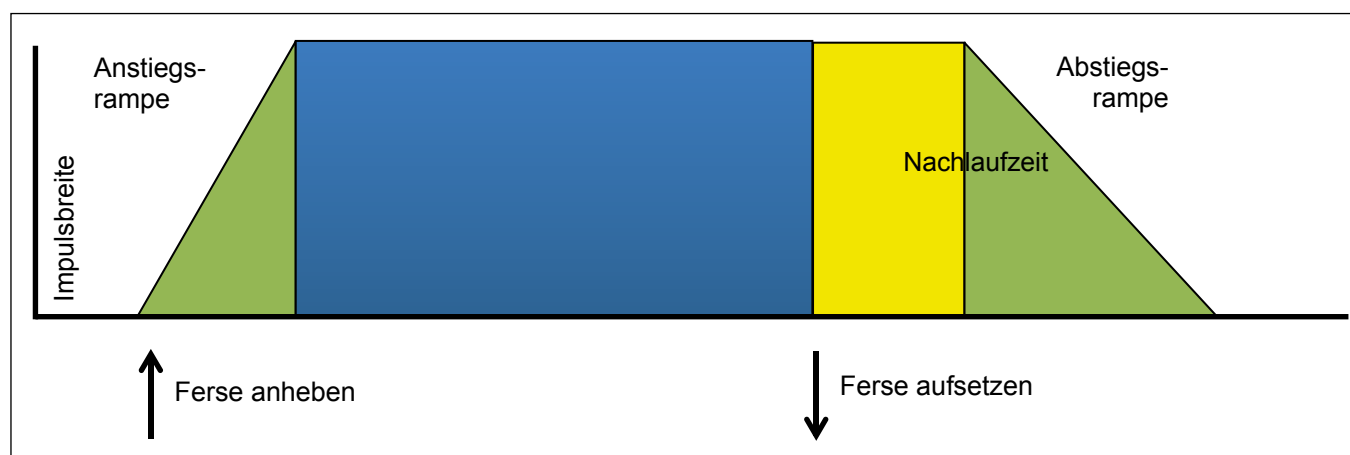


Abbildung 2: Die Impulsbreite bestimmt das Ausmaß der Muskelkontraktion, die Anstiegsrampe ist die Zeit, um die Impulsbreite von Null auf den eingestellten Wert zu steigern, die Nachlaufzeit ist die Zeitperiode nach dem Aufsetzen der Ferse und verhindert ein abruptes Fallen des Vorfußes nach Fersenbelastung, die Abstiegsrampe ist die Zeit, um die Impulsbreite auf Null zu reduzieren.

Die Effektivität der FES in der Verbesserung der Gehfunktion wurde anhand von Gangparametern wie Gehgeschwindigkeit, Wegstrecke, Kadenz und Gangsymmetrie wiederholt beschrieben [5–7].

In einer prospektiven kontrollierten Interventionsstudie wurde der Effekt der FES in Kombination mit konventioneller Therapie bei Schlaganfallpatienten (mehr als 3 Monate nach Akutereignis) untersucht [8]. Während bei 27 Patienten die Kombination FES mit konventioneller Therapie durchgeführt wurde, erhielten 24 Patienten nur konventionelle Therapie ohne FES über eine Interventionsdauer von 12 Wochen. Nach zwölfwöchiger Intervention verzeichnete die FES-Gruppe verglichen zur Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der Spastizität, der Muskelkraft und des Fugl-Meyer-Scores des betroffenen Beins. Relevant für den Alltag wurde neben einer signifikanten Erhöhung der Gehgeschwindigkeit auch eine signifikante Reduktion der Stürze objektiviert.

Stein et al. [9] untersuchten den Effekt der FES auf die Gehgeschwindigkeit und den „Physiological Cost Index“ (Indikator für den Energieaufwand beim Gehen) bei 26 Patienten mit Schwäche der Vorfußhebung unterschiedlicher neurologischer Genese. Nach einer Interventionsdauer von 3 Monaten verbesserten sich beide Parameter signifikant sowohl mit als auch ohne FES.

Der Langzeiteffekt der FES wurde an insgesamt 16 Schlaganfall-Patienten bzw. Schädelhirntrauma-Patienten von Laufer et al. [10] untersucht. Nach einem Jahr täglicher Anwendung der FES verbesserten sich alle 16 Patienten in der Gehgeschwindigkeit, verglichen mit 2 monatiger täglicher Anwendung von FES und verglichen mit vor Beginn der FES. Interessanterweise war auch ohne FES eine signifikante Verbesserung in allen Geh-Tests inklusive Gehen über Hindernisse und Teppich gegenüber vor Beginn der täglichen Verwendung der FES zu objektivieren. Die Autoren kamen zum Schluss, dass neben dem Quasi-„Orthese“-Effekt der FES auch ein therapeutischer Effekt gegeben ist und die FES *per se* der Peroneus-Orthese überlegen sein kann [10].

Der therapeutische Effekt der Langzeitanwendung der FES wird durch die Studie von Everaert et al. untermauert [11]. Anhand neurophysiologischer Parameter konnte gezeigt werden, dass nach 12 Monaten täglicher FES-Anwendung die maximale willkürliche Kontraktion der aktiven Dorsalflexion bei Patienten nach einem Schlaganfall um 48 % und bei Patienten mit Multipler Sklerose um 17 % zunahm und sich die Amplitude der motorisch evozierten Potentiale über dem motorischen Kortex bei Patienten nach einem Schlaganfall um 50 % und bei Patienten mit Multipler Sklerose um 27 % erhöhte. Die Autoren kamen aufgrund der beschriebenen Ergebnisse zu folgendem Schluss: Die regelmäßige Anwendung von FES induziert eine Aktivierung der Areale des motorischen Kortex und der residualen absteigenden kortikospinalen Bahnen – dies mag auch die Erklärung dafür sein, dass nach einjähriger kontinuierlicher FES auch ohne FES die Gehgeschwindigkeit höher als vor Beginn der FES ist, in der zuvor zitierten Studie [10].

Barrett et al. [12] untersuchten neben Gangparametern den Effekt der FES auf die wahrgenommene Lebensqualitätsver-

besserung bei 21 chronischen Schlaganfallpatienten und 20 Multiple Sklerose-Patienten nach einer Interventionsdauer von 18 Wochen und kamen zu folgenden Ergebnis: In beiden Interventionsgruppen konnte eine Verbesserung in den Domänen Kompetenz, Adaptierbarkeit und Selbstwertgefühl der „Psychological Impact of Assistive Devices Scale“ festgestellt werden. In den Domänen Kompetenz und Adaptierbarkeit war die Verbesserung in der Schlaganfallgruppe signifikant größer als im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit Multipler Sklerose. Auch wenn die FES zu einer Verbesserung der wahrgenommenen Lebensqualität führte, konnte eine Korrelation zu den objektiv gemessenen Gangparametern nicht verifiziert werden.

Wie eingangs bereits erwähnt, kann in der Schwungphase nicht nur die Dorsalflexion des Fußes, sondern auch die Beugung in der Hüfte beeinträchtigt sein, welche zur Zirkumduktion des betroffenen gelähmten Beins führt. In diesem Falle sollte ein Zweikanalstimulator angewandt werden. Neben dem N. peroneus und M. tibialis anterior wird zusätzlich der M. quadriceps bzw. M. biceps femoris zur Unterstützung der Hüftbeugung und Kniebeugung stimuliert und dadurch die Schwungphase aktiv unterstützt.

In einer Studie – inkludierend 45 Patienten mit Hemiparese unterschiedlicher neurologischer Genese – wurden neben dem N. peroneus additiv entweder der M. quadriceps oder der M. biceps femoris stimuliert. Nach einer sechswöchigen Interventionsperiode führte die zusätzliche Stimulation des Oberschenkels zu einer signifikanten Verbesserung der Gehgeschwindigkeit und der Gangsymmetrie gegenüber der alleinigen Stimulation des N. peroneus, im 2-Minuten-Gehtest war die Gehgeschwindigkeit mit Zweikanalstimulation gegenüber Einkanalstimulation signifikant höher [13].

Bei weiteren 16 chronischen Schlaganfallpatienten wurden die kinematischen Parameter der unteren Extremität nach einer 6-wöchigen Interventionsperiode mit Zweikanal-FES über den N. peroneus und M. biceps femoris evaluiert unter folgenden Konditionen: mit und ohne Zweikanal-FES sowie mit alleiniger FES des N. peroneus [14]. Neun Patienten mit Hüftextensionsschwäche zeigten unter zusätzlicher Bizeps-Stimulation eine Verbesserung der Hüftextension während der terminalen Standbeinphase, weitere 7 Patienten mit Hyperextension im Knie zeigten unter zusätzlicher Bizeps-Stimulation eine Reduktion der Kniehyperextension während der Standbeinphase.

Zusammenfassend führt die kontinuierliche FES zu einer Ökonomisierung des Gangbildes, zu einer Kräftigung der stimulierten Muskeln, zu einer Abnahme der Spastizität und der Sturzfrequenz sowie zu einer Zunahme der Schrittlänge, der Gehgeschwindigkeit und der Ausdauer beim Gehen (vgl. Tabelle 3).

Insgesamt kommt es zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität [4]. Darüberhinaus führt die tägliche Anwendung der FES zu einer Aktivierung kortikaler motorischer Areale und residualer efferenter neuronaler Bahnen [11].

Einziger limitierender Faktor der FES – nach Ausschluss von Kontraindikationen wie Herzschrittmacher – sind durch die Oberflächenstimulation hervorgerufene Hautirritationen.

Tabelle 3: Wirkung und Nebenwirkung der funktionellen elektrischen Stimulation

Wirkung	Nebenwirkung
Aktivierung der Dorsalflexion	Hautirritationen
Zunahme der Gehgeschwindigkeit	
Verbesserung der Standstabilität	
Reduktion der Stürze	
Reduktion der Spastizität	

Auch wenn nahezu alle FES-Studien bei chronischen Stadien neurologischer Erkrankungen durchgeführt wurden, ist erwiesen, dass eine FES im akuten Stadium zu einer Fazilitation der Motorik führt [20]. In einer randomisierten kontrollierten Studie bei 46 akuten Schlaganfallpatienten – im Schnitt 9 Tage nach dem Akutereignis – wurde die tägliche 30-minütige FES über eine Interventionsperiode von 3 Wochen mit Placebo-Stimulation und einer Kontrollgruppe ohne Stimulation verglichen. Insgesamt 84,6 % der Patienten der FES-Gruppe waren nach der Interventionsperiode fähig zu gehen, im Vergleich dazu waren nur 60 % der Gruppe mit Placebo-Stimulation und 46,2 % der Kontrollgruppe gehfähig. Vor diesem Hintergrund sollte *per se* die FES fixer Bestandteil der frühen Rehabilitationsphase werden.

■ Funktionelle elektrische Stimulation (FES) mit implantierbaren Elektroden

Wird die FES mittels Oberflächenelektroden quasi zu einer „Dauerlösung“, ist die Indikation gegeben, eine vierpolige Ringelektrode direkt über den motorischen Anteil des N. peroneus zu implantieren. Über eine Antenne wird die Stimulation des N. peroneus – getriggert über einen Fersenschalter – von der extern getragenen Kontrolleinheit ausgelöst (Abb. 3). Durch Feinabstimmung der Stimulationsparameter der vierpoligen Ringelektrode kann je nach Bedarf die Dorsalflexion bzw. Eversion des Fußes selektiv forciert werden. Voraussetzung für die Implantation der vierpoligen Ringelektrode ist eine FES mit Oberflächenelektroden über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen. Derzeit ist die implantierbare FES nur für die chronische Phase nach Schlaganfall zugelassen (vgl. Tab. 1).

In einer Phase-II-Studie wurde der Effekt der kontinuierlichen implantierten FES hinsichtlich des Effekts auf die Gangökonomisierung untersucht [16]. Als Outcome-Messungen wurden die Wegstrecke, zurückgelegt in 4 Minuten, und die Gehgeschwindigkeit herangezogen. Die Nachuntersuchungen erfolgten 90 Tage und 15 Monate nach Aktivierung der implantierten FES unter den Konditionen mit und ohne implantierte FES. In der Langzeitevaluierung von 15 Monaten fanden 13 chronische Schlaganfallpatienten Berücksichtigung. Sowohl die Wegstrecke als auch die Gehgeschwindigkeit nahmen mit FES – aber bei abgeschalteter Stimulation – signifikant zu. Dieses Faktum untermauert wiederum den therapeutischen Effekt der implantierten FES über einen längeren Zeitraum, basierend auf einem neurobiologischen Reorganisationseffekt [11].

Weitere Studien bestätigen die Ergebnisse und zeigten deutliche Verbesserungen der Gangparameter durch die kontinuierliche implantierte FES [17, 18].

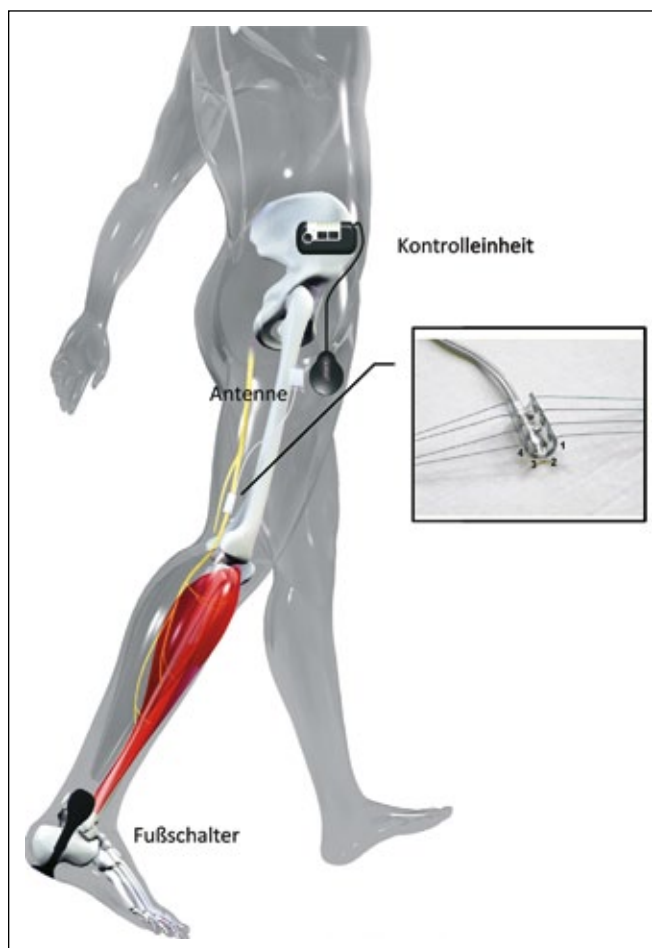


Abbildung 3: Implantierbares System (Foto: Otto Bock, Abdruck mit freundlicher Genehmigung)

Rezente publizierten Martin et al. [19] die Langzeitergebnisse von insgesamt 27 chronischen Schlaganfallpatienten mit einer Stimulationsdauer von 11–24 Monaten. Signifikant verbesserte sich die postoperative Gehgeschwindigkeit von 33,6 Sekunden im 20-Meter-Gehtest auf 17,9 Sekunden, sowie die Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest von 196 m auf 401 m. Bei 2 Patienten war aufgrund einer Peroneusläsion die Reposititionierung der Ringelektrode notwendig – die Peroneusläsion remittierte bei beiden Patienten und die Stimulation konnte erfolgreich reaktiviert werden. Die Autoren kamen zur Konklusion, dass die Verbesserung der Mobilität durch die implantierte FES bei nahezu allen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und zu mehr Partizipation am sozialen Leben führte.

Auch wenn das implantierbare FES-System nur bei Schlaganfall zugelassen ist, erfolgte bereits vereinzelt die Implantation des FES-Systems bei anderen neurologischen Erkrankungen mit Schwäche der Dorsalflexion des Fußes. Rezent publiziert wurde eine Fallbeschreibung bei 2 Patienten mit Multipler Sklerose, bei welchen neben kinematischen Daten auch die Veränderung der Lebensqualität erhoben wurde [20]. Die Wegstrecke erhöhte sich dramatisch nach 3 Monaten kontinuierlicher Stimulation von 517 m auf 1884 m mit eingeschalteter Stimulation und 1075 m mit abgeschalteter Stimulation in Patient 1 und von 52 m auf 506 m mit und 176 m ohne Stimulation in Patient 2. Im Gegensatz zu Schlaganfallpatienten änderte sich die Gehgeschwindigkeit nicht signifi-

kant. Deutliche Verbesserungen der Lebensqualität wurden in den physischen und emotionalen Domänen dokumentiert.

Schlussfolgerungen

Sowohl der eindeutige unmittelbare Effekt als auch der Langzeiteffekt der FES mit Oberflächenelektroden und der FES mit implantierten Elektroden stehen außer Frage. Neben der signifikanten Verbesserung der Gehgeschwindigkeit, der Erweiterung der Wegstrecke und der Gangökonomisierung mit Reduktion der Gefahr zu stolpern und zu stürzen führt der Einsatz der FES zu einer Verbesserung der Lebensqualität und erweitert für den einzelnen Patienten die Möglichkeiten, am sozialen Leben zu partizipieren.

Relevanz für die Praxis

Fortschritte der Medizintechnologie der letzten Jahrzehnte ermöglichen, dass sämtliche Systeme der FES mit Oberflächenelektroden sowie mit implantierbaren Elektroden kommerziell erhältlich sind und somit als adjuvante therapeutische Modalität in der Neurorehabilitation verfügbar sind.

In der Akutphase kann die FES mit Oberflächenelektroden zur Induktion der motorischen Remission angewandt werden. In der chronischen Phase kann die FES mit Oberflächenelektroden bzw. mit implantierbaren Elektroden als „funktionelle Orthese“ mit therapeutischem Effekt eingesetzt werden.

Der wesentliche Vorteil der FES ist, dass über die stationäre oder ambulante Rehabilitation hinaus bei jedem Schritt mit FES eine Reorganisation sowohl motorischer kortikaler Areale als auch residualer, absteigender, efferenter Bahnen induziert wird.

Interessenkonflikt

Die Autorin erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Pinter MM, Brainin M. Rehabilitation after stroke in older people. *Maturitas* 2012; 71: 104–8.
2. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ, et al. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult Scler* 2006; 12: 620–8.
3. Liberson WT, Holmquest HJ, Scot D, Dow M. Functional electrotherapy: stimulation of the peroneal nerve synchronized with the

swing phase of the gait of hemiplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1961; 42: 101–5.

4. Barret C, Taylor P. The effect of the Odstock Drop Foot Stimulator on perceived quality of life for people with stroke and multiple sclerosis. *Neuromodulation* 2010; 13: 58–64.
5. Burridge JH, Taylor PN, Hagan SA et al. The effects of common peroneal stimulation on the effort and speed of walking: a randomized controlled trial with chronic hemiplegic patients. *Clin Rehabil* 1997; 11: 201–10.

6. Granat MH, Maxwell DJ, Ferguson AC, et al. Peroneal stimulator: evaluation for the correction of spastic drop-foot in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 19–24.
7. Lamontagne A, Malouin F, Richards CL. Locomotor-specific measure of spasticity of plantarflexor muscles after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1696–704.
8. Sabut SK, Sikdar C, Kumar R, Mahadevappa M. Functional electrical stimulation of dorsiflexor muscle: effect on dorsiflexor strength, plantarflexor spasticity, and motor recovery in stroke patients. *Neuro Rehabilitation* 2011; 29: 393–400.
9. Stein RB, Chong S, Everaert DG et al. A multicenter trial of a footdrop stimulator controlled by a tilt sensor. *Neurorehabil Neural Repair* 2006; 20: 371–9.
10. Laufer Y, Ring H, Sprecher E, Hausdorff JM. Gait in individuals with chronic hemiparesis: one year follow-up of the effect of a neuroprosthesis that ameliorates foot drop. *H Neurol Phys Ther* 2009; 33: 104–10.
11. Everaert DG, Thompson AK, Chong SL, Stein RB. Does functional electrical stimulation for foot drop strengthen corticospinal connections? *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 168–77.
12. Barrett C, Taylor P. The effects of the Odstock Drop Foot Stimulator on the perceived quality of life for people with stroke and multiple sclerosis. *Neuromodulation* 2010; 13: 59–64.
13. Springer S, Vatine JJ, Lipson R, Wolf A, Laufer Y. Effects of dual-channel functional electrical stimulation on gait performance in patients with hemiparesis. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 530906.

14. Springer S, Vatine JJ, Wolf A, Laufer Y. The effects of dual-channel functional electrical stimulation on stance phase sagittal kinematic in patients with hemiparesis. *J Electromyogr Kinesiol* 2013; 23: 476–82.
15. Yan T, Hui-Chan CW, Li LS. Functional electrical stimulation improves motor recovery of the lower extremity and walking ability of subjects with first acute stroke: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005; 36: 80–5.
16. Burridge J, Haugland M, Larsen B, et al. Phase II trial to evaluate the ActiGait implanted drop-foot stimulation in established hemiplegia. *J Rehabil Med* 2007; 38: 212–8.
17. van Swigchem R, Weerdesteyn V, van Duijnhoven J, et al. Near-normal gait pattern with peroneal electrical stimulation as a Neuroprosthesis in the chronic phase of stroke: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 320–4.
18. Schiemanck S, Berenpas F, van Swigchem R, et al. Effects of implantable peroneal nerve stimulation on gait quality, energy expenditure, participation and user satisfaction in patients with post-stroke drop foot using an ankle orthosis. *Restor Neurol Neurosci* 2015; 33: 795–807.
19. Martin KD, Polanski WH, Schulz AK, et al. Restoration of ankle movements with the ActiGait implantable drop foot stimulator: a safe and reliable treatment option for permanent central leg palsy. *J Neurosurg* 2015; 24: 1–7.
20. Hausmann J, Sweeney-Reed C, Sobieray U, et al. Functional electrical stimulation through direct 4-channel nerve stimulation to improve gait in multiple sclerosis: a feasibility study. *J Neuroengineering Rehabil* 2015; 12: 100.

Prof. Dr. med. Michaela Margarete Pinter

1977–1983 Medizinische Fakultät der Universität Wien, Promotion am 21.12.1983. 1985–1991 Ausbildung zur Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie an der 1. Neurologischen Abteilung des KH Rosenhügel (Univ.-Prof. Dr. Gernot Schnaberth). 1993–1995 Lehrgang der WU Wien für Krankenhausmanagement – akademisch geprüfter Krankenhausmanager. 1993–1997 Einjähriger Auslandsaufenthalt (jeweils für Wochen) an der Division of Restorative Neurology and Neurobiology, Houston, USA (Univ.-Prof. DDR. Milan R. Dimitrijevic). 1999/04 Ernennung zur Ärztlichen Leiterin der Sonderkrankeanstalt für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation der SVA der gewerblichen Wirtschaft (Neurologisches Rehabilitationszentrum Rosenhügel – NRZ, Wien). 2001/07 Verleihung der Venia docendi für das Fachgebiet Neurologie an der Medizinischen Fakultät Wien. 1999–2001 Master of advanced study for hospital management. 2002–2008 Ärztliche Leiterin des Neurologischen Rehabilitationszentrums Rosenhügel (Wien). 2009/10 Professur für Neurorehabilitations-Forschung (gem. § 99 UG 2002) an der Donau-Universität Krems. Seit 2009 Stellvertretende Leiterin des Departments für Klinische Neurowissenschaften und Präventionsmedizin, Leiterin des Zentrums für Neurorehabilitation. 2015/06 Professur für Neurorehabilitations-Forschung (gem. § 98UG 2002) an der Donau-Universität Krems.



Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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.



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}

**FREI
VON**

**CYP-450
Interaktionen**

**QT-Zeit
Verlängerung**

EINE SORGE WENIGER BEI POLYPHARMAZIE!

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

Schuselkagasse 8, 1150 Wien, T +43 (0)1 982 33 99, office@germania.at, www.germania.at, www.ixel.at

**GRÜNE
BOX**

GERMANIA
PHARMAZEUTIKA

Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen: Behandlungsoptionen und derzeitige Studienlage

A. Gruber, E. Knosp

Kurzfassung: Zur Behandlung rupturierter zerebraler Aneurysmen stehen mehrere therapeutische Optionen zur Verfügung, wobei schematisch zwischen rekonstruktiven Eingriffen (unter Erhalt des aneurysmatragenden Gefäßes) und dekonstruktiven Eingriffen (unter Verschluss des aneurysmatragenden Gefäßes) unterschieden werden kann. Wegen der erhöhten Gefahr ischämischer Komplikationen wird in der Akutphase nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung den rekonstruktiven Behandlungstechniken der Vorzug gegeben, dekonstruktive Techniken finden nur in Sonderfällen und zumeist unter Bypassschutz Anwendung.

Eine Bewertung der beiden wesentlichen rekonstruktiven Behandlungsformen rupturierter Aneurysmen (mikrochirurgische Clippung und endovaskuläre Coil-Embolisation) ist anhand der rezenten wissenschaftlichen Fachliteratur möglich. Aus dem publizierten Langzeit-Follow-up des „International Subarachnoid Aneurysm Trial“ (ISAT) ergibt sich, dass der anfänglich hochsignifikante klinische Vorteil der endovaskulären Therapie über die Zeit gesehen abnimmt, nach *Post-hoc*-Elimination der tödlichen Nachblutungen vor Behandlungsbeginn seine Signifikanz verliert, tendenziell jedoch erhalten bleibt. Aus den Ergebnissen des „Barrow Ruptured Aneurysm Trial“ (BRAT) ergibt sich, dass in der Gruppe rupturierter Aneurysmen der hinteren Zirkulation die chirurgische Behandlungsmorbidität 5x höher liegt als bei der endovaskulären Therapie, während in der Gruppe rupturierter Aneurysmen der vorderen Zirkulation kein signifikanter Unterschied besteht. Die Nachblutungsraten sind bei beiden Behandlungsformen gering, nach endovaskulärer Thera-

pie jedoch erwartungsgemäß signifikant höher. Die Morbidität der chirurgischen und endovaskulären Nachbehandlung insuffizient embolisierter Aneurysmen ist gering.

Aus der derzeitigen Studienlage ergibt sich eine klare Empfehlung zur endovaskulären Therapie rupturierter Aneurysmen der hinteren Zirkulation, während die Behandlungsentscheidung bei rupturierten Aneurysmen der vorderen Zirkulation einzelfallabhängig anhand verschiedener, in diesem Manuskript dargestellter Kriterien erfolgen kann.

Schlüsselwörter: Mikrochirurgische Clippung, endovaskuläre Coil-Embolisation, therapeutischer Gefäßverschluss, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT)

Abstract: Ruptured Intracranial Aneurysms: Treatment Options and Data from Recent Trials. Several therapeutic options are available for the treatment of ruptured intracranial aneurysms. Generally speaking, these procedures can be reconstructive (ie, selective aneurysm occlusion) or deconstructive (ie, parent artery occlusion in conjunction with aneurysm occlusion) in nature. In view of the higher ischemic complication rate of deconstructive methods reconstructive procedures are the preferred techniques in the acute phase after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. The role of the preferred reconstructive techniques for the management of ruptured intracranial aneurysms (ie, microsurgical clipping and endovascular coiling) is in the process of being defined.

Recent publications of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) and the Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) allow for a more precise discussion of the role of these treatment options. The ISAT long-term follow-up indicates a declining but still measurable advantage of endovascular over surgical treatment in a selected group of aneurysm patients. If preoperative fatal aneurysm re-ruptures in ISAT, however, were excluded from analysis, the difference between embolization and surgery with respect to management morbidity and mortality lost its statistical significance. The BRAT results demonstrate a 5-fold increase in treatment morbidity for surgical vs endovascular management of ruptured posterior circulation aneurysms, whereas no such differences were encountered in ruptured anterior circulation aneurysms. Although aneurysm re-ruptures were infrequent with both treatment forms, patients receiving endovascular therapy suffered re-ruptures more frequently. The morbidity of both surgical and endovascular treatment of aneurysms recurring after initial endovascular treatment is low.

In view of these findings, endovascular treatment is recommended for all ruptured posterior-circulation aneurysms feasible for coil embolization, whereas management of ruptured anterior circulation aneurysms can be individualised using both endovascular and microsurgical treatment options. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (3): 90–100.**

Key words: microsurgical clipping, endovascular treatment, parent artery occlusion, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT)

■ Einleitung

Die Notwendigkeit zur Behandlung rupturierter zerebraler Aneurysmen ergibt sich aus der hohen Nachblutungsrate und der hohen Mortalität solcher Nachblutungen. In der ersten Publikation des „International Subarachnoid Aneurysm Trial“ (ISAT) [1] wird die Mortalität früher Aneurysmanachblutungen mit 41–68 % angegeben. Die in der Literatur häufig zitierte Nachblutungsrate von 19 % in den ersten 14 Tagen stellt einen auf den Daten der zweiten „Cooperative Aneurysm Study“ [2–4] beruhenden kumulativen Wert dar. In diese Studie wurden Patienten sowohl mit als auch ohne antifibrinolytische Therapie eingeschlossen. Diese Therapie wurde in den 1980er-Jahren eingesetzt, um durch pharmakologische Verzögerung der Lyse der subarachnoidalen Blutkoagel die Nachblutungsrate zu reduzie-

ren und so das Intervall zwischen aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB) und der chirurgischen Therapie – einigermaßen sicher und ohne die Gefahr einer Nachblutung aus dem rupturierten Aneurysma – verlängern zu können und so für die Aneurysmachirurgie günstigere Voraussetzungen zu schaffen.

Da diese Behandlung zu einer signifikanten Erhöhung der spasmodisch assoziierten Infarktraten führte, wird gegenwärtig anstelle der antifibrinolytischen Therapie die Strategie einer frühen – innerhalb der ersten 3 Tage nach aSAB – Aneurysmachirurgie verfolgt. Die zitierte Nachblutungsrate von 19 % innerhalb der ersten 14 Tage nach aSAB stellt einen Durchschnittswert aus der bei 14,1 % liegenden Nachblutungsrate unter antifibrinolytischer Therapie und der bei 26,5 % liegenden Nachblutungsrate ohne antifibrinolytische Therapie dar. Die Nachblutungsraten der gegenwärtig behandelten Aneurysmapatienten dürften demnach deutlich über den zitierten 19 % liegen.

■ Therapieoptionen

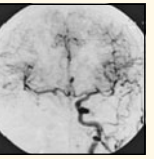
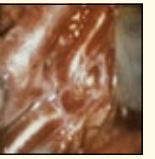
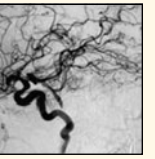
Für die Behandlung zerebraler Aneurysmen, welche in einem permanenten vollständigen Verschluss des Aneurysmas zur

Eingelangt am 17. Februar 2014; angenommen am 12. März 2014; Pre-Publishing Online am 14. Mai 2014

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Gruber, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: andreas.gruber@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Schematische Darstellung der rekonstruktiven und dekonstruktiven Behandlungsoptionen für zerebrale Aneurysmen [5] unter besonderer Berücksichtigung der BRAT-Studienergebnisse für rupturierte Aneurysmen der hinteren Zirkulation [7, 8]. Mod. nach [5].

	Rekonstruktive Techniken			Dekonstruktive Techniken		
						
	Clip	Coil*	Stent#	PAO	PAO + BP	Modifikation
Aneurysma schmalbasig						
Aneurysma breitbasig						
SAB						
Aneurysma – vordere Zirkulation unrupturiert						
Aneurysma – hintere Zirkulation unrupturiert						
Aneurysma – vordere Zirkulation rupturiert						
Aneurysma – hintere Zirkulation rupturiert						
Raumfordernde ICB						
Katheterzugang leicht						
Katheterzugang schwierig						
Internistisches OP-Risiko hoch						
Internistisches OP-Risiko gering						
HH 4–5 („poor grade“)						
HH 1–3 („good grade“)						
Angiographischer VSP						
Kein angiographischer VSP						

Grüne Felder stellen technisch und klinisch erfolgversprechende Behandlungsszenarien dar, gelbe Felder symbolisieren eine für die jeweilige Situation suboptimale Behandlungsform, rot unterlegte Felder weisen auf Behandlungsszenarien mit – in Einzelfällen und nach eingehender Risikoabwägung – akzeptablen, erfahrungsgemäß jedoch erhöhten Behandlungsmorbiditäten hin. Diese Form der Darstellung soll – weg von der vereinfachenden „Clip-versus-Coil“-Diskussion – zu einer vertiefenden Auseinandersetzung mit den verfügbaren Behandlungsformen beitragen.

PAO: parent artery occlusion; PAO + BP: parent artery occlusion mit Bypasschutz; SAB: Subarachnoidalblutung; ICB: intrazerebrale Blutung; HH: Hunt-Hess-Skala; VSP: Vasospasmus

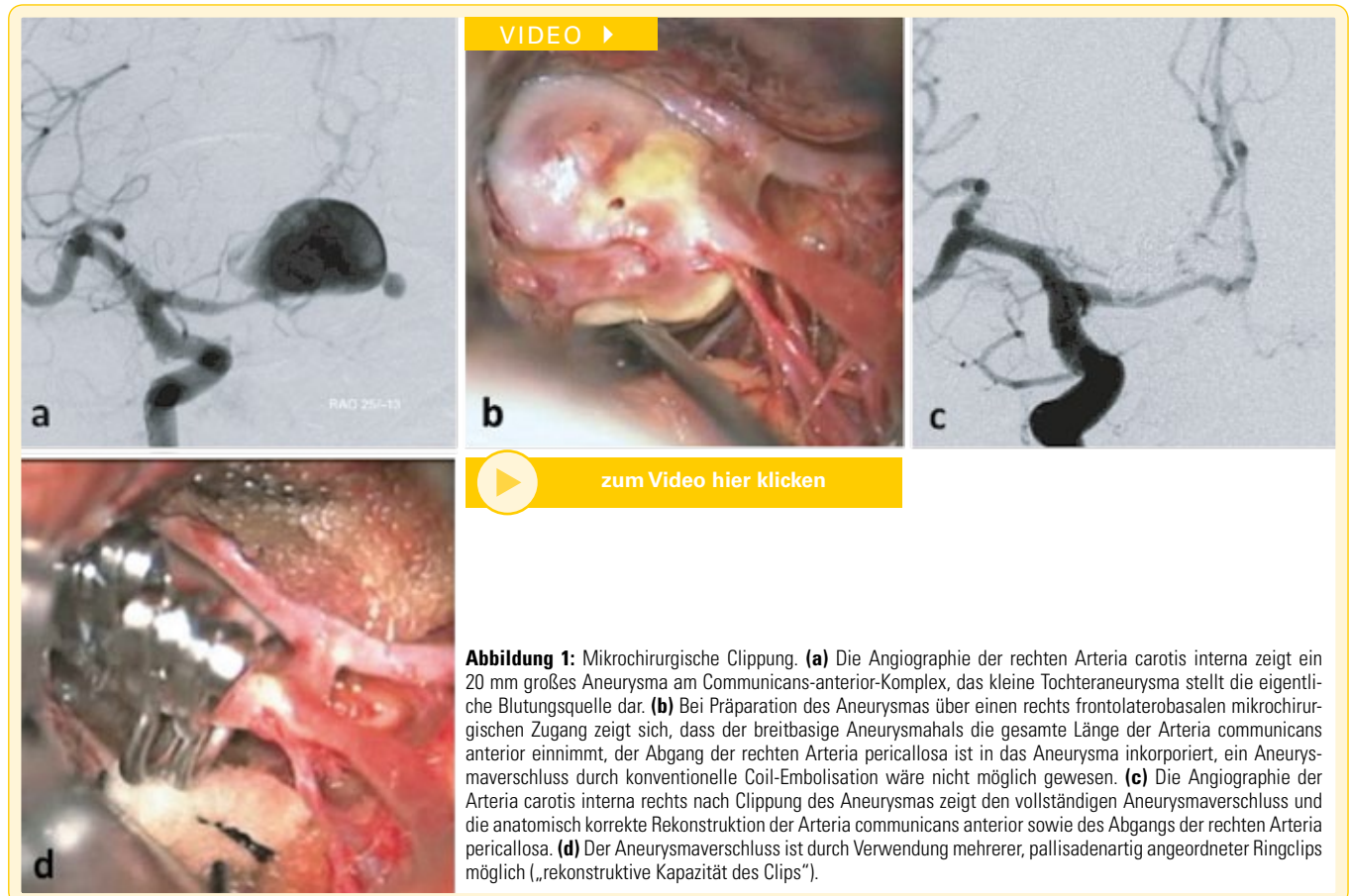
* Target® Detachable Coils – 360 Shape. Image courtesy of Stryker Neurovascular, copyright © 2014 Stryker, 90687294.AC

Neuroform EZ® Stent System. Image courtesy of Stryker Neurovascular, copyright © 2011 Stryker, 90545669.AB. The Neuroform® Micro-delivery Stent System is approved under a Humanitarian Device Exemption (HDE).

Verhinderung potenziell tödlicher Nachblutungen besteht, stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Prinzipiell kann zwischen Techniken, welche zum Verschluss des Aneurysmas unter Erhalt des aneurysmatragenden Gefäßes führen, und Techniken, welche im Zuge des Aneurysmaverschlusses auch das aneurysmatragende Gefäß verschließen, unterschieden werden. Diese Unterscheidung zwischen so genannten „rekonstruktiven“ und „dekonstruktiven“ Techniken geht auf Berenstein zurück, welcher in den 1990er-Jahren eine schematische Darstellung der endovaskulären Behandlungsmöglichkeiten zerebraler Aneurysmen geben wollte. Dieses Schema ist auf alle Behandlungsmethoden zerebraler Aneurysmen, d. h. chirurgische und endovaskuläre Techniken, anwendbar, eine in diesem Sinne erweiterte Klassifikation wurde von unserer Kli-

nik etabliert [5] und von anderen Arbeitsgruppen übernommen [6]. In Tabelle 1 ist die in diesem Zusammenhang publizierte tabellarische Darstellung [5] erneut wiedergegeben und um die im „Barrow Ruptured Aneurysm Trial“ (BRAT) [7, 8] dokumentierte, signifikant höhere chirurgische Behandlungsmorbidität rupturierter Aneurysmen der hinteren Zirkulation erweitert.

Für die Behandlung rupturierter Aneurysmen haben sich dekonstruktive Techniken deshalb als nachteilig erwiesen, weil durch den therapeutischen Gefäßverschluss die ohnehin schon reduzierte Durchblutung des Gefäßterritoriums distal des Aneurysmas in der anschließenden Vasospasmusphase in unvorhersehbarer Weise noch weiter beeinträchtigt werden kann.



Bereits in der ersten „Cooperative Study“ in den 1960er-Jahren [9] wurde auf die unverhältnismäßig hohe Infarktrate (> 30 %) nach dekonstruktiver Behandlung rupturierter Aneurysmen hingewiesen.

In den Abbildungen 1–5 sind die in Tabelle 1 schematisch dargestellten Behandlungsoptionen exemplarisch wiedergegeben. Unter den rekonstruktiven Behandlungstechniken finden sich sowohl die mikrochirurgische Clippung (Abb. 1) [3, 4] als auch die endosakuläre Coil-Embolisation [10–13], d. h. die einander häufig oberflächlich in „Clip-versus-Coil“-Diskussionen gegenübergestellten Methoden der Aneurysmathherapie sind einander – aus physiologischer Sicht in Hinblick auf die Versorgung des Gefäßterritoriums distal des Aneurysmas – ähnlich. Die Anwendung stentgestützter rekonstruktiver Techniken [14, 15] ist in der Akutphase nach aSAB problematisch, da durch die Notwendigkeit zur doppelten thrombozytenaggregationshemmenden Therapie zahlreiche, im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung erforderliche Maßnahmen erschwert oder völlig unmöglich werden (Hirnpunktionen für die Drainage von posthämorrhagischem Hydrozephalus oder Implantation von Hirndrucksonden). Wie in Abbildung 2 dargestellt, kann in seltenen Fällen auf diese Behandlungsform zurückgegriffen werden. Selbst die Implantation von vergleichsweise noch thrombogeneren Flowdivertern (Pipeline u. ä.) [16] und die Stentimplantation ohne begleitende Antikoagulation [17] sind beschrieben. Eine Alternative zur Behandlung chirurgisch schwieriger, breitbasiger, rupturierter Aneurysmen können die Techniken der „palliativen“ Embolisation des Aneurysmafundus – mit späterer stentgestützter Embolisation des Halsbereiches – und die Technik der Ballonunterstützung

[18, 19] bieten, bei der anstelle eines permanenten Implantates im Sinne eines Stents lediglich ein Ballonkatheter für die kurze Zeit der Embolisation intermittierend vor dem Aneurysmahals inflatiert wird und so die Coils am Prolabieren in das aneurysmatragende Gefäß gehindert werden. Wenn in seltenen Fällen dekonstruktive Techniken des therapeutischen – chirurgischen oder endovaskulären – proximalen Gefäßverschlusses [20–29] eingesetzt werden müssen, ist dies nur in bestimmten anatomischen Lokalisationen (Abb. 3), nach vorheriger Revascularisationsoperation („therapeutischer Gefäßverschluss unter Bypassschutz“, Abb. 4, 5), oder bei ausreichend guten – vorab angiographisch eingehend untersuchten – „Cross-flow“-Verhältnissen („Flow-Modifikationstechniken“) ohne relevant erhöhtes Infarktrisiko möglich.

■ „Clip vs. Coil“

Obwohl in Tabelle 1 ein breites Spektrum an Therapiemöglichkeiten dargestellt ist, ist in der Behandlung rupturierter Aneurysmen die am häufigsten gestellte Frage jene nach den verfügbaren „Clip-oder-Coil“-Optionen. Wesentliche Informationen zur derzeitigen Studienlage und zum Stellenwert dieser beiden rekonstruktiven Therapieformen finden sich in den Publikationen der ISAT- [1, 30, 31] und BRAT- [7, 8] Studien.

Die Kernaussage der 2002 in The Lancet publizierten ISAT-Studie [1] ist, dass 1 Jahr nach aSAB und akuter Aneurysmathherapie 30,6 % (243/793) der operierten, jedoch nur 23,7 % (190/801) der embolisierten Patienten ein schlechtes neurologisches Outcome im Sinne von modifizierter Rankin Scale

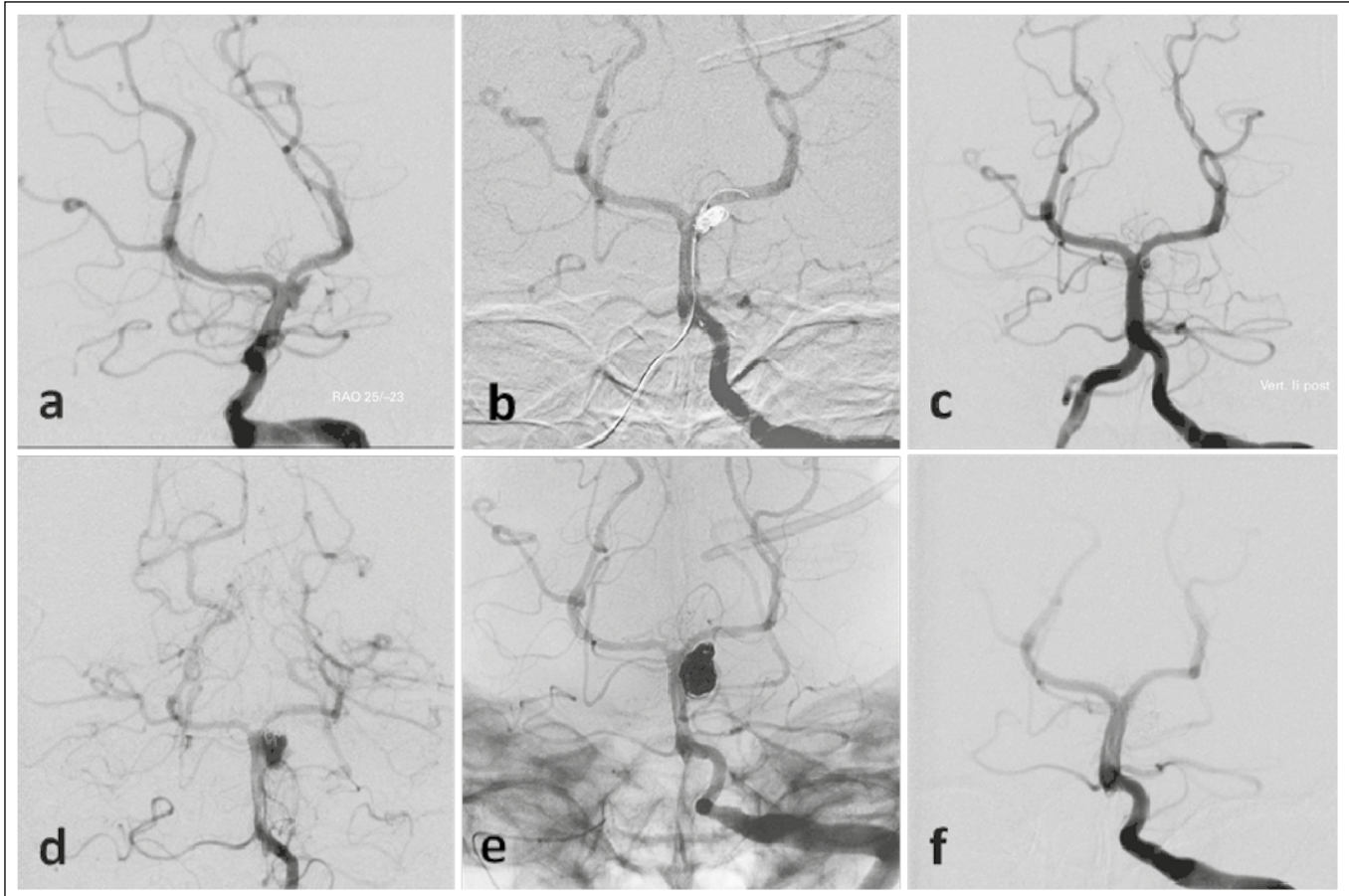


Abbildung 2: Stentgestützte Coil-Embolisation. (a) Angiogramme der Vertebralarterien zeigen ein atypisches rupturiertes Aneurysma des distalen Basilarisstammes. (b, c) In einem ersten Behandlungsversuch wird eine ballongestützte Coil-Embolisation vorgenommen, um den sakkulären Teil des Aneurysmas in der Akutphase nach aSAB verschließen zu können. Die konventionellen Behandlungsoptionen der Mikrochirurgie bzw. der Coil-Embolisation erscheinen im konkreten Fall nicht möglich. (d) In einer Kontrollangiographie eine Woche nach Erstbehandlung zeigt sich ein deutliches Aneurysmarezidiv, was die Vermutung einer Basilarisdissektion nahelegt. (e) In einem Zweiteingriff wird ein Stent vom dissezierten Basilarisstamm in das P1-Segment der linken Arteria cerebri posterior gelegt und das Rezidivaneurysma durch stentgestützte Coil-Embolisation behandelt. (f) Im 3-Jahres-Follow-up zeigt sich das behandelte Aneurysma stabil verschlossen. Konventionelle Stents alleine tragen nicht zum Aneurysmaverschluss bei, sie werden von den Herstellern selbst als non-occlusive devices bezeichnet, d. h. sie dienen nur zur Abstützung der anschließend eingebrachten Coils. Im konkreten Fall wurde 1 Woche nach aSAB die zur intrakraniellen Stentimplantation erforderliche, doppelte thrombozytenaggregationshemmende Medikation modifiziert (Aspirin und – aufgrund seiner Antagonisierbarkeit im Blutungsfall – Heparin, Verzicht auf Clopidogrel in der Akutphase), was das Risiko von In-stent-Thrombosen und ischämischen Komplikationen bei solchen Eingriffen weiter erhöht. Solange weder Heparin-coated- noch Drug-eluting Stents für die intrakranielle Anwendung – ohne die Notwendigkeit zur begleitenden Antikoagulation in der Akutphase nach aSAB – verfügbar sind, muss die Stentimplantation zur Behandlung rupturierter Aneurysmen Sonderfällen wie dem dargestellten vorbehalten bleiben. Möglicherweise werden in Zukunft Flowdiverter in dieser Indikation zum Einsatz kommen.

(mRS) 3–6 („dependency or death“) haben, was einer statistisch signifikanten ($p = 0,0019$) relativen (22,6 %) und absoluten (6,9 %) Risikoreduktion zugunsten der endovaskulären Therapieform entspricht.

In einer weiteren Publikation in *The Lancet* 2005 wird das 1-Jahres-Follow-up der ISAT-Population detailliert veröffentlicht [30], wobei nur geringe Veränderungen gegenüber der Erstpublikation [1] vorgenommen werden: 30,9 % (326/1055) der operierten und 23,5 % (250/1063) der embolisierten Patienten sind in mRS 3–6, was einer statistisch hochsignifikanten Risikoreduktion ($p = 0,001$) zugunsten der endovaskulären Therapieform entspricht.

In der dritten Publikation der ISAT-Resultate in *The Lancet* 2009 [31] zeigt sich beim 5-Jahres-Follow-up eine signifikant erhöhte Mortalität in der operierten Gruppe (14 % [144/1041] Operation vs. 11 % [112/1046] Embolisation), jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied mehr im neurologischen Outcome der Überlebenden (mRS 0–2, „independent survival“; Operation 82 % [584/713] vs. Embolisation 83 % [626/755]).

Bereits im Jahr 2000 wurde von Koivisto und Hernisniemi in Stroke [32] eine vergleichsweise kleine Studienpopulation beschrieben, in welcher „good neurologic outcome“ in 76,9 % (40/52) der embolisierten und 66,7 % (38/57) der operierten Patienten nach aSAB berichtet wird, was einer absoluten Differenz von 10,2 % zugunsten der endovaskulären Therapieform entspricht.

Die Kernaussage der 2012 im *Journal of Neurosurgery* publizierten BRAT-Studie [7] ist, dass 1 Jahr nach aSAB und akuter Aneurysmathherapie 33,7 % (69/205) der operierten, jedoch nur 23,2 % (46/198) der embolisierten Patienten in mRS 3–6 („poor outcome“) sind, was einer statistisch signifikanten ($p = 0,02$) absoluten Risikoreduktion von 10,5 % zugunsten der endovaskulären Therapieform entspricht.

Im 2013 im *Journal of Neurosurgery* publizierten 3-Jahres-Follow-up der BRAT-Studienpopulation [8] findet sich weiter eine – statistisch nun nicht mehr signifikante ($p = 0,25$) – absolute Risikoreduktion von 5,8 % in Hinblick auf das neurologische Outcome zugunsten der endovaskulären Therapieform. Während Patienten mit rupturierten Aneurysmen der vorderen

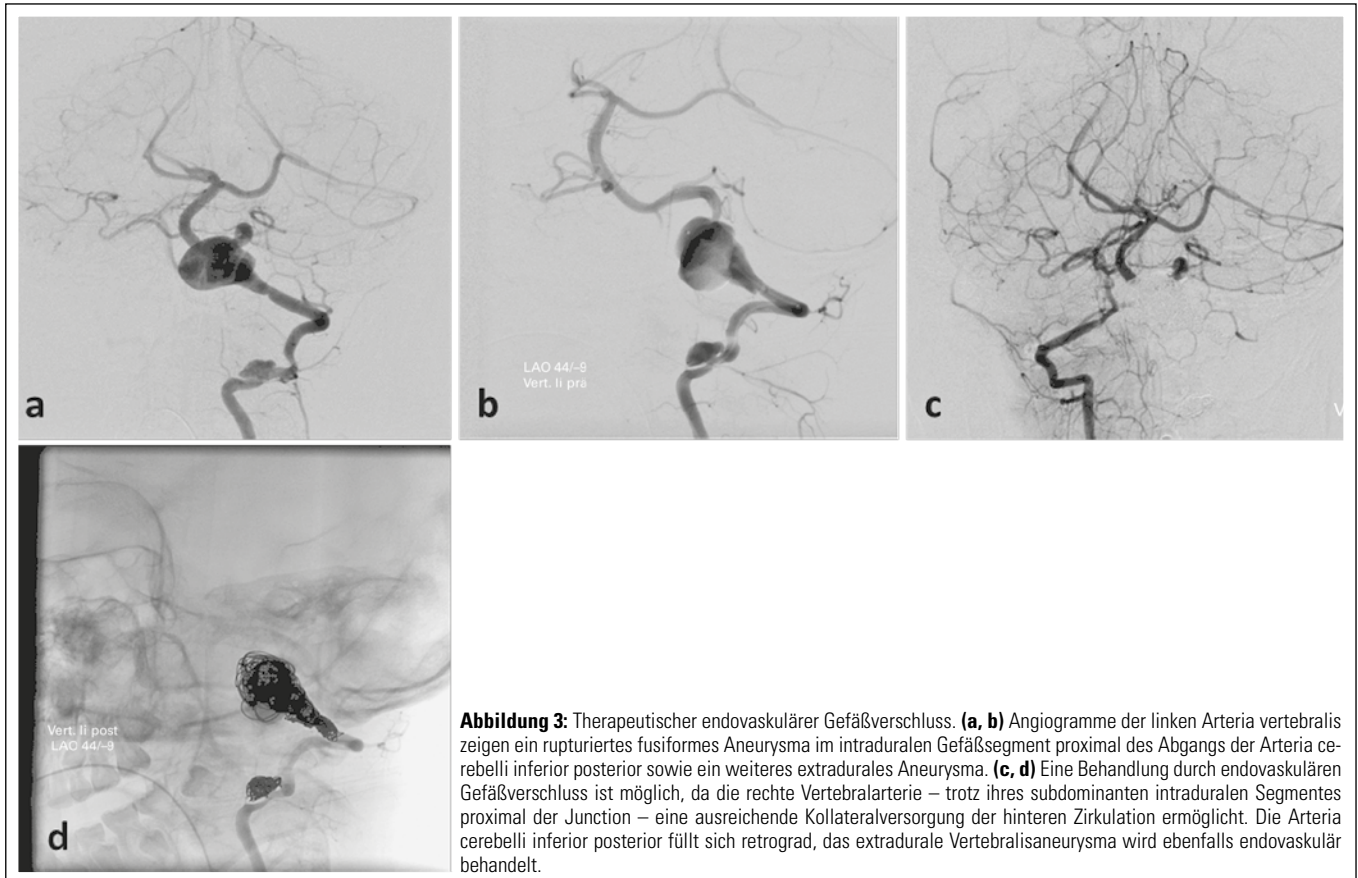


Abbildung 3: Therapeutischer endovaskulärer Gefäßverschluss. (a, b) Angiogramme der linken Arteria vertebralis zeigen ein rupturiertes fusiformes Aneurysma im intraduralen Gefäßsegment proximal des Abgangs der Arteria cerebelli inferior posterior sowie ein weiteres extradurales Aneurysma. (c, d) Eine Behandlung durch endovaskulären Gefäßverschluss ist möglich, da die rechte Vertebralarterie – trotz ihres subdominanten intraduralen Segmentes proximal der Junction – eine ausreichende Kollateralversorgung der hinteren Zirkulation ermöglicht. Die Arteria cerebelli inferior posterior füllt sich retrograd, das extradurale Vertebralisaneurysma wird ebenfalls endovaskulär behandelt.

Zirkulation 3 Jahre nach Operation bzw. Embolisation vergleichbare neurologische Outcomes haben, erreichen Patienten mit rupturierten Aneurysmen der hinteren Zirkulation den primären Studienendpunkt (mRS 3–6) nach Operation 5× häufiger als nach Embolisation, d. h. relevante neurologische Behinderungen sind nach Operation von Aneurysmen der hinteren Zirkulation 5× wahrscheinlicher als nach Embolisation.

Obwohl in diesen Studien die endovaskuläre Therapie rupturierter Aneurysmen der Operation überlegen scheint, ist eine genauere Betrachtung der Ergebnisse erforderlich, da die Autoren manche, für eine ausgewogene Diskussion erforderliche Informationen durch missverständliche Darstellungen und Formulierungen nur implizit verfügbar gemacht haben.

Im Studienprotokoll der ISAT-Studie wird als „primary objective“ angegeben: „[T]o determine whether a policy of endovascular treatment compared with a policy of neurosurgical treatment reduced the proportion of patients dependent or dead, as defined by modified Rankin Scale (mRS) 3–6, at one year by 25 %“. Um eine prospektiv randomisierte multizentrische Studie durchführen zu können, durften nur jene Patienten inkludiert werden, deren rupturiertes Aneurysma sowohl chirurgisch als auch endovaskulär mit vergleichbar guter Wahrscheinlichkeit behandelbar war („clinical equipoise“). Diese Entscheidung wurde von Neurochirurgen und Neuroradiologen gemeinsam getroffen, wodurch z. B. verhindert werden konnte, dass Patienten mit endovaskulär unbehandelbaren Aneurysmen in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden. Durch dieses Ausschlusskriterium kam es dazu, dass nur 22 % (2143/9559) der gescreenten Patienten in die ISAT-Studie eingeschlossen werden konnten. Aus den in ISAT publi-

zierten Daten kann geschlossen werden, dass (1) bei etwa 20 % der Aneurysmapatienten tatsächlich „clinical equipoise“ bestehen dürfte, d. h. dass etwa 20 % der rupturierten Aneurysmen – aus rein technischer Sicht – chirurgisch und endovaskulär gleich gut behandelbar sind, (2) die ISAT-Studienergebnisse für diese kleine Subpopulation, nicht jedoch für die restlichen knapp 80 % der rupturierten Aneurysmen – für welche anhand morphologischer und klinischer Kriterien klare Indikationen für die chirurgische oder endovaskuläre Therapie bestehen – anwendbar sind und (3) die ISAT-Studienergebnisse nicht auf die Gruppe der unrupturierten Aneurysmen übertragen werden dürfen. Der Umstand, dass die ISAT-Studienergebnisse nicht auf eine „Non-ISAT“-Population übertragen werden dürfen, ist auch den Studienautoren bewusst. In einem Editorial [33] zur ersten ISAT-Publikation in *The Lancet* 2002 [1] wird darauf hingewiesen: „[I]t is difficult to generalize the results of this study to the entire population of patients with aneurysmal SAH, and application to practice must be limited to those whose characteristics match those randomized in ISAT.“

Die geringe Einschussrate (22 %) in die ISAT-Studie schränkt die Gültigkeit der Ergebnisse innerhalb der Studienpopulation, in welcher statistisch signifikante Resultate erzielt werden konnten, nicht ein. Die hohe Zahl der außerhalb von ISAT operierten Patienten stellt für die Studie methodisch kein Problem dar – dieser Aspekt wurde bereits anhand der ersten EC/IC-Bypassstudie diskutiert [34, 35], wo häufig die „Coronary Artery Surgery Study“ (CASS) [36] als Beispiel zitiert wurde. In diese Studie wurden von den 400.000 Patienten, welche sich in den USA zwischen 1975 und 1979 einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen hatten, nur 4 % eingeschlossen und letztlich sogar nur 0,2 % der Patienten randomi-

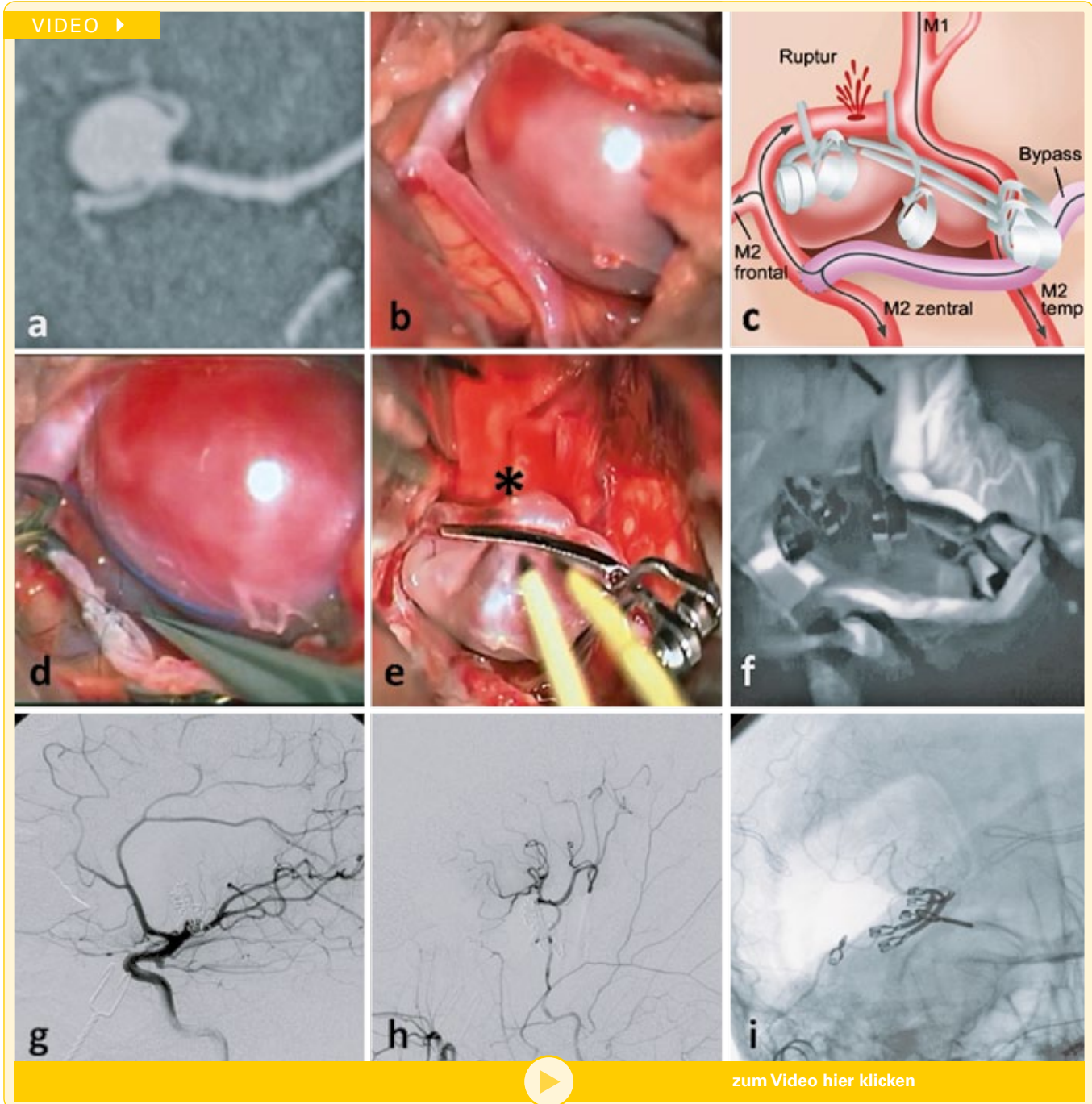


Abbildung 4: Therapeutischer chirurgischer Gefäßverschluss unter selektiver Revaskularisation. (a) CT-Angiographie und (b) intraoperative Exploration zeigen ein breittasiges, rupturiertes, rechtsseitiges Mediabifurkationsaneurysma. Das Aneurysma wurde an einer auswärtigen Klinik exploriert und als Blutungsquelle nicht das Aneurysma selbst, sondern eine Dissektion des proximalen frontozentralen M2-Segmentes identifiziert (c, e). Nach Anlage eines arteriellen Low-flow-Bypasses am frontozentralen M2-Ast in der sylvischen Furche (c, d) wird das Aneurysma geclippt, (e) die Rupturstelle am M2-Ast ist als bräunliche Verfärbung (*) zu erkennen. Das rupturierte Segment wird durch einen proximalen und distalen Clipverschluss („trapping“) verschlossen, die resultierende Perfusion des Mediastromgebietes kann intraoperativ (f) durch Fluoreszenzangiographie und (g–i) angiographisch kontrolliert werden und ist in (c) graphisch dargestellt. Die Füllung der temporalen M2-Gruppe erfolgt orthograd über den Mediahauptstamm, die frontozentrale M2-Gruppe wird über den Bypass versorgt (h).

siert, ohne dass die Studienergebnisse oder die Effektivität der koronaren Bypasschirurgie deswegen angezweifelt worden wären. Wie o. a. ist jedoch eine Verallgemeinerung der ISAT-Ergebnisse auf „Non-ISAT“-Populationen („unruptured“, „no clinical equipoise“) unzulässig.

Im Gegensatz zur multizentrischen, prospektiv randomisierten ISAT-Studie verwendet die BRAT-Studie [7, 8] eine Methode der „Prärandomisierung“, ähnlich einem von Zelen beschriebenen und von Raymond in diesem Zusammenhang zitierten Studiendesign [37]. In der BRAT-Studie wurde eine

gleichmäßige Verteilung der eingeschlossenen rupturierter Aneurysmen zwischen chirurgischer und endovaskulärer Therapieform dadurch sichergestellt, dass Patienten abwechselnd im Verhältnis 1:1 zwischen den neurochirurgischen (Spetzler RF, Zabramski JM) und endovaskulären (McDougall CG, Albuquerque FC) Behandlern aufgeteilt wurden, wodurch eine im Vergleich zu ISAT deutlich höhere Einschlussrate von 65 % (471/725) erreicht werden konnte. Die Behandler in BRAT hatten ein so genanntes „right of first refusal“, d. h. wenn endovaskulär unbehandelbare Aneurysmen den endovaskulären Behandlern zugeordnet wurden, konnten diese

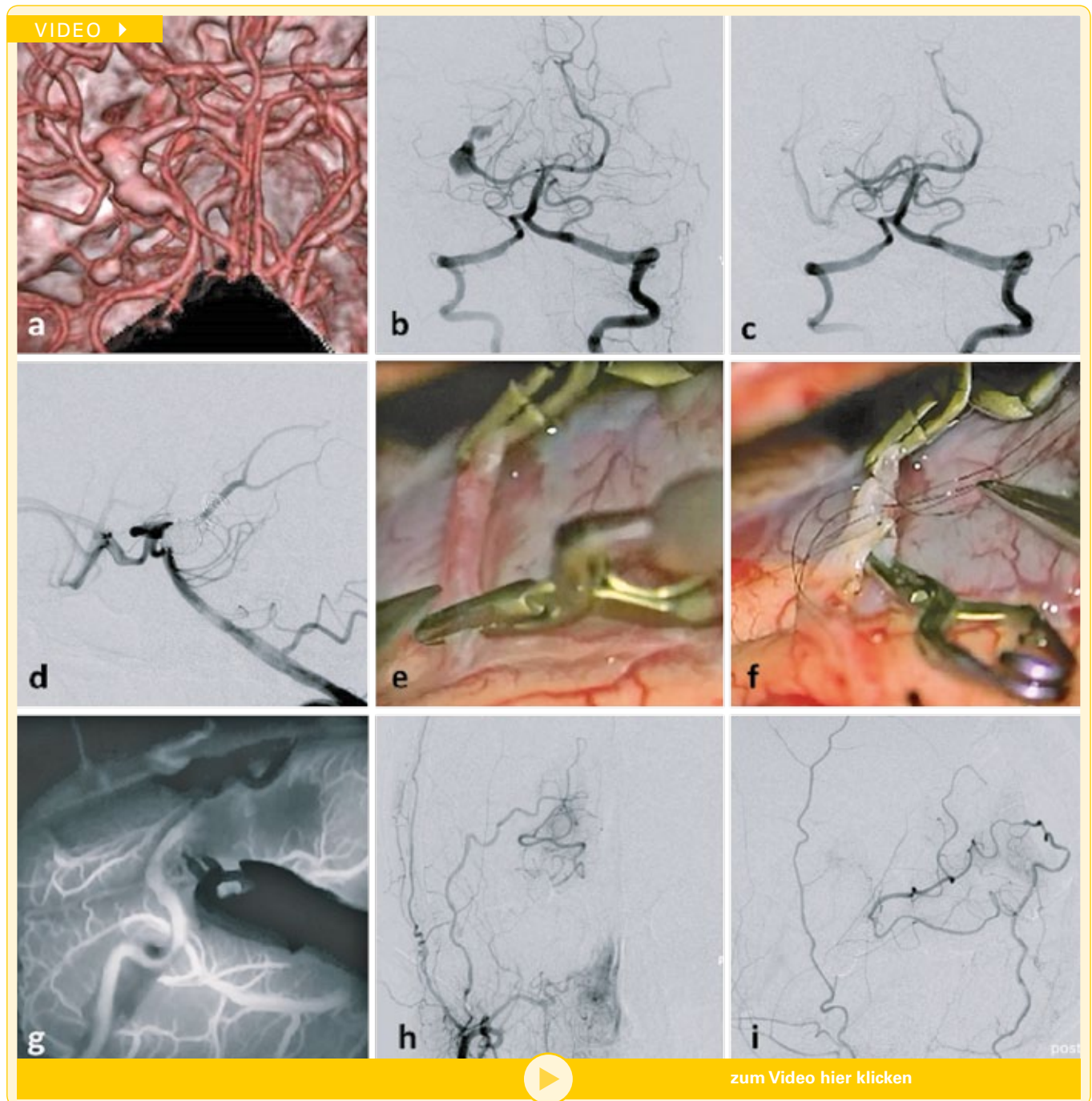


Abbildung 5: Therapeutischer endovaskulärer Gefäßverschluss unter Bypassschutz. (a) CT-Angiogramm und (b) Angiographie des Vertebralisstromgebietes zeigen ein rupturiertes, fusiformes peripheres Aneurysma der Arteria cerebri posterior rechts. Das Aneurysma ist mehrbäuchig, wahrscheinlich dissezierend und für die stentgestützte Coil-Embolisation schlecht geeignet. Eine mögliche Lösung stellt ein endovaskulärer therapeutischer Verschluss des dissezierten Gefäßsegmentes unter Bypassschutz dar. Nach Anlage eines interhemisphärischen arteriellen Low-flow-Bypasses an die distale rechte Arteria cerebri posterior (e–g) werden das Aneurysma und das aneurysmatragende Gefäß in selber Narkose durch konventionelle Coil-Embolisation verschlossen (c, d). (h, i) Angiogramme der rechten Arteria carotis externa zeigen die Versorgung des peripheren Posteriorstromgebietes distal des Aneurysmas über den Bypass.

die Behandlung ablehnen und der Patient gelangte in den chirurgischen Behandlungsarm. Dieses Studiendesign erklärt die bemerkenswert hohe „Cross-over“-Rate in BRAT (75 Patienten von Coil zu Clip [38 %], 4 Patienten von Clip zu Coil) und wurde wiederholt kritisiert. In einem Kommentar zur ersten BRAT-Publikation in 2012 [37] wird von der Gruppe in Montreal festgehalten: „The BRAT was not, in fact, a randomized trial, but a registry of patients treated in 1 of 2 ways: Group A is made up of patients who happened to arrive on surgical days. They are told that surgery provides the best outcome for their particular case. Group B is made up of patients who

happened to arrive on endovascular days, further selected to the best cases for coil embolisation.“ In einem Kommentar [38] zur BRAT-Follow-up-Publikation in 2013 [8] wird auf das Problem der „cross-overs“ in chirurgischen Studien eingegangen und geschlossen: „The best way to achieve this, with pre-randomization or with conventional trials, remains to be seen. In surgical cultures that are typically resistant to conventional trials, the BRAT design may well be the best way.“

Im Gegensatz zu ISAT handelt es sich bei BRAT um ein Single-center-Register, allerdings in einem Zentrum mit welt-

weit herausragender Expertise auf dem Gebiet der Aneurysmachirurgie. Das BRAT-Studiendesign stellt – implizit – darauf ab, dass hier herkömmliche Embolisierungstechniken mit der weltweit bestmöglichen Aneurysmachirurgie verglichen werden sollen. Sollte selbst unter diesen Umständen die Embolisierung der Chirurgie überlegen sein, so wäre das ein gewichtiges Argument für die endovaskuläre Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen. Dieser Aspekt ist wesentlich, da die neurochirurgischen Ergebnisse in ISAT heftig kritisiert und als unterdurchschnittlich bezeichnet wurden. Solomon führte in einem Kommentar dazu aus: „[If these results were the outcomes of one of my junior faculty members, I would no longer allow him to perform aneurysm surgery]“ [39]. Wiederholt wurde geäußert, dass die endovaskulären Ergebnisse lieber mit den Ergebnissen der weltweit führenden aneurysmachirurgischen Zentren hätten verglichen werden sollen. In BRAT findet sich dieser Ansatz nicht nur wieder, sondern er stellt die eigentliche Motivation zur Durchführung dieser Studie dar.

Allerdings ist auch ISAT nicht notwendigerweise eine „internationale“ multizentrische Studie. Aus dem 2009 publizierten ISAT-5-Jahres-Follow-up [31] ergibt sich, dass > 96 % (778/813) der embolisierten und > 82 % (635/769) der operierten Patienten aus britischen Zentren stammen, d. h. lediglich 169 der 1582 nachuntersuchten Patienten wurden nicht in Großbritannien behandelt. Dieser Aspekt ist insbesondere bei der Analyse der Nachblutungen in ISAT von Bedeutung.

Ein wesentlicher Kritikpunkt an ISAT ist nämlich die Methode, mit welcher Nachblutungen aus dem rupturierten Aneurysma – nach Randomisierung, aber noch vor der eigentlichen Behandlung – analysiert werden. Im Gegensatz zu BRAT, wo Intent-to-treat-, As-treated- und Cross-over-Resultate gesondert berichtet werden, sind in ISAT zumeist nur Intent-to-treat-Resultate verfügbar. Das bedeutet im konkreten Fall, dass auch Nachblutungen aus dem rupturierten Aneurysma – nach Randomisierung, aber noch vor der eigentlichen Behandlung – als Morbidität bzw. Mortalität der jeweiligen Behandlungsform gerechnet werden. Im Fall von ISAT bedeutet das, dass noch vor Behandlungsbeginn 17 von 1073 embolisierten und 28 von 1070 operierten Patienten eine Nachblutung aus dem rupturierten Aneurysma erlitten haben. Obwohl merklich mehr Patienten im chirurgischen ($n = 28$) als im endovaskulären Arm ($n = 17$) der Studie eine Nachblutung erlitten, ist diese Differenz statistisch nicht signifikant; es wäre inkorrekt zu argumentieren, dass das schlechtere neurologische Outcome [1, 30] und die höhere Mortalität [1, 30, 31] in der chirurgischen Gruppe alleine auf eine höhere präoperative Nachblutungsrate zurückzuführen sind. Dieser Aspekt wurde auch deshalb lange diskutiert, weil im chirurgischen Arm der ISAT-Studie merklich mehr Zeit (1,7 Tage) zwischen aSAB, Randomisierung und Therapie vergangen war als im endovaskulären Arm der Studie (1,1 Tage). Vor diesem Hintergrund ist die o. a. Bemerkung, dass lediglich 169 von 1582 Patienten beim ISAT-5-Jahres-Follow-up [31] außerhalb Großbritanniens behandelt wurden, von Bedeutung, da solche und andere Probleme lokaler Organisationsstrukturen (z. B. Consultant-System, Wartezeiten auf die Behandlung) als confounders weder im Studienprotokoll noch in der Auswertung erwähnt werden. Wichtiger als der Umstand, dass in ISAT operierte Patienten später als embolisierte Patienten behandelt wurden – und so statistisch insigni-

fikant häufiger präoperative Nachblutungen erlitten –, ist der Umstand, dass die Mortalität der Nachblutungen im chirurgischen Arm der ISAT-Studie signifikant höher war. Wie in den ISAT-Publikationen 2002 und 2005 [1, 30] dargestellt, liegt die Mortalität der präoperativen Aneurysmanachblutungen in der endovaskulären Gruppe bei 41 % (7/17), in der chirurgischen Gruppe jedoch bei fast 68 %; d. h. das relative Risiko, eine tödliche Aneurysmanachblutung noch vor Behandlungsbeginn zu erleiden, ist im chirurgischen Arm der ISAT-Studie um 36 % höher. Die präoperativ tödlich nachgebluteten Aneurysmen, welche also nie operiert worden sind, werden nach dem ISAT-Intent-to-treat-Algorithmus als Mortalität der chirurgischen Therapieform zugeschrieben.

In rezenten Publikationen [40, 41] werden deshalb – nachträglich und damit zumindest formell methodisch inkorrekt – die Fälle tödlicher Aneurysmanachblutungen nach Randomisierung, aber noch vor Behandlung aus der ISAT-Studienpopulation ausgeschlossen und die klinischen Ergebnisse neu berechnet. Ohne Ausschluss der randomisierten, wegen tödlicher Nachblutungen aber nicht behandelten Patienten ergibt sich eine 5-Jahres-Mortalität von 13,8 % (144/1041) für die operierten und 10,7 % (112/1046) für die embolisierten Patienten ($p = 0,03$). Nach Ausschluss dieser o. a. Patientengruppe besteht zwischen der chirurgischen (12,2 % [125/1022]) und der endovaskulären (10,1 % [105/1039]) Behandlungsform hinsichtlich der Mortalität nach 5 Jahren keine statistisch signifikante Differenz mehr ($p = 0,1$).

Diese Überlegungen sind wesentlich für eine realistische Einschätzung der publizierten ISAT-5-Jahres-Follow-up-Ergebnisse [31], welche für Verwunderung sorgten, weil sich als letzter verbliebener, statistisch signifikanter Vorteil der endovaskulären Therapieform gegenüber der Aneurysmachirurgie eine niedrigere 5-Jahres-Mortalität fand – ein Umstand, der mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und den für beide Behandlungsformen beschriebenen Morbiditäten nicht gut erklärbar war. Es ist bemerkenswert, dass ein so wesentlicher „confounder“ wie die signifikant höhere Mortalität der präoperativen Aneurysmanachblutung in beiden Behandlungsarmen der Studie, welche von den ISAT-Studienautoren in 3 *Lancet*-Publikationen [1, 30, 31] unkommentiert als behandlungsassoziierte Mortalität der Aneurysmachirurgie ausgewiesen wurde, so lange nicht aufgegriffen wurde. Eine solche tendenziöse Darstellung der Studiendaten wäre nicht notwendig gewesen, da sich auch nach Ausschluss der tödlichen präoperativen Aneurysmanachblutungen in allen ISAT-Publikationen tendenzielle, statistisch jedoch nicht mehr signifikante Vorteile für die endovaskuläre Therapieform gezeigt haben, insbesondere eine geringere Mortalität (10,1 % endovaskulär vs. 12,2 % chirurgisch) und ein tendenziell besseres neurologisches Outcome (independent survival: 83 % endovaskulär vs. 82 % chirurgisch) [1, 30, 31, 42, 43].

Auch in der BRAT-Studie, in welcher die Ergebnisse als intent to treat, as treated und cross-over berichtet werden, finden sich in bestimmten Subpopulationen Vorteile für die endovaskuläre Therapieform. In der ursprünglichen Publikation aus 2012 [7] findet sich nach dem Intent-to-treat-Ansatz ein „poor outcome“ (mRS 3–6) bei 33,7 % (69/205) der operierten und 23,2 % (46/198) der embolisierten Patienten, was

einer absoluten Risikoreduktion von 10,5 % zugunsten der endovaskulären Therapieform entspricht. Der As-treated-Analyse folgend – welche die 75 „cross-overs“ vom endovaskulären in den chirurgischen Arm der Studie sowie die 4 „cross-overs“ vom chirurgischen in den endovaskulären Studienarm berücksichtigt – findet sich ein „poor outcome“ bei 33,9 % (83/245) der operierten und 20,4 % (23/113) der embolisierten Patienten, was einer im Vergleich zum Intent-to-treat-Ansatz noch höheren absoluten Risikoreduktion zugunsten der endovaskulären Therapieform von 15,5 % entspricht. Werden alle „cross-overs“ (n = 79) von der Analyse ausgeschlossen – verbleiben also nur „ideale“ chirurgische und „ideale“ endovaskuläre Aneurysmen –, so findet sich ein „poor outcome“ ebenfalls signifikant (p = 0,005) häufiger in der chirurgischen (33,9 % [61/180]) als in der endovaskulären (18,4 % [20/109]) Behandlungsgruppe.

Im 3-Jahres-Follow-up von BRAT in 2013 [8] tritt der in der ursprünglichen Publikation klare klinische Vorteil der endovaskulären Therapieform weniger deutlich zu Tage: Dem Intent-to-treat-Ansatz folgend findet sich ein „poor outcome“ bei 35,8 % der operierten und 30 % der embolisierten Patienten (p = 0,25). Werden rupturierte Aneurysmen der vorderen Zirkulation gesondert analysiert, so findet sich kein Unterschied im neurologischen 3-Jahres-Outcome zwischen der chirurgischen und der endovaskulären Therapieform. In der Diskussion argumentiert Spetzler: „[P]atients with anterior circulation aneurysms in BRAT demonstrated similar outcomes whether assigned to clipping or coiling [...] based on the BRAT results, a strong case can be made that there is equipoise in treatment-related morbidity and mortality rates for anterior circulation aneurysms“ [8].

Das kumulativ bessere neurologische Outcome der endovaskulären Therapiegruppe im BRAT-3-Jahres-Follow-up ist auf das 5× schlechtere Outcome der operierten Aneurysmen der hinteren Zirkulation zurückzuführen: „[P]atients with a posterior circulation aneurysm who were assigned to clipping were 5 times as likely to experience a poor neurologic outcome as patients with a posterior circulation aneurysm who were assigned to coil embolisation (p = 0.005)“ [8]. Diese Aussage ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die meisten neurochirurgischen Zentren weltweit übertragbar; man kann davon ausgehen, dass nur wenige Zentren ernsthaft argumentieren werden, die in BRAT dokumentierten BNI-Ergebnisse in der Aneurysmarchirurgie der hinteren Zirkulation in der Akutphase nach aSAB in statistisch signifikantem Ausmaß übertreffen zu können.

Neben den in ISAT [1, 30, 31] und BRAT [7, 8] publizierten klinischen Ergebnissen der beiden Therapieformen ist die Langzeitstabilität des Aneurysmaverschlusses das zweite wesentliche Qualitätskriterium der Behandlung. Im Falle der endovaskulären Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen wird der Vorteil einer minimalinvasiven Aneurysmatherapie (mit signifikant besseren neurologischen Ergebnissen in bestimmten Subgruppen [1, 7, 8, 30, 31]) um den Preis eines mechanisch schwächeren Aneurysmaverschlusses (mit signifikant höheren Rezidivraten in bestimmten Subgruppen [44–47]) erkaufte.

In der ursprünglichen ISAT-Publikation aus dem Jahre 2002 [1] finden sich innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlung

20 Nachblutungen in der endovaskulären und 8 Nachblutungen in der chirurgischen Gruppe sowie weitere 15 Nachblutungen in der endovaskulären und 5 Nachblutungen in der chirurgischen Gruppe > 30 Tage nach Behandlung. Die Mortalität dieser Nachblutungen liegt bei 48,5 % (17/35) in der endovaskulären und 53,8 % (7/13) in der chirurgischen Behandlungsgruppe. Die im ISAT-1-Jahres-Follow-up in 2005 [30] dargestellte Tabelle, welche eine nur insignifikant erhöhte Nachblutungsrate nach Embolisation (relative Risiko-Ratio 1:1,15) ausweist, ist irreführend, weil sie neuerlich jene 45 Patienten (endovaskulär 17, chirurgisch 28) einschließt, welche nach tödlichen Aneurysmanachblutungen nie behandelt worden sind.

Im ISAT-5-Jahres-Follow-up wird auf dieses Problem eingegangen und eingeräumt, dass nach dem As-treated-Ansatz das Nachblutungsrisiko nach endovaskulärer Therapie signifikant höher (p = 0,02) gewesen ist [31]. Die Nachblutungsraten > 1 Jahr nach Therapie sind jedoch in beiden Behandlungsgruppen sehr gering. In der endovaskulären Gruppe finden sich 10 Nachblutungen in 8447 Patientenjahren, in der chirurgischen Gruppe 3 Nachblutungen in 8177 Patientenjahren [31]. Dennoch wurde die Frage aufgeworfen, ob nicht jüngere Patienten nach aSAB – vor dem Hintergrund ihrer höheren Lebenserwartung und der höheren Nachblutungsrate nach Embolisation – präferenziell chirurgisch behandelt werden sollten [48, 49]. Der in einer Publikation arithmetisch ermittelte Cutoff von 40 Jahren ist ein theoretisches Konstrukt und durch klinische Daten bisher nicht belegt. Die Autoren führen dazu aus: „[W]hen treating ruptured cerebral aneurysms, the advantage of coil embolisation over clip ligation cannot be assumed for patients < 40 years old. In this age range the difference in the safety of the 2 procedures is small, and the better long term protection from SAH afforded by clip placement may give this treatment an advantage in the life expectancy for patients.“

In der ursprünglichen BRAT-Publikation von 2012 [7] werden 2 Nachblutungen berichtet. Bemerkenswerterweise betreffen beide Nachblutungen chirurgisch behandelte Patienten, während in der endovaskulären Gruppe keine Blutungsrezidive auftraten. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die nachgebluteten Patienten an dissezierenden Aneurysmen operiert und der Versuch einer gefäßerhaltenden chirurgischen Rekonstruktion unternommen wurde.

Die Zahl der Aneurysmarezidive nach Operation und Embolisation ist in beiden BRAT-Publikationen exakt dargestellt [7, 8]. In der endovaskulären Gruppe liegt die Rate der Kompletterschlüsse der behandelten Aneurysmen bei 58 % unmittelbar nach dem Eingriff und bei 52 % nach 3 Jahren. In der chirurgischen Gruppe liegt die Rate der Kompletterschlüsse bei 85 % unmittelbar nach der Operation und bei 87 % nach 3 Jahren (p < 0,0001). Dem As-treated-Ansatz folgend beträgt die Nachbehandlungsrate (1) in der chirurgischen Behandlungsgruppe 3,67 % (9/245) bei Entlassung aus dem Krankenhaus, 4,49 % (11/245) nach einem Jahr und 4,49 % (11/245) nach 3 Jahren, sowie (2) in der endovaskulären Behandlungsgruppe 2,66 % (3/113) bei Entlassung aus dem Krankenhaus, 10,62 % (12/113) nach einem Jahr und 13 % (14/113) nach 3 Jahren. Keiner der chirurgisch behandelten Patienten benötigte > 1

Jahr nach Therapie eine weitere Nachbehandlung. Kein endovaskulär behandelter Patient erlitt während des Nachuntersuchungszeitraumes eine Rezidivblutung. Die Nachbehandlungsrate ist in der endovaskulären Behandlungsgruppe statistisch signifikant höher ($p = 0,03$).

Interessanterweise ist davon auszugehen, dass bei Verwendung moderner Coils Aneurysmarezidive vergleichsweise seltener auftreten werden. Diese Annahme beruht auf der Analyse der in ISAT [1, 30, 31] und BRAT [7, 8] verwendeten Embolisationsmaterialien. Die in ISAT von 1994–2002 verwendeten Coils sind mit den heutigen Materialien nicht vergleichbar. Moderne Coils zeichnen sich durch 3-dimensionale Geometrie, eine Vielzahl unterschiedlicher Größen, Längen und Härten sowie unterschiedliche Beschichtungen aus, wodurch merklich bessere Langzeitstabilitäten zu erwarten sind. Auch die endovaskulären Behandler in der BRAT-Studie räumen ein, dass zum Studienzeitpunkt aus heutiger Sicht suboptimales Embolisationsmaterial verwendet worden ist [8].

Die Morbidität der Nachbehandlung endovaskulärer Aneurysmarezidive wird in der neurochirurgischen und neuroradiologischen Literatur kontroversiell diskutiert. Die meisten Studien, darunter ISAT [1, 30, 31], CARAT [50, 51] und andere [52–56], gehen davon aus, dass die Reembolisation endovaskulärer Aneurysmarezidive mit geringem Risiko möglich ist und die kumulative Behandlungsmorbidität nicht wesentlich erhöht. Die publizierten Ergebnisse unserer Serie [52] sowie jene anderer Autoren [57–60] zeigen, dass auch die chirurgische Clippung endovaskulärer Aneurysmarezidive zu meist ohne nennenswerte Schwierigkeiten möglich ist, sofern chirurgisch-technische Grundsätze – ausreichende Länge und kleiner Öffnungswinkel des repermeierten Aneurysmahalses, keine Versuche der Coil-Extraktion, gegebenenfalls Bypasslösungen – ausreichend berücksichtigt werden.

■ Ausblick und Relevanz für die Praxis

Obwohl an neurochirurgischen Zentren mit zerebrovaskulärer Expertise zahlreiche rekonstruktive und dekonstruktive Techniken zur Therapie zerebraler Aneurysmen zur Verfügung stehen (Tab. 1), finden in der Behandlung rupturierter Aneurysmen fast ausschließlich rekonstruktive Verfahren, d. h. Clippung und Coil-Embolisation, Verwendung. Die Ergebnisse von ISAT und BRAT sowie deren publizierte 3- und 5-Jahres-Follow-up-Studien bilden die derzeitige Studienlage ab.

Den BRAT-3-Jahres-Follow-up-Ergebnissen zufolge trägt die mikrochirurgische Clippung rupturierter Aneurysmen der hinteren Zirkulation eine 5-fach höhere Morbidität als die endovaskuläre Behandlung solcher Aneurysmen [8].

Für rupturierte Aneurysmen der vorderen Zirkulation findet sich im BRAT-3-Jahres-Follow-up nach mikrochirurgischer Clippung im Vergleich zur endovaskulären Therapie eine statistisch insignifikant erhöhte Morbidität, sodass in diesen Fällen die Therapieentscheidungen einzelfallabhängig erfolgen können [8].

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Molyneux AJ, Kerr R, Stratton I, et al.; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 1267–74.
2. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the cooperative aneurysm study. *Neurosurgery* 1983; 5: 479–81.
3. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73: 18–36.
4. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990; 73: 37–47.
5. Gruber A, Bavinszki G, Standhardt H, et al. Multimodale Therapie zerebraler Aneurysmen. Klinische, technische und angiographische Kriterien der Entscheidungsfindung. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2007; 8: 16–26.
6. Sherif C, Kleinpeter G. Modernes Management intrakranieller Aneurysmen. *Chirurgie* 4/2013; 10–1.
7. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2012; 116: 135–44.
8. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg* 2013; 119: 146–57.
9. Locksley HB. Report on the Co-operative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. Section V, Part 1: Natural history of subarachnoid haemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations based on 6368 cases in the Co-operative Study. *J Neurosurg* 1966; 28: 219–39.
10. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, et al. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 1991; 75: 1–7.
11. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, et al. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. *J Neurosurg* 1991; 75: 8–14.
12. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997; 86: 475–82.
13. Holmin S, Krings T, Ozanne A, et al. Intracranial saccular aneurysms treated by Guglielmi detachable bare coils at a single institution between 1993 and 2005: clinical long-term follow-up for a total of 1810 patient-years in relation to morphological treatment results. *Stroke* 2008; 39: 2288–97.
14. Szikora I, Guterman LR, Wells KM, et al. Combined use of stents and coils to treat experimental wide-necked carotid aneurysms: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1091–102.
15. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, et al. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: The Budapest experience with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1139–47.
16. Kulcar Z, Wetzel SG, Augsburger L, et al. Effect of flow diversion treatment on very small ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 2010; 67: 789–93.

In ISAT und BRAT finden sich im 1-Jahres-Follow-up statistisch signifikante neurologische Vorteile für die endovaskuläre vs. mikrochirurgische Behandlung rupturierter Aneurysmen [1, 30]. Werden die in ISAT randomisierten, durch tödliche präoperative/präinterventionelle Nachblutungen jedoch unbehandelten Patienten von der Langzeitanalyse ausgeschlossen (As-treated-Ansatz), so finden sich im 5-Jahres-Follow-up der ISAT keine statistisch signifikanten Differenzen in Hinblick auf Mortalität und Morbidität der beiden Behandlungsformen mehr [40, 41]. Trotz solcher – methodisch problematischer, dem Grunde nach aber berechtigter – Post-hoc-Analysen bleibt ein tendenzieller, statistisch insignifikanter Outcome-Vorteil der endovaskulären Therapie erhalten. Im Umkehrschluss: Es lässt sich keine Studie zitieren, in welcher das neurologische Outcome der endovaskulären Therapie rupturierter Aneurysmen jenem der Mikrochirurgie unterlegen gewesen wäre.

Diesem tendenziellen klinischen Vorteil stehen ein instabilerer Aneurysmaverschluss und eine höhere Nachbehandlungsrate nach endovaskulärer Therapie gegenüber [1, 7, 8, 30, 31].

17. Katsaridis V, Papagiannaki C, Violaris C. Embolization of acutely ruptured and unruptured wide necked cerebral aneurysms using the neuroform 2 stent without pretreatment with antiplatelets: a single center experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1123–8.
18. Moret J, Pierot L, Castaigne L. "Remodelling" of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 1994; 36: S83.
19. Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, et al. Balloon-assist technique for endovascular coil embolization of geometrically difficult intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2000; 46: 1397–406.
20. Gelber B, Sundt TM. Treatment of intracavernous and giant carotid aneurysms by combined internal carotid ligation and extracranial-intracranial bypass. *J Neurosurg* 1980; 52: 1–10.
21. Hopkins LN, Grand W. Extracranial-intracranial arterial bypass in the treatment of aneurysms of the carotid and middle cerebral arteries. *Neurosurgery* 1979; 5: 21–30.
22. Lawton MT, Hamilton MG, Morcos JJ, et al. Revascularization and aneurysm surgery: current techniques, indications, and outcome. *Neurosurgery* 1996; 38: 83–94.
23. Spetzler RF, Schuster H, Roski RA. Elective extracranial-intracranial arterial bypass in the treatment of inoperable giant aneurysms of the internal carotid artery. *J Neurosurg* 1980; 53: 22–7.
24. Hachein-Bey L, Connolly ES Jr, Mayer SA, et al. Complex intracranial aneurysms: combined operative and endovascular approaches. *Neurosurgery* 1998; 43: 1304–12.
25. Martin NA, Kureshi I, Coitero D. Bypass techniques for the treatment of intracranial aneurysms. *Oper Tech Neurosurg* 2000; 3: 255–70.
26. Lawton MT, Quinones-Hinojosa A, Sanai N, et al. Combined microsurgical and endovascular management of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2003; 52: 263–74.
27. Hoh BL, Putman CM, Budzik RF, et al. Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolization. *J Neurosurg* 2001; 95: 24–35.
28. Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG. Hunterian proximal arterial occlusion for giant aneurysms of the carotid circulation. *J Neurosurg* 1994; 81: 656–65.
29. Selverstone B, White JC. A method for gradual occlusion of the internal carotid artery in the treatment of aneurysms. *Proceedings of the New England Cardiovascular Society* 1952; 9: 24.
30. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al.; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366: 783–5.
31. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al.; for the ISAT collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8: 427–33.
32. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, et al. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke* 2000; 31: 2369–77.
33. Nichols DA, Brown RD Jr, Meyer FB. Coils or clips in subarachnoid haemorrhage? *Lancet* 2002; 360: 1262–3.
34. EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *New Engl J Med* 1985; 313: 1191–200.
35. Barnett HJM, Sackett D, Taylor DW, et al. Are the results of the extracranial-intracranial bypass trial generalizable? *N Engl J Med* 1987; 316: 820–4.
36. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68: 939–50.
37. Darsaut TE, Raymond J. Barrow Ruptured Aneurysm Trial. Letter to the editor. *J Neurosurg* 2012; 117: 378–9.
38. Darsaut TE, Raymond J. Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. Letter to the editor. *J Neurosurg* 2013; 119: 1642–4.
39. Solomon RA. ISAT Study: Is coiling better than clipping? Commentary. *Surg Neurol* 2003; 59: 173.
40. Bakker NA, Metzemaekers JDM, Groen RJM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping. *Neurosurgery* 2010; 66: 961–2.
41. Raper DMS, Allan R. International Subarachnoid Trial in the long run: critical evaluation of the long term follow up data from the ISAT trial of clipping vs. coiling for ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2010; 66: 1166–9.
42. Dohout SM, Kerr RS, Rinkel GJE, et al. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol* 2012; 259: 679–83.
43. Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, et al. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms. Neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 2010; 41: 1743–7.
44. Zubillaga AF, Guglielmi G, Vinuela F, et al. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 815–20.
45. Kwan ESK, Heilman CB, Shucart WA, et al. Enlargement of basilar artery aneurysms following balloon occlusion – "water hammer effect". Report of two cases. *J Neurosurg* 1991; 75: 963–8.
46. Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al. Long term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 2003; 34: 1398–403.
47. Byrne JV. The aneurysm "clip or coil" debate. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 115–20.
48. Mitchell P, Kerr R, Mendelow D, et al. Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? *J Neurosurg* 2008; 108: 437–42.
49. Ausman JI. The International Subarachnoid Aneurysm Trial II: comparison of clipping vs. coiling: key questions. Are the results of the study generalizable? Should clipping be done for patients less than 40 years of age? Editorial. *Surg Neurol* 2008; 70: 104–7.
50. CARAT Investigators. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke* 2006; 37: 1437–42.
51. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, et al.; CARAT Investigators. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 2008; 39: 120–5.
52. Dorfer C, Gruber A, Standhardt H, et al. Management of residual and recurrent aneurysms after initial endovascular treatment. *Neurosurgery* 2012; 70: 537–53.
53. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 2007; 38: 1538–44.
54. Renowden SA, Koumellis P, Benes V, et al. Retreatment of previously embolized cerebral aneurysms: the risk of further coil embolization does not negate the advantage of the initial embolization. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1401–4.
55. Ringer AJ, Lanzino G, Veznedaroglu E, et al. Does angiographic surveillance pose a risk in the management of coiled intracranial aneurysms? A multicenter study of 2243 patients. *Neurosurgery* 2008; 63: 845–9.
56. Ringer AJ, Rodriguez-Mercado R, Veznedaroglu E, et al. Defining the risk of retreatment for aneurysm recurrence or residual after initial treatment by endovascular coiling: a multicenter study. *Neurosurgery* 2009; 65: 311–5.
57. Rosenwasser RH. Comment to: Lejeune JP, Thines L, Taschner C, Bourgeois P, Henon H, Leclerc X. Neurosurgical treatment for aneurysm remnants or recurrences after coil occlusion. *Neurosurgery* 2008; 63: 684–91.
58. Solomon RA. Comment to: Veznedaroglu E, Benitez RP, Rosenwasser RH. Surgically treated aneurysms previously coiled: lessons learned. *Neurosurgery* 2004; 54: 300–5.
59. Veznedaroglu E, Benitez RP, Rosenwasser RH. Surgically treated aneurysms previously coiled: lessons learned. *Neurosurgery* 2004; 54: 300–5.
60. Waldron JS, Halbach VV, Lawton MT. Microsurgical management of incompletely coiled and recurrent aneurysms: trends, techniques, and observations on coil extrusion. *Neurosurgery* 2009; 64 (Suppl 2): 301–15.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Gruber

Geboren 1968. Medizinstudium in Wien, Ausbildung zum Facharzt für Neurochirurgie. Ausbildung in endovaskulärer Neurochirurgie und neurochirurgischer Intensivmedizin. Notarzt. 2001 Venia docendi, 2002 A.o. Universitätsprofessor.

Schwerpunkte der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit in den Bereichen vaskuläre und endovaskuläre Neurochirurgie sowie neurochirurgische Intensivmedizin.



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12191 oder mittels Eingabe von A12191 in ein Suchfeld auf www.kup.at (Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Appendix: Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen – weitere Abbildungen

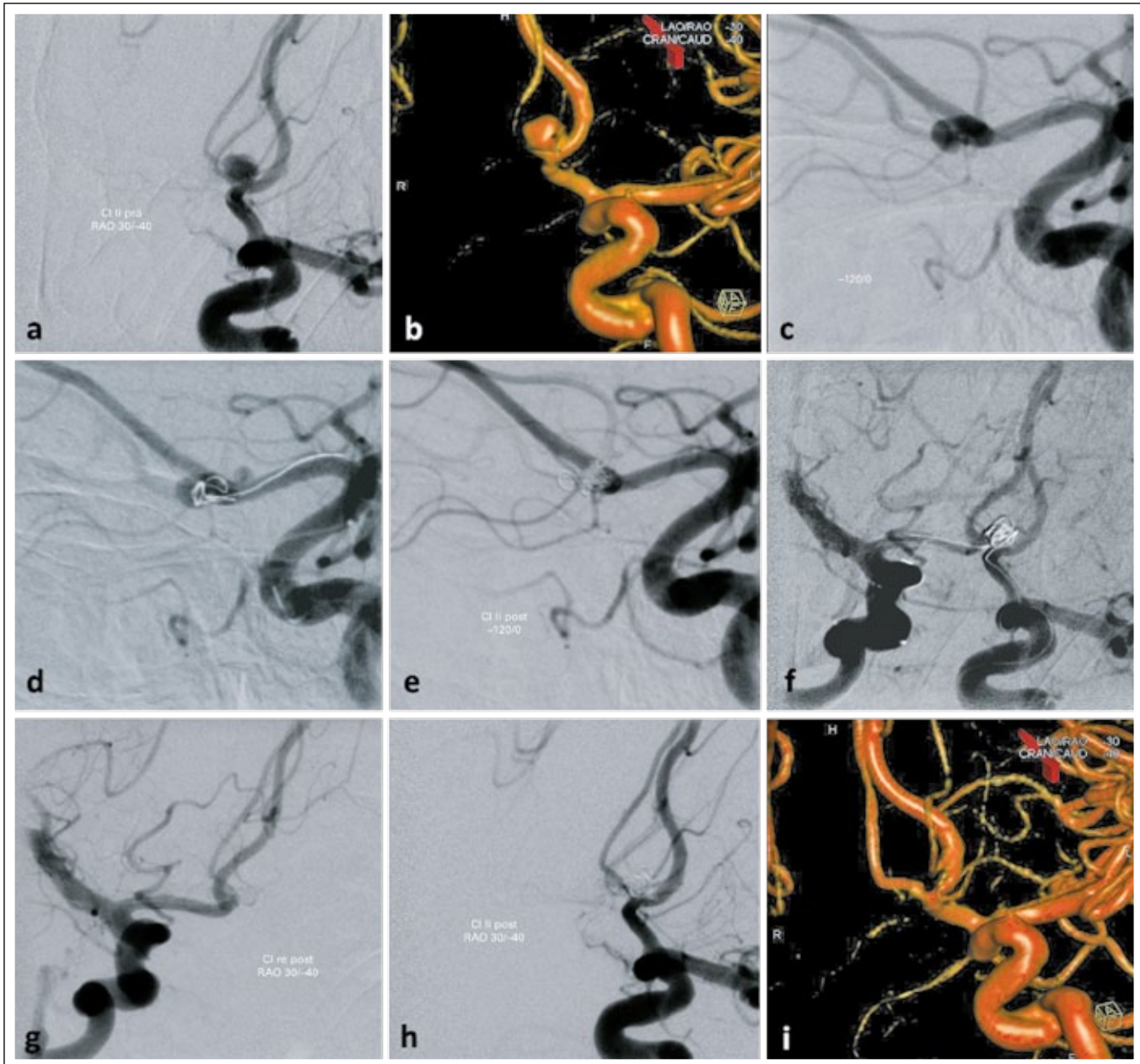


Abbildung 6: Coil-Embolisation. (a–c) Karotisangiographien in „Arbeitsprojektion“ sowie 3D-Rekonstruktionen zeigen ein über beide A1-Segmente versorgtes breitbasiges Aneurysma der Arteria communicans anterior. Die Aneurysmageometrie ist für die endovaskuläre Therapie problematisch, Alter und klinischer Zustand des Patienten lassen eine Operation jedoch nicht zu. Bei der Embolisierung findet sich keine „Arbeitsprojektion“, in welcher beide A1/A2-Winkel und damit beide Pericallosaabgänge gleichzeitig dargestellt werden können (vgl. Abb. 1). Über einen bifemoralen Zugang werden 2 Mikrokatheter über beide A1 gleichzeitig in das Aneurysma navigiert und 2 verschiedene „Arbeitsprojektionen“ für den rechten und linken A1/A2-Winkel definiert, sodass das Aneurysma simultan von links (d–e) und rechts (f) unter ständigem Wechsel der „Arbeitsprojektionen“ embolisiert werden kann (g–i). Die gekreuzte Lage der Mikrokatheter (f) und das simultane Einbringen der Coils von beiden Seiten sorgen für die nötige Stabilisierung des Coil-Paketes während und nach dem Eingriff. Der Fall illustriert, dass durch vergleichbare Eingriffe viele Aneurysmen von ungünstiger Morphologie in begründeten Ausnahmefällen embolisierbar sein können; dass die meisten Aneurysmen letztlich irgendwie embolisierbar wären, bedeutet jedoch nicht, dass sie so kurz- und langfristig endovaskulär auch tatsächlich besser versorgt wären.

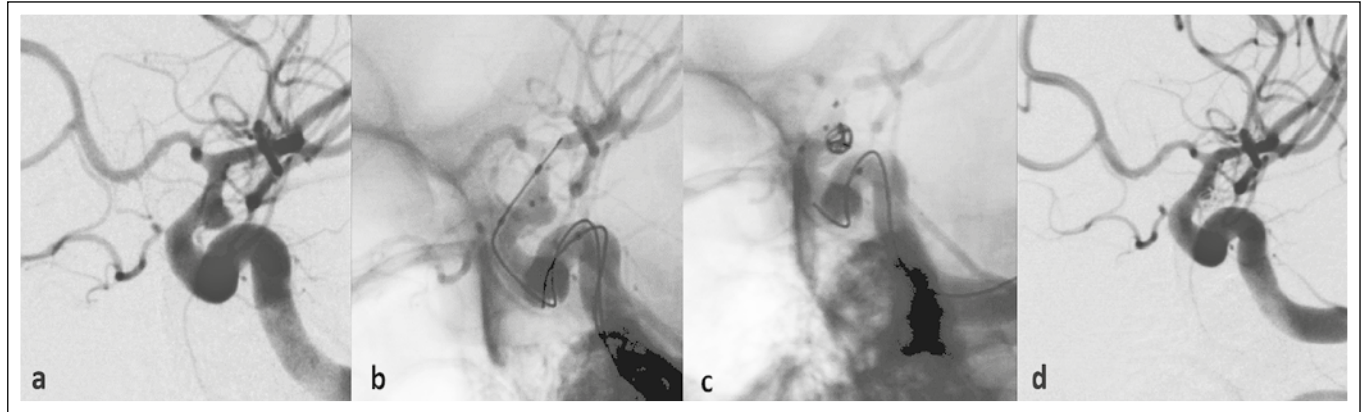


Abbildung 7: Ballongestützte Coil-Embolisation. (a) Angiographien der Arteria carotis interna im seitlichen Strahlengang zeigen ein breitbasiges Aneurysma der Karotishinterwand unmittelbar distal des Duradurchtritts. Das Aneurysma ist für eine konventionelle Coil-Embolisation zu breitbasig, die stentgestützte Coil-Embolisation ist in der Akutphase nach aSAB problematisch. Eine Alternative zur mikrochirurgischen Clipping – mit Clinoidresektion und proximaler Gefäßkontrolle durch Karotisfreilegung am Hals bzw. Ballonprotektion – besteht in der ballongestützten Coil-Embolisation. (b) Dabei werden 2 Mikrokathetersysteme gleichzeitig in das aneurysmatragende Gefäß hochgeführt, ein Mikrokatheter wird im Aneurysma, ein Ballonkatheter vor dem breiten Aneurysmahals im Gefäß positioniert. Durch intermittierendes Befüllen des Ballons während des Absetzens der Coils kann das Prolabieren der Coils in das Gefäß verhindert (c) und das Aneurysma korrekt verschlossen werden (d). Die Coils werden während des Einbringens in das Aneurysma durch den Widerstand des Ballons so verformt, dass sie auch nach dessen Entleerung nicht in das aneurysmatragende Gefäß zurückweichen können. Solche Ballonkatheter werden auch als „temporäre neck-bridging devices“ (im Gegensatz zu Stents und Flowdivertern, den so genannten „permanenten neck-bridging devices“) bezeichnet. Diese Methode erreicht bei großen breitbasigen Aneurysmen ihre Grenzen: Einerseits wird die Gesamtdauer der intermittierenden Ballonfüllung in der Akutphase nach aSAB zu lange (vgl. mit temporärer Clipping bei der Aneurysmachirurgie), andererseits ist die Langzeitstabilität des intra-aneurysmalen Coil-Paketes bei großen breitbasigen Aneurysmen suboptimal.

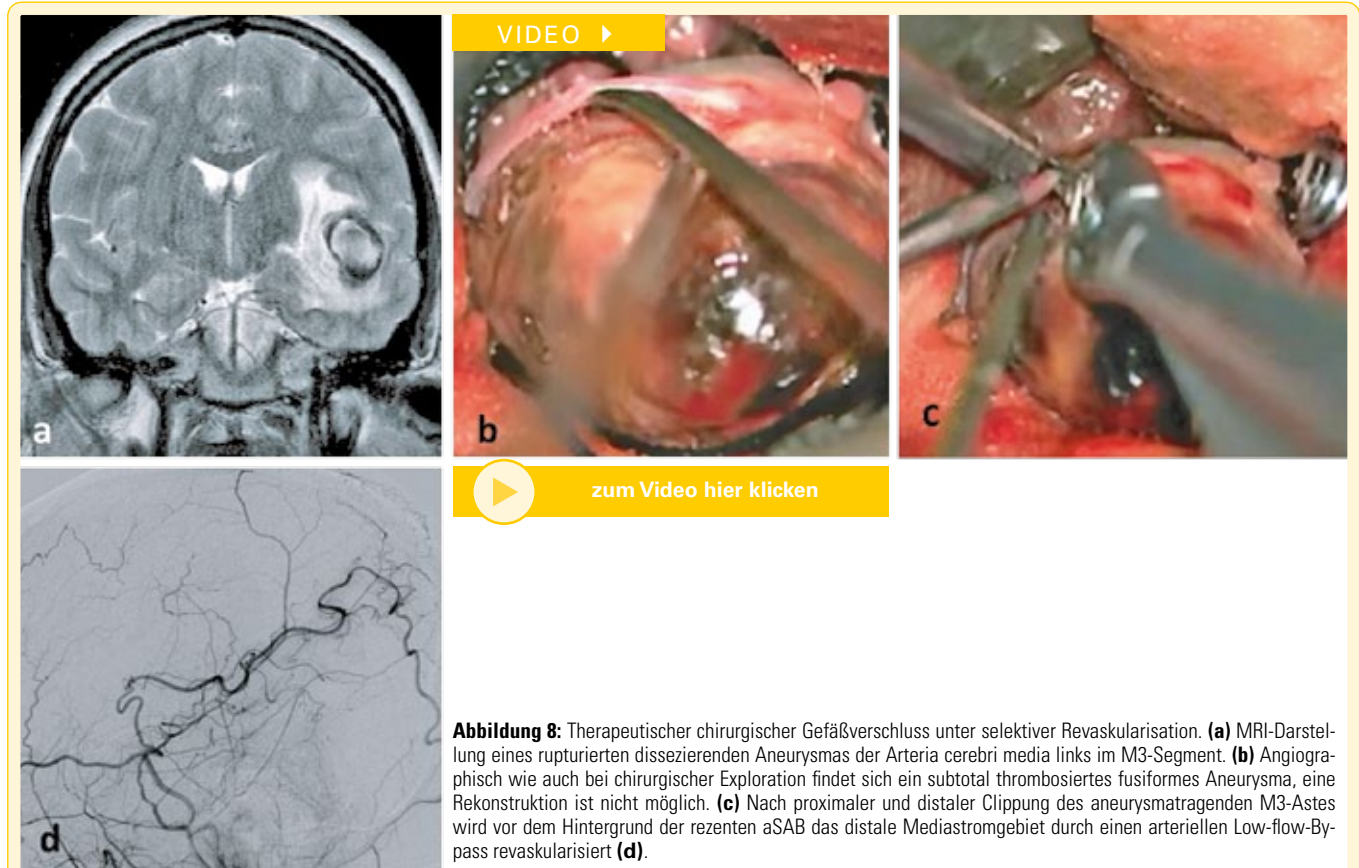


Abbildung 8: Therapeutischer chirurgischer Gefäßverschluss unter selektiver Revaskularisation. (a) MRI-Darstellung eines rupturierten dissezierenden Aneurysmas der Arteria cerebri media links im M3-Segment. (b) Angiographisch wie auch bei chirurgischer Exploration findet sich ein subtotal thrombosiertes fusiformes Aneurysma, eine Rekonstruktion ist nicht möglich. (c) Nach proximaler und distaler Clipping des aneurysmatragenden M3-Astes wird vor dem Hintergrund der rezenten aSAB das distale Mediastromgebiet durch einen arteriellen Low-flow-Bypass revaskularisiert (d).

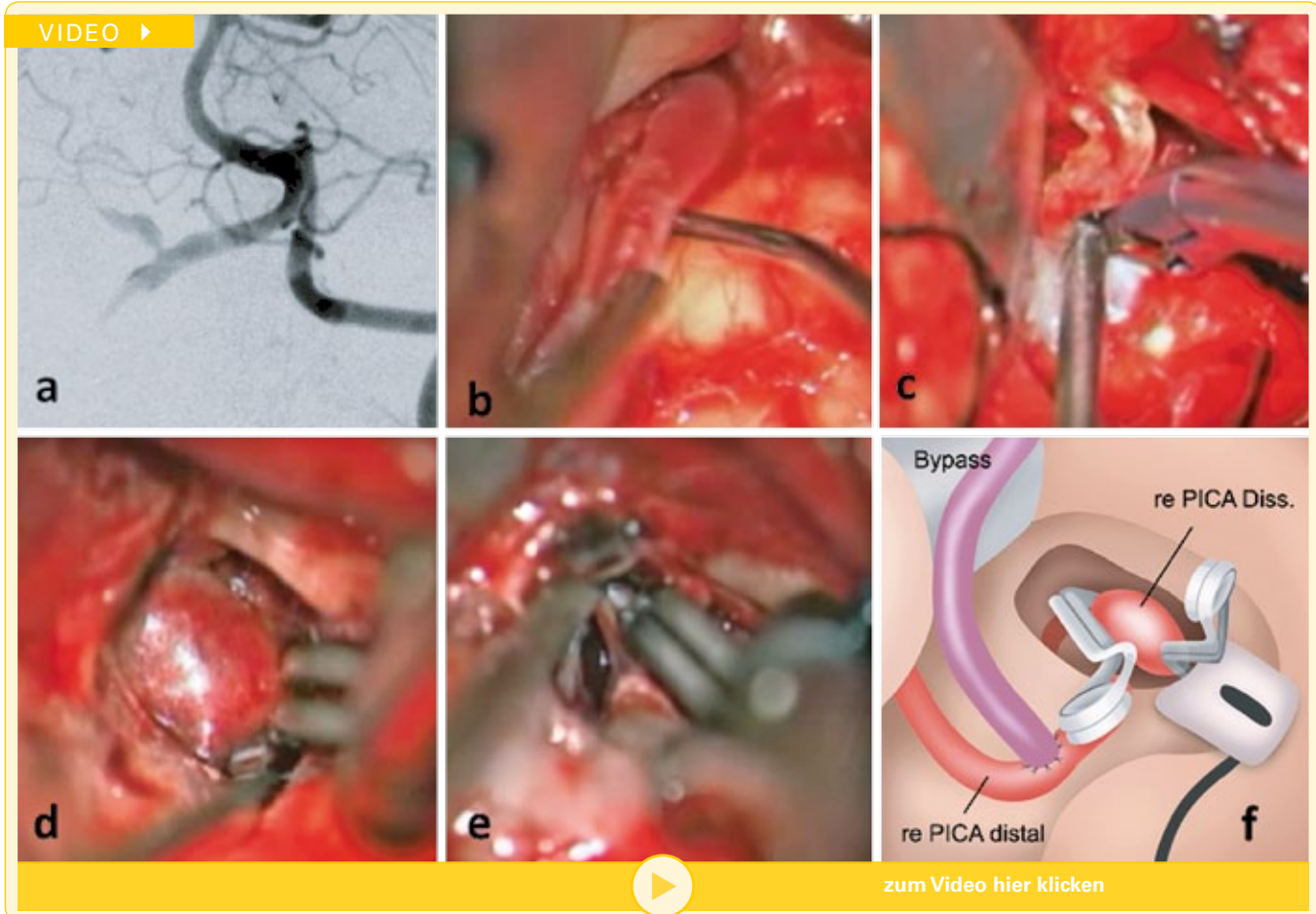


Abbildung 9: Therapeutischer chirurgischer Gefäßverschluss unter Bypassschutz. (a) Angiogramme der rechten Arteria vertebralis zeigen eine akut geblutete proximale Dissektion der rechten Arteria cerebelli inferior posterior. Eine Behandlung durch proximalen endovaskulären Gefäßverschluss ohne Bypassschutz – unter Inkaufnahme einer Kleinhirnischämie – wird an manchen Zentren als akzeptable Lösung bewertet, ist vor dem Hintergrund der Entwicklung einer infratentoriellen Raumforderung in der Akutphase nach aSAB aber sehr problematisch. Die Stentung dissezierender Aneurysmen wird zumeist kritisch bewertet, nach aSAB stellt sie keine Behandlungsalternative dar. Eine mögliche Lösung besteht in einem – chirurgischen oder endovaskulären – therapeutischen Gefäßverschluss unter Bypassschutz, wobei im konkreten Fall nach Anlage des Bypasses an der rechten PICA-Schlinge (b, c) das dissezierte Gefäßsegment sofort durch (d) proximale und (e) distale Clipsetzung verschlossen wurde. Die resultierende Versorgungssituation im Stromgebiet der rechten Arteria cerebelli inferior posterior ist in (f) graphisch dargestellt.

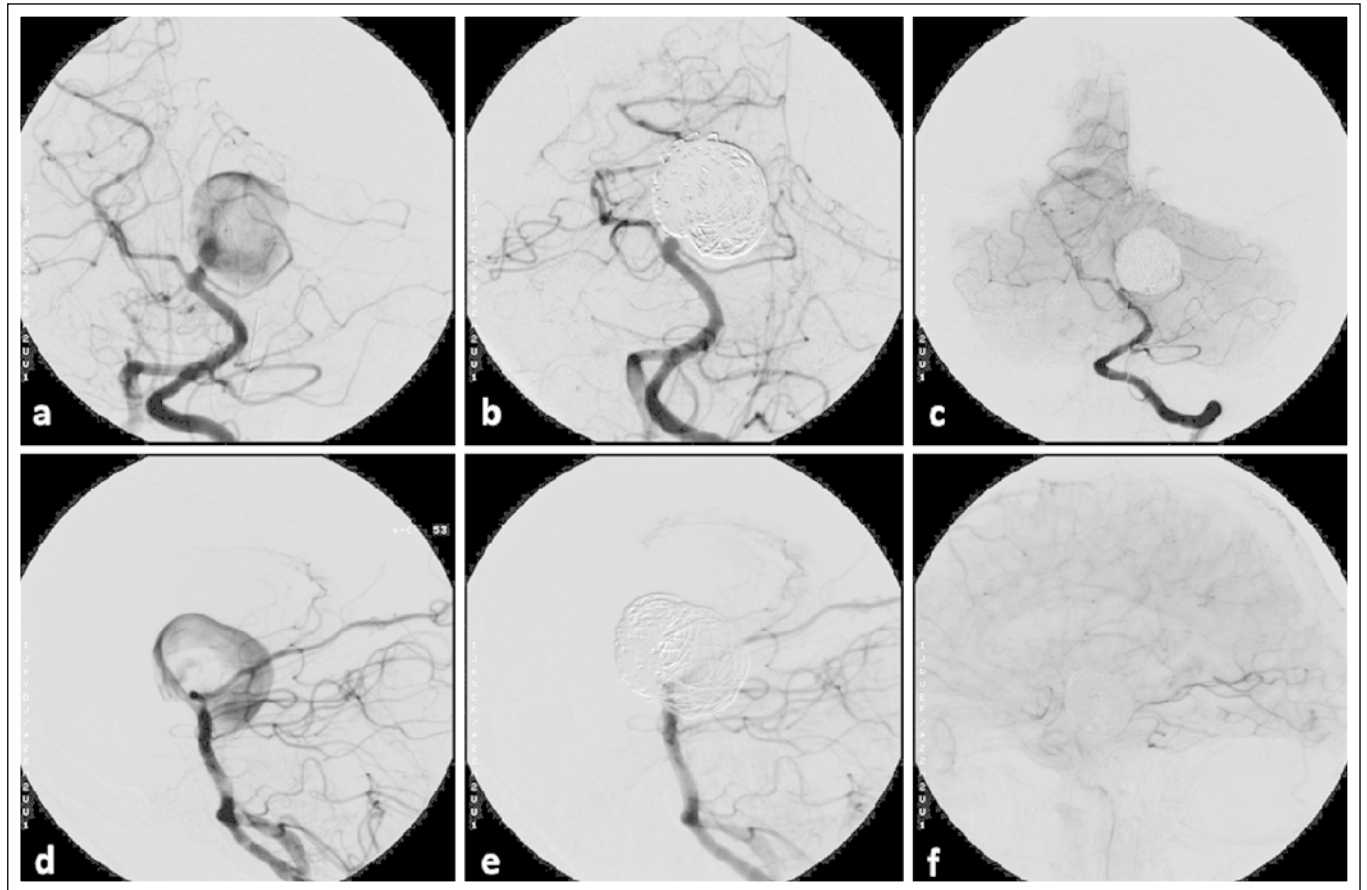


Abbildung 10: Flow-Modifikationstechniken. Vertebralisangiogramme in (a) a.p. und (d) seitlichem Strahlengang zeigen ein größeres rupturiertes Aneurysma der linken Arteria cerebri posterior am Übergang vom P1- zum P2-Segment. (b, e) Nach Ballontestokklusion und angiographischer Evaluation der Kollateralkreislaufsituation werden das Aneurysma und das aneurysmatragende Gefäß durch konventionelle Coil-Embolisation verschlossen. (c, f) Die Versorgung des peripheren linken Posteriorstromgebietes erfolgt über leptomeningeale Anastomosen zwischen dem Media- und Posteriorstromgebiet, die linke Arteria cerebri posterior wird retrograd bis zum Aneurysma perfundiert („flow reversal“). Die Gefahr ischämischer Komplikationen nach aSAB ist bei Anwendung dekonstruktiver Techniken im Allgemeinen und bei Flow-Modifikationstechniken im Speziellen erhöht, weshalb diese Therapieform keinen Routineeingriff darstellt, sondern in seltenen ausgesuchten Fällen als Behandlungsalternative zu erwägen ist.

Be free!

Anti-Craving-Effekt führt zum Triple

- ↓ Trinkmenge ¹
- ↑ Abstinenzrate ¹
- ↓ Rückfallrate ¹



¹ Rubio G et al., Naltrexone v. acamprosate: One year follow up of alcohol dependent treatment. Alcohol a. Alcoholism 2001; 36(5): 419-425

Dependex[®]

Naltrexonhydrochlorid

Fachkurzinformation: Dependex 50 mg - Filmtabletten.

Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 50 mg Naltrexonhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** 123,16 mg Lactose-Monohydrat. **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, gepulverte Cellulose, Croscopolidon, mikro- kristalline Cellulose, wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat. **Tablettenhülle:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 4000, schwarzes Eisenoxid (E 172), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172)

Anwendungsgebiete: Zur medikamentösen Unterstützung bei der chronischen Alkohol-Entwöhnungsbehandlung

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber Naltrexonhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile / akute Hepatitis oder Leberversagen / opiatabhängige Patienten, da akute Opiatentzugssymptome auftreten können / Patienten mit Entzugssymptomen nach der Gabe von Naloxonhydrochlorid (positives Ergebnis des Naloxon-Provokationstests) / Patienten mit positivem Urintest auf Opioiden / Kombination mit Opioid-haltigen Arzneispezialitäten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) / Kombination mit Methadon (siehe Abschnitt 4.5) / schwere Nierenerkrankung

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit

ATC-Code: N07BB04 **Inhaber der Zulassung:** Amomed Pharma GmbH, Wien, office@amomed.com **Zulassungsnummer:** 1-25702

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** 03/2015 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und Apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten

Alkoholkrankheit – bewährte und neue Behandlungsmöglichkeiten

O. Scheibenbogen, R. Mader und M. Musalek

Kurzfassung: In der Behandlung der Alkoholabhängigkeit stehen neben bewährten auch neue medikamentöse und therapeutische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die der hohen Komplexität dieser Erkrankung Rechnung tragen. Der Übersichtsartikel beschäftigt sich einerseits mit den sich aus der Veröffentlichung des DSM-5 ergebenden grundlegenden Veränderungen in der Diagnose substanzbezogener Störungen. Andererseits werden ergänzende und auf den ersten Blick sogar konträre neue Ansätze in der medikamentösen und psychologischen Behandlung der Alkoholkonsumstörung vorgestellt und kritisch diskutiert. Im Fokus therapeutischer Interventionen steht dabei die ressourcenorientierte

Arbeit zur Steigerung eines nachhaltigen Therapieerfolgs.

Schlüsselwörter: Alkoholabhängigkeit, Suchtbehandlung, Alkoholkonsumstörung, kompetenter Gebrauch, Selbstwirksamkeitserwartung, soziale Unterstützung

Abstract: Alcohol Use Disorder – Approved and new Treatment-Options. In addition to the tried-and-tested forms of treatment, there are a range of new drug-based and therapeutic options available to treat alcohol dependence, which reflect the highly complex nature of this disorder.

This overview article deals with the fundamental changes in the diagnosis of substance-related disorders as a result of the publication of DSM-5. It also introduces and subjects to critical analysis supplemental, and at first sight seemingly contradictory, approaches in the drug-based and psychological treatment of alcohol consumption disorders. Such therapeutic interventions focus on resource-oriented work to increase the long-term success of treatment. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (3): 102–8.**

Key words: alcohol addiction, addiction treatment, alcohol use disorder, controlled drinking, self-efficacy, social support

■ Einleitung

Übermäßiger Alkoholkonsum und die Alkoholabhängigkeit gehören zu den größten Herausforderungen, mit denen Ärzte in der täglichen Praxis konfrontiert sind – dies nicht nur im Bereich der Psychiatrie, sondern auch in vielen anderen Fachgebieten. Geschätzte 340.000 Österreicher sind alkoholkrank, nahezu jeder vierte Erwachsene konsumiert Alkohol in einem gesundheitsgefährdenden Ausmaß [1]. Obwohl die Gesamtzahl der Alkoholkranken in Europa in den letzten Jahren nahezu gleich geblieben ist [2], nimmt der relative Anteil der Frauen deutlich zu, der der Männer sinkt leicht ab. Rund 10 % der Österreicher erkranken im Laufe ihres Lebens an chronischem Alkoholismus. Durchschnittlich tritt die Alkoholkrankheit bei Männern nach dem 26. Lebensjahr und bei Frauen nach dem 34. Lebensjahr auf. Die Lebenserwartung von unbehandelten weiblichen Alkoholkranken ist um durchschnittlich 20 Jahre, die von männlichen um 17 Jahre reduziert [3].

Die meisten Problemkonsumenten findet man derzeit bei den 30–39-jährigen, die meisten täglichen Alkoholkonsumenten bei den > 70-jährigen. Die österreichischen Jugendlichen sind hinsichtlich des Alkoholkonsums nicht die Hauptproblemgruppe, auch wenn bei Jugendlichen doch eine deutliche Zunahme des täglichen Alkoholkonsums in den letzten 10 Jahren zu bemerken ist. Verantwortlich für diesen Trend des Vorverlegens des regelmäßigen Alkoholkonsums ist der generelle Akzelerationseffekt im Sinne eines früheren Reifens und einer früheren Selbständigkeit der Jugendlichen [1].

Im internationalen Vergleich liegt Österreich im jährlichen Pro-Kopf-Konsum reinen Alkohols der Bevölkerung über

dem 15. Lebensjahr [4] mit 12,2 Liter nach Luxemburg (15,3 Liter) an zweiter Stelle. Durchschnittlich konsumiert der erwachsene Österreicher pro Jahr damit 2,71 Liter reinen Alkohols (theoretische 100 Volumsprozent) mehr als der OECD-Durchschnitt. Berücksichtigt man hierbei die Art des alkoholischen Getränks, so zeichnet vor allem der hohe Bierkonsum (6,4 Liter reinen Alkohols pro Jahr) dafür verantwortlich. Während Österreich beim Bierkonsum 2007 international an dritter Stelle nach Tschechien und Luxemburg gelegen ist [4], belegt Österreich beim Weinkonsum nur mehr den sechsten Platz (4,4 Liter). Der Spirituosenkonsum, angeführt von Estland (9,6 Liter), der russischen Föderation (6,36 Liter) und Weißrussland (5,88 Liter), liegt in Österreich lediglich bei 1,7 Liter und spielt für den Gesamt-Pro-Kopfverbrauch eine untergeordnete Rolle [5].

■ Der Wandel in der Diagnostik substanzbezogener Störungen

Der hohe Alkoholkonsum in westlichen Ländern und die damit einhergehenden psychosozialen Probleme werfen seit vielen Jahrzehnten die Frage nach einer Früherkennung problematischer und pathologischer Konsumverläufe auf. Davon verspricht sich einerseits die Gesundheitspolitik Möglichkeiten der Einflussnahme auf den Genesefaktor der Verfügbarkeit, andererseits können gesundheitsbezogene Maßnahmen im Sinne der Ökonomie wesentlich effizienter in Prävention und Behandlung investiert werden. Bis dato orientiert sich das diagnostische Vorgehen an den Kriterien des Alkoholmissbrauchs sowie der Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 [6], die – als Basis für die Beschreibung der neuen Trends in der Suchtbehandlung – im Folgenden näher vorgestellt werden.

Das Abhängigkeitssyndrom beschreibt eine Gruppe von Verhaltensauffälligkeiten sowie psychischen und körperlichen Phänomenen, die sich im Rahmen von wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln. An erster Stelle steht hier der starke Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren. Die-

Eingelant am 07.04.2015, angenommen nach Review am 18.08.2015, Pre-Publishing Online am 10. Dezember 2015

Aus dem Anton-Proksch-Institut Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Oliver Scheibenbogen, Bereich Klinische Psychologie, Anton-Proksch-Institut, A-1230 Wien, Gräfin-Zichy-Straße 6; E-Mail: oliver.scheibenbogen@api.or.at

ser starke Wunsch, auch Craving genannt, ist nicht mit dem allen gut bekannten „Gusto“ bzw. der Vorfreude auf einen bestimmten Konsum gleichzusetzen, sondern äußert sich in einem nahezu unstillbaren Verlangen, das Suchtmittel zu sich zu nehmen. Als zweites Abhängigkeitskriterium wird die verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Alkoholkonsums angeführt. Selbst gesetzte Limitierungen oder auch Trinkregeln können immer schwieriger eingehalten werden und führen zu einem radikalen Verlust der Selbstbestimmung in Bezug auf den Konsum. Als weiteres Kriterium gilt das Auftreten von Entzugssymptomen. Ein körperliches Entzugssyndrom tritt meist bei regelmäßigem bzw. täglichem Konsum auf und äußert sich vor allem durch Tremor, Hyperhidrosis und Insomnie, sowie auch durch innere Unruhe, morgendliche Übelkeit bis Erbrechen und findet vorerst rasche Linderung durch neuerlichen Alkoholkonsum. Wird ein solches Entzugssyndrom nicht rechtzeitig und ausreichend behandelt, kann es in ein Alkoholentzugsdelir übergehen, das durch das Auftreten von psychomotorischer Unruhe, Orientierungsstörungen und von optischen Halluzinationen gekennzeichnet ist und einen lebensbedrohenden Zustand darstellen kann. Psychische Entzugsserscheinungen wie Schlafstörungen, Angstzustände, innere Unruhe und depressive Verstimmungen können zusätzlich zu den körperlichen Symptomen auftreten.

Ein weiteres wichtiges diagnostisches Kriterium ist die Toleranzentwicklung und die damit verbundene Dosissteigerung der alkoholischen Getränke. Um dieselbe Wirkung zu erzielen, müssen immer größere Alkoholmengen konsumiert werden. Die ICD-10-Diagnostik beschreibt als weitere Kriterien dann auch eine fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen zu Gunsten des Alkoholkonsums und den anhaltenden Konsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen. Bei der Diagnose „Abhängigkeit“ müssen – nach der in Österreich üblicherweise verwendeten Klassifikation ICD-10 – während des letzten Jahres drei oder mehr der in Tabelle 1 genannten Kriterien zutreffen.

Ein anderer diagnostischer Zugang als jener über negative Konsequenzen des Trinkens ist die Fokussierung auf die Alkoholmenge selbst. Dieser Zugang vernachlässigt zwar alle psychodynamischen Aspekte der Sucht, ist aber für eine erste Abschätzung des quantitativen Missbrauchs seit Jahrzehnten von hoher praktischer Relevanz. Die „Harmlosigkeitsgrenze“ – laut Weltgesundheitsorganisation jene Alkoholmenge, die ein gesunder Erwachsener täglich zu sich nehmen kann, ohne mit körperlichen Folgeerkrankungen rechnen zu müssen – liegt beim Mann bei 24 g reinem Alkohol pro Tag und bei der Frau bei 16 g reinem Alkohol pro Tag. Diese durchschnittlich 20 g reinen Alkohols entsprechen einem halben Liter Bier oder einem Viertel Liter Wein. Mit der „Gefährdungsgrenze“ wird die Grenze bezeichnet, ab der ein Alkoholkonsum als gesundheitsgefährdend eingestuft wird. Dieser liegt beim Mann bei 60 g reinem Alkohol pro Tag und bei der Frau bei 40 g reinem Alkohol pro Tag. Darüber hinaus empfiehlt die WHO einen – besser zwei – alkoholfreie Tage pro Woche.

Auch diese Definition ist aus zwei Gründen nicht unproblematisch: Einerseits lässt sie die psychische Abhängigkeit völlig außer Acht und sorgt dafür, dass sich Betroffene zu Unrecht

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien der Alkoholabhängigkeit (Kurzversion)

1. Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums
3. Nachweis einer Toleranzentwicklung
4. Körperliches Abstinenzsyndrom
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Alkoholkonsums
6. Anhaltender Alkoholkonsum trotz Nachweis eindeutiger, schädlicher Folgen

sicher fühlen (falsch negative Diagnose); andererseits ist ihr Wert für die Beurteilung von rauschhaften Trinkmustern marginal. Gerade jene Betroffenen mit Rauschtrinken, die Alkohol letztlich wie ein Medikament gegen negative Gefühlszustände in einer Art Selbstmedikation einsetzen, werden jedoch immer häufiger.

Betrachtet man die Kriterien des Abhängigkeitssyndroms, als auch jene des schädlichen Gebrauchs (Missbrauch) in Bezug auf ihre Relevanz für die Früherkennung der Alkoholproblematik, so wird rasch deutlich, dass diese viel zu spät im Verlauf einer Suchterkrankung eine adäquate Diagnosestellung erlauben. Mit anderen Worten: Die Sensitivität dieses diagnostischen Vorgehens ist gerade in den Initialstadien der Erkrankung minimal. Das stellt Ärzte aller Fachrichtungen, klinische Psychologen, Therapeuten und andere Berufsgruppen vor große Herausforderungen [7, 8]. So verwundert es kaum, dass zwischen dem Auftauchen erster suchtspezifischer Probleme und der Inanspruchnahme fachlicher Hilfeleistungen bei Männern durchschnittlich 11,3 Jahre und bei Frauen 6,5 Jahre vergehen [1]. Wie bei anderen chronisch progredienten Erkrankungen gilt auch für die Suchterkrankung: je später der Behandlungsbeginn, desto schlechter die Prognose.

Mit der Veröffentlichung des DSM-5 [9], dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in der fünften Auflage, bahnen sich auch für den europäischen Raum grundlegende Veränderungen in der Diagnose substanzbezogener Störungen an. Eine Reihe von Befunden stützt die Zusammenführung von Substanzmissbrauch und Substanzabhängigkeit zu einem gemeinsamen Störungsbild, der „Substance Use Disorder“, oder in deutscher Sprache etwas unvorteilhaft als „Substanzgebrauchsstörung“ bezeichnet. Im Mai 2013 wurde das in Amerika verbreitete Klassifikationssystem DSM-5 veröffentlicht. Hier finden sich doch markante Veränderungen gegenüber dem Vorgänger DSM-IV. Neben einem formalen Wechsel von römischen zu arabischen Ziffern soll hier bereits auf Symptomebene der kategoriale Ansatz durch einen dimensional ersetz werden; statt dichotomen Entscheidungen (trifft zu vs. trifft nicht zu) gibt es eine Einstufung nach Schweregrad. Durch das Einbeziehen der Frühstadien einer Alkoholkrankheit können zukünftig diagnostisch deutlich mehr Menschen mit Behandlungsbedarf erfasst werden.

In Europa hat primär das ICD-Klassifikationssystem Bedeutung. Hier bleibt abzuwarten, ob in der nächsten Revision (ICD-11) eine ähnliche Einteilung und Neustrukturierung erfolgen wird. Es gilt jedoch aufgrund der Erfahrungen bei der

Tabelle 2: DSM-5 Kriterien für Alkoholkonsumstörung, „Alcohol use disorder“

1. Wiederholter Alkoholgebrauch, der zum Versagen bei wichtigen Verpflichtungen in der Schule, bei der Arbeit oder zu Hause führt
2. Wiederholter Alkoholgebrauch in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann
3. Fortgesetzter Alkoholgebrauch trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme
4. Toleranzentwicklung charakterisiert durch ausgeprägte Dosissteigerung oder verminderte Wirkung unter derselben Dosis
5. Entzugssymptome oder deren Linderung bzw. Vermeidung durch Alkoholkonsum
6. Einnahme von Alkohol in größeren Mengen oder länger als geplant
7. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholkonsum zu verringern oder zu kontrollieren
8. Hoher Zeitaufwand für Beschaffung und Konsum von Alkohol oder um sich von seiner Wirkung zu erholen
9. Aufgabe oder Einschränkung wichtiger Aktivitäten aufgrund des Alkoholkonsums
10. Fortgesetzter Konsum trotz körperlicher oder psychischer Probleme
11. Craving, das starke Verlangen nach Alkohol

Einführung und Überarbeitung vergangener Diagnosemanuale als sehr wahrscheinlich, dass hier eine Angleichung an das amerikanische System erfolgen wird.

Zum besseren Verständnis der eventuellen zukünftigen diagnostischen Veränderungen werden in Tabelle 2 die DSM-5-Diagnosekriterien näher vorgestellt. Hier müssen mindestens 2 Merkmale innerhalb eines 12-Monats-Zeitraums erfüllt sein, bei 2 bis 3 Kriterien ist die Diagnose „leichte Alkoholkonsumstörung“ zu stellen, bei 4 bis 5 Kriterien eine „moderate“ und bei mehr als 6 Kriterien eine schwere Störung. Dies entspricht in etwa der Einteilung in die alten Kategorien Missbrauch und Abhängigkeit, diese finden sich hier jedoch auf einer Dimension unterschiedlichen Ausprägungsgrades mit den beiden Endpolen gesund und schwer krank.

■ Implikationen der Veränderungen in der Diagnostik für Behandlung und Therapie

Diese Veränderungen in der Diagnostik der Substanzkonsumstörung bedingt auch eine Adaptation und teilweise Neukonzeption der Behandlung als auch der Therapieziele. Die Abstinenz kann nicht länger als Endziel in der Suchtbehandlung angesehen werden, sie ist vielmehr Basis für einen Transformationsprozess zur Lebensneugestaltung. Aus motivationaler und volitionaler Sicht geht es um das (Wieder-) Erlangen eines autonomen, souveränen und freudvollen Lebens – ein Therapieziel, welches bei Betroffenen auf wesentlich mehr Akzeptanz stößt als die bloße Abstinenz.

Bei milden und moderaten Konsumverläufen, die die Kriterien des Abhängigkeitssyndroms (noch) nicht vollständig erfüllen, kann der kompetente Gebrauch eine zusätzliche Behandlungsoption darstellen. Hierfür steht seit kurzer Zeit auch mit Nalmefen ein neues Medikament unterstützend zur Verfügung, das – bei intendiertem Konsum vorab eingenommen – eine Reduktion der Trinkmenge erreichen kann [10].

Tabelle 3: Psychiatrische Erkrankungen und komorbide Alkohol- und Drogenabhängigkeit.

Psychische Störung	Alkohol-abhängigkeit		Drogen-abhängigkeit	
	%	OR	%	OR
Schizophrenie ¹	24,0	3,8	12,9	4,2
Major Depression ^{1, 2}	11,6 26,4	1,6 2,7	10,7 15,4	3,7 2,8
Dysthymie ^{1, 2}	18,9 28,7	3,9 1,0	10,8 16,7	3,6 2,5
Angststörungen ^{1, 2}	12,2 44,9	1,8 2,2	6,9 55,4	2,4 3,3
Antisoziale PS ^{1, 2}	51,5 37,1	14,7 9,9	30,8 43,9	15,6 9,8
Borderline PS	49		38	
Traumatisierung ³		6,5 ^a 3,2 ^b		6,6 ^a 3,6 ^b

¹ECA Epidemiologic Catchment Area Programm [19]; ²NCS National Comorbidity Survey [20]; ³Zwillingsstudie [21]; ^aMissbrauch mit Geschlechtsverkehr; ^bMissbrauch mit intemem Kontakt, aber ohne Geschlechtsverkehr

Durch diese zusätzliche Therapieoption des kompetenten Gebrauchs in den Frühstadien der Alkoholkonsumstörung wird eine weit größere Zielgruppe angesprochen. Dieser Gruppe kann einerseits die Scheu vor einer womöglich lebenslangen Abstinenz genommen werden, andererseits ist die Attraktivität der Behandlung auch durch die besseren Erfolge bei Beginn der Therapie in den Frühstadien der Erkrankung deutlich gesteigert.

Durch nachhaltige und irreversible Umbauprozesse im Suchtgedächtnis gilt die Auflage einer „totalen Abstinenz“ jedoch nach wie vor für die schweren Abhängigkeitserkrankungen mit auch ausgeprägter körperlicher Abhängigkeit und zu erwartenden Entzugssymptomen bei einer Trinkmengenreduktion.

Die Alkoholkrankheit ist aber auch als eine in den letzten Jahrzehnten immer komplexer werdende psychische Störung anzusehen. Primäre Verläufe, mit einer Suchtentwicklung rein aus der Gewohnheit des Konsums großer Mengen Alkohols heraus, werden zu Gunsten der sekundären Verläufe, bei denen Alkohol als „Medikament zur Behandlung psychischer Probleme“ eingesetzt werden, immer seltener. Der Umgang mit komorbiden Störungen rückt daher zunehmend in den Fokus ärztlicher und therapeutischer Bemühungen innerhalb der Suchtbehandlung.

Eine Alkoholabhängigkeit tritt praktisch nie allein in Erscheinung. So weisen 75 % der Frauen und 53 % der Männer, die sich in stationärer Behandlung befinden, zumindest eine komorbide Störung auf, viele davon haben 2 oder auch mehrere zusätzliche psychische Erkrankungen (vgl. Tabelle 3). Bei rund einem Drittel der Alkoholkranken findet man im Laufe ihres Lebens die Kriterien einer Angststörung, noch höher ist der Prozentsatz bei depressiven Erkrankungen [11]. Besonders zu betonen ist, dass Alkoholranke eine überaus hohe Suizidalitätsrate (bis zu 35 % der Alkoholkranken) aufweisen. Auch mit bestimmten Persönlichkeitsstörungen zeigt die Alkoholkrankheit enge Verbindungen. So finden sich in

der Gruppe der Alkoholkranken bei bis zu 50% der Betroffenen Merkmale einer Borderline-Persönlichkeitsstörung bzw. antisoziale Persönlichkeitsstörungen. Besonders hoch ist die Komorbidität auch mit anderen Formen von Abhängigkeits-erkrankungen wie Nikotinabhängigkeit (bis zu 85 %) und Medikamentenmissbrauch (bis zu 40 %). Die enge Verbindung der Alkoholabhängigkeit zu anderen psychischen Störungen macht eine genaue Differentialdiagnose erforderlich, die weit über die eigentliche Suchtdiagnostik hinausgeht. Dies umso mehr, als die genannten Störungen nicht nur die Suchtkrankheit begleiten, sondern sehr oft selbst als krankheitsauslösende als auch -erhaltende Faktoren wirksam werden [12].

Aus oben genannten Gründen ist somit ein Umdenken in Richtung mehrdimensionaler Suchtdiagnostik und eine diese Diagnostik berücksichtigende, ganzheitliche Behandlung dringend erforderlich, welche symptom-, prozess- und pathogeneseorientiert ist [13]. Diese hat nicht nur zwingend die Berücksichtigung suchtauslösender und suchterhaltender Faktoren sowie die Individualität des Krankheitsverlaufes zur Folge, sondern rückt den Menschen stärker in den Mittelpunkt von Diagnostik und Behandlung. Verfolgt man den dimensionalen Ansatz konsequent weiter, so weist jeder kranke Mensch auch gesunde Anteile auf, die nicht nur einen wichtigen, zentralen Teil seiner Persönlichkeit darstellen, sondern auch für den Weg zurück zu einem insgesamt gesünderen und freudvollen Leben von immenser Bedeutung sind.

■ Therapie

In der Behandlung der Alkoholkrankheit muss der Komplexität dieser Erkrankung und ihren mannigfachen Bedingungskonstellationen mit ebenso komplexen Behandlungsmaßnahmen begegnet werden. Vielerorts gilt die absolute Abstinenz immer noch als einziges Therapieziel. Ohne Zweifel ist bei einer diagnostizierten Alkoholkrankheit, mit all ihren Abhängigkeitssymptomen und hier vor allem mit körperlichen Abhängigkeitszeichen, der Versuch kontrolliert zu trinken nach allen bisherigen Erfahrungen in der Regel nicht erfolgreich. Dennoch ist es nur schwer nachvollziehbar, warum bei Alkoholkranken ausschließlich Forderungen nach absolutem Behandlungserfolg gestellt werden, die wir als verantwortungsbewusste Ärzte an Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen – sei es eine Hypertonie oder ein Diabetes – in dieser Form nie stellen würden. Ebenso wie bei anderen schweren chronischen Erkrankungen stellt somit ein Krankheitsrezidiv, d.h. ein Rückfall, einen zwar ungewünschten, aber doch zu akzeptierenden Teil der Erkrankung dar.

Der erste Schritt zu einer erfolgreichen Behandlung ist, den Patienten in seinem Vertrauen zu sich und in die Therapie soweit zu stärken, dass er sich ein erfolgreiches Mitwirken zutrauen kann. Von besonderer Wichtigkeit ist hierbei eine umfassende Aufklärung über die Erkrankung in ihrer ganzen Komplexität und des Weiteren das genaue Informieren über alle zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten. In einem Erstgespräch wird dann, nach genauer psychiatrischer Exploration, mit dem Patienten gemeinsam ein individueller Therapieplan erstellt. Prinzipiell kann die Behandlung ambulant oder stationär erfolgen. Eine stationäre Behandlung ist bei ausgeprägter körperlicher Abhängigkeit, im Falle einer bisher nur wenig er-

folgreichen ambulanten Therapie oder bei schwerwiegenden komorbiden Störungen bzw. massiven psychosozialen Problemen zu empfehlen. Vorteile in der stationären Behandlung liegen in den meist intensiveren medizinischen Behandlungs-, Diagnostik- und auch Therapiemöglichkeiten. Außerdem bietet eine stationäre Aufnahme einen geschützten Rahmen und einen vorübergehenden Abstand zu eventuell belastenden Lebenssituationen, die dann aus diesem Abstand heraus oft besser therapeutisch bearbeitet werden können, wohingegen es bei der ambulanten Behandlung von Vorteil ist, dass der Patient in seiner gewohnten Umgebung weiterlebt und das Umfeld auch aktiv in den therapeutischen Prozess eingebunden werden kann. Die in der Therapie erlernten Strategien können hier unmittelbar im Lebensalltag umgesetzt werden.

Bei einer körperlichen Abhängigkeit sollte so früh als möglich mit einer Entzugsbehandlung begonnen werden. Auf diese Weise gelingt es in der Regel, ein Delirium tremens, die schwerste und gefährlichste Form des Entzugssyndroms, zu verhindern. Die medikamentöse Behandlung erfolgt mittels Tranquilizern, die in ausreichender Dosierung und dann ausschleichend bis zum Sistieren der Entzugssymptomatik zu verabreichen sind. In Frage kommen hier alle Substanzen aus der Gruppe der Tranquillantien, die ein vegetatives „Hyper-Arousal“ gut kupieren können. Sobald das Entzugssyndrom abgeklungen ist, ist auch die Gabe der Tranquilizer zu beenden, da diese selbst ein nicht unerhebliches Suchtpotential aufweisen. Zusätzlich empfiehlt es sich, zur Prophylaxe eines eventuellen Entzugsanfalls vorübergehend Antiepileptika einzusetzen, vor allem dort, wo aufgrund der Vorgeschichte bzw. der Intensität des Entzugssyndroms ein Anfallsgeschehen wahrscheinlich wird. Nach Abklingen der Entzugssymptomatik ist möglichst bald mit der Behandlung eventueller komorbider Störungen zu beginnen, da sonst die Gefahr eines Rückfalls deutlich höher ist.

Zur Rückfallprophylaxe haben sich Anti-Craving-Substanzen wie Acamprosat und Naltrexon gut bewährt und sollten zumindest über einige Monate regelmäßig, d.h. täglich eingenommen werden.

Neue pharmakologische Möglichkeiten

Seit kurzem steht auch erstmalig ein Medikament zur Reduktion des Alkoholkonsums zur Verfügung. Die Substanz Nalmefen, ein Opioidmodulator mit antagonistischer Wirkung am μ - und δ -Rezeptor und partiell agonistischer Wirkung am κ -Rezeptor. Die Resorption erfolgt rasch innerhalb von $\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden bei relativ kurzer Halbwertszeit. Nalmefen wird nicht regelmäßig, wie bei Anti-Craving-Substanzen üblich, gegeben, sondern bei Bedarf genommen, an jenen Tagen, an denen das Risiko verspürt wird, vermehrt Alkohol zu trinken. Die Einnahme sollte möglichst 1 bis 2 Stunden vor dem Alkoholkonsum erfolgen, kann aber auch nach bereits begonnenem Trinken vorgenommen werden. Dadurch soll ein übermäßiger Alkoholkonsum verhindert und eine Reduktion der Trinkmenge gegenüber früheren Trinktagen erreicht werden. Eine Behandlung mit Nalmefen soll nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung erfolgen, idealerweise wird dabei der Konsum mit Hilfe von Trinktagebüchern kontinuierlich reflektiert, um ungünstige Verläufe frühzeitig erkennen zu können.

Reduktion des Alkoholkonsums – für wen?

Prinzipiell sollte das Therapieziel „Reduktion des Konsums“ für alle Patienten, die den Wunsch nach Veränderung ihres Trinkverhaltens haben, aber sich zum derzeitigen Zeitpunkt keine Abstinenz vorstellen können, eine Therapieoption darstellen. Diese Menschen sollten bereit sein, sich auf eine kontinuierliche psychosoziale und/oder medizinische Behandlung einzulassen, um sich hier die für die Erreichung ihres individuellen Therapieziels nötige Unterstützung holen zu können, wobei das Trinkverhalten reflektiert und nötigenfalls auch verändert werden kann.

Eine Reduktion sollte kein Behandlungsziel sein bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf mit körperlicher Abhängigkeit und zu erwartendem Entzugssyndrom nach Alkoholreduktion. Eine ideale Patientengruppe für dieses Behandlungsziel würde sicher, nach DSM-5, die Gruppe der Menschen mit eher moderatem Konsum darstellen.

Nach der Entzugsphase sollte im Rahmen eines individuellen, modularen Behandlungssystems an der Ergründung von suchtauslösenden und suchterhaltenden Faktoren im Rahmen von Gruppen- und Einzelpsychotherapien gearbeitet werden.

Der Therapieevaluationsforschung im Suchtbereich ist es in den letzten Jahren gelungen, jene Faktoren deutlich zu identifizieren, die wesentlich zu einer Effizienzsteigerung beitragen können. Leider finden diese Erkenntnisse nur sehr langsam Eingang in die unmittelbare Arbeit mit den Betroffenen. Unter den patientenbezogenen Merkmalen gilt besonders die Selbstwirksamkeitserwartung als aussagekräftigster Prädiktor für den Therapieerfolg [14, 15]. Darunter versteht man die optimistische Überzeugung einer Person, selbst über die notwendigen personalen Ressourcen zur Bewältigung schwieriger Anforderungen zu verfügen [16]. Hinter der Selbstwirksamkeitserwartung verbirgt sich ein menschliches Grundbedürfnis – jenes der Autonomie und Selbstbestimmung. Nur unter der Voraussetzung einer Wahlmöglichkeit oder – anders formuliert – nur im Besitz bestimmter Freiheitsgrade kann sich ein Individuum auch selbstbestimmt und selbstkontrolliert erleben. Im Verlauf der Suchterkrankung schwindet zuerst die spezifische Selbstwirksamkeitserwartung, d.h. die Zuversicht in die eigenen Fähigkeiten, in Situationen mit erhöhter Rückfallgefahr bzw. Suchtdruck bestehen zu können und generalisiert dann – auch aufgrund der komorbiden Erkrankungen – auf viele Bereiche des Lebens. Nicht die Situation per se ist rückfallauslösend, sondern erst die Bewertung der Situation als „nicht aus eigener Kraft bewältigbar“ führt in aller Regel zum neuerlichen Substanzkonsum, wobei hier der Alkohol meist im Sinne einer Selbstmedikation verwendet wird. Personen mit einem hohen Ausmaß an Zuversicht in die eigenen Fähigkeiten, und dabei spielt das Vorhandensein tatsächlicher Bewältigungsstrategien nur eine untergeordnete Rolle, sind daher in weit geringerem Maße rückfallgefährdet. Daher stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, wie es gelingen kann, die Selbstwirksamkeit im Rahmen einer stationären Therapie im Sinne der Rückfallprävention zu erhöhen.

Orpheus-Programm

Eine der vielversprechendsten Strategien hierbei scheint die Wiedererlangung der Genussfähigkeit zu sein. In einer wis-

senschaftlichen Begleitforschung am Anton-Proksch-Institut 2014 konnte der positive Effekt des Orpheusprogrammes im Allgemeinen sowie der therapeutischen Angebote zum Genuss erleben klar nachgewiesen werden [17]. Bei jenen Patienten, die zusätzlich zum bestehenden Therapieprogramm die Gruppe zum Genuss erleben in Anspruch nahmen, trat eine Zunahme der Selbstwirksamkeitserwartung um 17 % auf. Der Zusammenhang zwischen Genuss und Selbstwirksamkeit ist bis dato kaum erforscht, ein möglicher Erklärungsansatz liegt darin, dass der Betroffene durch wiederholte Genussserlebnisse sich und seine Umgebung wieder als selbst kontrollierbar und steuerbar erlebt. Letztlich begreift sich der Betroffene als selbst verantwortlich für das Herbeiführen von positiven Erlebnissen. Bestätigung finden diese Überlegungen durch die Zunahme der Selbstwirksamkeit während ambulanter Nachbetreuung bei erfolgreich abstinenten Patienten.

Weitere wichtige patientenbezogene Merkmale für eine erfolgreiche Behandlung neben allgemeinen Faktoren wie Geschlecht und allgemeine Psychopathologie sind laut Adamson et al. (2009) [14] der Stand der Erwerbstätigkeit, Intensität und Qualität der Vorbehandlung, das neuropsychologische Funktionsniveau, der sozioökonomische Status sowie die Ausgangsmotivation zur Behandlung. Während unmittelbar zu Therapiebeginn Gesundheitsbedenken, der Druck durch Freunde und Familie sowie außergewöhnliche Ereignisse motivationsentscheidend sind, generiert sich die Motivation zur Aufrechterhaltung der Abstinenz vor allem aus der erfahrenen Unterstützung durch das soziale Netzwerk der Betroffenen, dazu zählen auch abstinente Freunde und das veränderte Selbstbild [18]. Gerade die soziale Unterstützung ist aber durch therapeutische Bemühungen kaum positiv zu beeinflussen.

Ein Behandlungskonzept, das versucht, oben genannten Anforderungen an eine moderne ressourcenorientierten Therapie gerecht zu werden, ist jenes des Anton-Proksch-Institutes, welches im Folgenden kurz dargestellt wird. Das Behandlungskonzept beruht im Wesentlichen auf sechs Säulen (siehe Tabelle 4). Neben medizinischen und psychotherapeutischen Basismodulen, suchtspezifischen Interventionsmodulen, wie beispielsweise der Rückfallprophylaxe, stehen den Patienten auch Angebote zur Behandlung komorbider Störungen, Sport-, Bewegungs- und Entspannungsmodule sowie Module zur sozialen und beruflichen (Re-) Integration zur Verfügung. Die letzte Säule bilden die Orpheusmodule, welche Angebote beinhalten, die Betroffene bei der (Wieder-) Aufnahme eines sinn- und freudvollen Lebens unterstützen. Orpheus ist jener namensstiftende Held der griechischen Mythologie, der im Unterschied zu Odysseus den verlockenden Rufen der Sirenen nicht dadurch begegnete, dass er sich kasteite und an den Schiffsmast binden ließ, sondern durch sein Lyraspiel und seinen Gesang die Rufe der Sirenen übertönte. In Analogie dazu sollen suchtkranke Patienten Abstinenz nicht als Verzicht erleben, sondern als Basis zur Transformation und Chance zur Lebensneugestaltung. Zur Initiierung dieses therapeutischen Prozesses beinhalten die Orpheusmodule Philosophika, Angebote zum Genuss erleben [17] und weitere kreative und schöpferische Therapieformen. Denn nur ein reichhaltiges, freud- und sinnvolles Leben, reich an individuellen Ressourcen, kann Garant dafür sein, nicht den verlockenden Rufen des Suchtmittels zu erliegen.

Tabelle 4: Das Orpheusmodell des Anton-Proksch-Instituts.

Psychiatrische/psychologische/psychotherapeutische allgemeine Basisinformationen	Ärztliche & pflegerische Basisinterventionen	Psychiatrische/psychologische/psychotherapeutische sucht spezifische Interventionen	Psychosoziale- & (re-)integrative Interventionen	Opheusprogramm	Psychiatrische/psychologische/psychotherapeutische Themenspezifische Interventionen	Bewegungs- & Physiotherapie
Einzelgespräche (inkl. Angehörigengespräche) Bezugstherapeutische Gruppe Basisgruppe Betreuung durch Pflegepersonal Abteilungsgruppen	Abteilungs- bzw. Stationsvisite Visite in der Entzugsphase Psychiatrische Behandlung Internistische Behandlung Konsiliar- und Liaisondienst	Allgemeine Rückfallprävention Spielsucht und Onlinesucht Medikamentenabhängigkeit Nikotinabhängigkeit Kaufsucht und Arbeitssucht	Sozialarbeiterische Einzelgespräche Sozialarbeit Infogruppe Lernzentrum Arbeits- und Beschäftigungs-Training Aktivgruppe	Sensibilisierungs- und Sensibilisierungs-Module Aufmerksamkeits- und Achtsamkeitsmodule Naturerfahrungs- und Naturerlebnis-Module Körperwahrnehmungsmodule Kreativitäts-, Kunst- und KulturModule Selbstreflexions- und Kosmopoiesis-Module Genussintensivierungs-Module	Behandlung der Komorbiditäten Psychologische Diagnostik Neuro-psychologisches Funktionstraining Biofeedback-Behandlung Progressive Muskelrelaxation	Fitnesstraining Rückenschule Wirbelsäulengymnastik Physiotherapeutische Einzelbehandlung Sport

■ Diskussion

Die Alkoholabhängigkeit als eine hochkomplexe Erkrankung bedarf somit komplexer, individueller Therapieangebote, die den Patienten nicht nur in der Behandlung seiner Krankheitssymptome und komorbiden Störungen unterstützen, sondern auch die Möglichkeit geben sollten, seine eigenen Fähigkeiten und Möglichkeiten zu entdecken, um diese als Basis für ein freudvolles Leben umsetzen zu können.

Durch zieloffene Angebote lassen sich mehr Menschen zu einer Konsumänderung motivieren als durch ausschließlich abstinenzorientierte. Für manche Menschen ist ein reduzierter, bzw. kontrollierter Konsum ein hilfreicher Zwischenschritt auf dem Weg zur Abstinenz und deshalb sollten im Suchthilfesystem Angebote zum reduzierten Konsum einen festen Platz haben. Gerade für jene Gruppe der Patienten mit missbräuchlichem Konsummuster stellt die Reduktion der Trinkmenge und -häufigkeit mit dem Ziel eines kompetenten Gebrauchs ein attraktives Therapieziel dar. Die Attraktivität der Behandlung ist eine im Suchtbereich lange vernachlässigte Größe, die Konsequenz bei alkoholbezogenen Substanzstörungen ist einerseits eine mangelhafte Inanspruchnahme des Behandlungsangebots – nur ca. 8 % der Betroffenen stehen aktuell in Behandlung – sowie andererseits eine sehr späte Inanspruchnahme – im Durchschnitt erst nach ca. 10 Jahren nach Erstmanifestation alkoholbezogener Probleme.

Die Implementierung neuerer Erkenntnisse aus der Therapieevaluationsforschung bedingt die Hinzunahme ressourcenorientierter Behandlungsstrategien. Erfolgreiche Therapie süchtigen Verhaltens bedeutet neben den bewährten Strategien eine systematische Auseinandersetzung mit den Themen Selbstwirksamkeitserwartung und Genuss, soziale Unterstützung und soziales Netzwerk sowie die Arbeit am positiven Selbstbild der Betroffenen.

■ Relevanz für die Praxis

Die Zusammenführung von Abhängigkeit und Missbrauch im Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen DSM-5 zu einem gemeinsamen Störungsbild wird durch eine Reihe wissenschaftlicher Befunde gestützt. In der Diagnostik der Substanzgebrauchsstörung steht nicht wie vormals die differentialdiagnostische Entscheidung der Zuteilung zu einer der beiden genannten Kategorien im Zentrum der Bemühung, sondern die Erfassung des Schweregrades des Störungsbildes anhand von elf Kriterien. Für leichte Formen der Alkoholkonsumstörung stellt die Reduktion des Konsums – bei Bedarf mit medikamentöser Unterstützung – eine Therapieoption dar, während bei schwereren Formen weiter die Abstinenz im Fokus therapeutischer Bemühungen steht. Damit die Abstinenz vom Betroffenen nicht als lebenslanger Verzicht und Kasteiung mit dementsprechend ungünstigen motivationalen Prozessen erlebt wird, bedarf es in der psychologischen Behandlung und Psychotherapie einer Integration von einer Vielzahl ressourcenorientierter Interventionen zur Wiedererlangung eines autonomen und freudvollen Lebens.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Uhl A, Bachmayer S, Kobrna U, Puhm A, Springer A, Kopf N, Beiglböck W, Eisenbach-Stangl I, Preinsperger W, Musalek M. Handbuch Alkohol – Österreich: Zahlen, Daten, Fakten, Trends. 3. Überarbeitete Auflage. Bundesministerium für Gesundheit, Wien; 2009.
2. Rehm J, Shield KD, Rehm MX, Gmel G, Frick U. Alcohol consumption, alcohol dependence, and attributable burden of disease. WHO Euro, 2012.
3. Bühringer G, Soyka M, Kraus L. Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen in Deutschland. Nomos, Baden-Baden, 2000.
4. OECD. Alkoholkonsum. In: Die OECD in Zahlen und Fakten 2013: Wirtschaft, Umwelt, Gesellschaft, OECD Publishing. <http://dx.doi.org/10.1787/factbook-2013-99-de>
5. World Health Organization (WHO). Global Information System on Alcohol and Health (GISAH). <http://apps.who.int/globalatlas/dataQuery/> (letzte Abfrage 24.10.2011).
6. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V. Hans Huber-Verlag, Bern, 1991.
7. Musalek M. Alkoholkrankheit – State of the Art. Österr Ärztezeitung 2007; 9: 39–46.
8. Mader R, Musalek M. Ressourcen-orientierte Diagnostik der Sucht als Grundlage für integrative Behandlungsformen. Spectrum 2010; 1: 40–2.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5, 5 Rev (ed). American Psychiatric Publishing, 2013.
10. Van den Brink W, Aubin H-J, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk. level: Results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. Alcohol Alcoholism 2013; 48: 570–8.
11. Scheibenbogen O, Feselmayer S. Komorbide Störungen in der Suchtbehandlung. Psychopraxis 2008; 3: 21–5.
12. Moggi F. Doppeldiagnosen. Verlag Hans Huber, Bern, 2007.
13. Musalek M. Neue Wege in der Diagnostik der Alkoholkrankheit: Von einer Defizienz-orientierten zur Ressourcen-orientierten Diagnostik. J Neurol, Neurochir Psychiatr 2008; 9 (3): 46–52.
14. Adamson SJ, Sellmann JD, Frampton ChMA. Patient predictors of alcohol treatment outcome: A systematic review. J Substance Abuse Treatment 2009; 36: 75–86.
15. Ludwig F, Tadayan-Mansouri E, Strik W, Moggi F. Self-efficacy as a predictor of outcome after residential treatment programs for alcohol dependence: Simply ask the patient one question! Alcoholism 2013; 37: 663–7.
16. Bandura A. Self-efficacy: The exercise of control. Freeman, New York, 1997.
17. Scheibenbogen O, Franke S, Musalek M. Genussleben als Antagonist der Sucht. Rausch 2014; 3: 6–15.
18. Walters GD. Behavioral self-control training for problem drinkers: A meta-analysis of randomized control studies. Behavior Therapy 2000; 31: 135–49.
19. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd L, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. JAMA 1990; 264: 2511–8.
20. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8–19.
21. Kendler KS, Bulik CM, Silberberg J, Hettema JM, Myers J, Prescott CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance abuse disorders in women: an epidemiological and cotwin control analysis. Arch General Psychiatry 2000; 57: 953–9.

Dr. rer. nat. Oliver Scheibenbogen

Geboren 1972 in Wien. Studium der Psychologie an der Universität Wien, 2001 Akademischer Grad Magister der Naturwissenschaften. 2003 beendete er das Curriculum zum Klinischen und Gesundheitspsychologen und ist seither in der Liste des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen eingetragen. 2006 beendete er das Doktoratsstudium der Psychologie an der Humanwissenschaftlichen Universität Liechtenstein und Wien mit der Verleihung des Akademischen Grades des Doktor der Naturwissenschaften. Seit 1996 ist er am Anton-Proksch-Institut tätig, mittlerweile leitet er den Bereich „Kreativität und Lebensgestaltung“ und koordiniert Belange der „European Society on Treatment of Alcohol Dependence and related Disorders“ (ESTAD). Des Weiteren ist er Biofeedbacktherapeut/-lehrtherapeut und im Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Biofeedback und Psychophysiologie (ÖBfP). Im Rahmen der Ausbildung zum Klinischen und Gesundheitspsychologen ist er als Vortragender vom Bundesministerium zertifiziert. Seit August 2013 leitet er den Bereich klinisch-psychologische Behandlung und Diagnostik am Anton-Proksch-Institut. Ferner ist er Koordinator für den Bereich Spielschutz im Rahmen der Ausbildung zum Präventionsbeauftragten der Akademie des Anton-Proksch-Instituts. Er ist Gründungsmitglied und seit April 2015 wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Social Aesthetics and Mental Health an der Sigmund-Freud-Universität Wien.



WISSENSCHAFTLICHES SEMINAR

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien

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

ZEIT:	Wintersemester 2016/17; Donnerstag von 14.00 Uhr s.t. bis 15.30 Uhr
ORT:	Hörsaal B, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, 1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
ORGANISATION:	Ass.Prof. Dr. B. Schmid-Siegel und Ao.Prof. Dr. M. Willeit (e-mail: brigitte.schmid-siegel@meduniwien.ac.at und sci-biolpsy@meduniwien.ac.at)
THEMA:	F2-Schizophrenie

06.10.16	Aktuelle Forschung
13.10.16	Psychopharmacology of schizophrenia around the globe Prof. Em. Ira D. Glick, M.D. Department of Psychiatry, Stanford University School of Medicine, Stanford, USA
20.10.16	Ersterkrankung bei Schizophrenie: Diagnostik und Therapie Ao. Univ.-Prof. DDr. Gabriele Sachs Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, MedUni Wien, Wien
27.10.16	Aktuelle Forschung
10.11.16	Psychotherapie der Schizophrenie: Theorie, Evidenz, Praxis Priv.-Doz. Dr. phil. Bernd Puschner Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II, Universität Ulm, Günzburg, Deutschland
17.11.16	Modifizierte, psychodynamische Behandlungstechnik und therapeutische Haltung in der Psychotherapie von Menschen mit Psychosen Prof. Dr. Dorothea von Haebler International Psychoanalytic University, Berlin, Deutschland
24.11.16	Esoterik und Psychose Dr. Barbara Hinterbuchinger Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, MedUni Wien, Wien

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

Mit der richtigen Ausrüstung zum Erfolg!

REVIA®

Naltrexon



News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern

Winterfeld U et al. *Neurology* 2016; 86: 2251–7.

Summary

Objective: To investigate pregnancy outcomes following maternal use of pregabalin. **Methods:** This multicenter, observational prospective cohort study compared pregnancy outcomes in women exposed to pregabalin with those of matched controls (not exposed to any medications known to be teratogenic or to any antiepileptic drugs). Teratology Information Services systematically collected data between 2004 and 2013. **Results:** Data were collected from 164 exposed pregnancies and 656 controls. A significantly higher major birth defect rate in the pregabalin group was observed after exclusion of chromosomal aberration syndromes, and when cases with exposure during first trimester of pregnancy were analyzed separately (7/116 [6.0%] vs 12/580 [2.1%]; odds ratio 3.0, 95% confidence interval 1.2–7.9, $p = 0.03$). The rate of live births was lower in the pregabalin group (71.9% vs 85.2%, $p = 0.001$), primarily due to a higher rate of both elective (9.8% vs 5.0%, $p = 0.02$) and medically indicated (5.5% vs 1.8%, $p = 0.008$) pregnancy terminations. In the Cox proportional cause specific hazards model, pregabalin exposure was not associated with a significantly higher risk of spontaneous abortion. **Conclusions:** This study demonstrated a signal for increased risk of major birth defects after first trimester exposure to pregabalin. However, several limitations such as the small sample size, differences across groups in maternal conditions, and concomitant medication exposure exclude definitive conclusions, so these results call for confirmation through independent studies.

Pregabalin in der Schwangerschaft – Mögliche Hinweise auf Teratogenität

Es handelt sich hier um eine prospektive Kohorten-Studie [1], in welcher Schwangerschaften von Frauen unter Pregabalin-Therapie mit Schwangerschaften von gematchten Frauen ohne Therapie mit potentiell teratogenen Substanzen oder Antiepileptika evaluiert wurden.

Methoden: In 7 Ländern (u.a. Frankreich, UK, Schweiz) wurde prospektiv mittels sogenannter „Teratology Information Services“ Daten von 2004–2013 gesammelt. Teilnehmerinnen konnten sich selbst melden oder wurden von ihren behandelnden Ärzten gemeldet. Die Anamnese umfasste u.a. Alter, Tabak- und Alkoholkonsum. Weiters wurden Informationen zur medikamentösen Therapie mit Pregabalin erhoben: Indikation, Dauer, Gestationsalter bei Einnahme und Begleitme-

dikation. Nach der Geburt wurden die Patientin oder der betreuende Arzt telefonisch oder mit einem Fragebogen nachkontrolliert. Es wurden von den jeweiligen Zentren zufällig Schwangere ohne antiepileptische Therapie ausgewählt (mit einer Ratio von 4:1).

Ergebnisse: Es wurden 164 Patientinnen mit Pregabalin-Therapie und 656 Kontrollen eingeschlossen. Die Indikationen für Pregabalin waren bei fast allen Patientinnen bekannt: Schmerz (zumeist neuropathischer; $n = 115$), psychiatrische Erkrankungen ($n = 39$), Epilepsie ($n = 5$), Restless-legs-Syndrom ($n = 1$). In 96 % erfolgte die Exposition im 1. Trimenon. 13 % wurden gleichzeitig mit einem anderen Antiepileptikum behandelt. Bei Schwangerschaften mit Pregabalin-Einnahme im ersten Trimenon waren große Geburtsdefekte signifikant häufiger, wobei dieser Effekt persistierte, nachdem chromosomale Veränderungen ausgeschlossen wurden (6,0 % Geburtsdefekte unter Pregabalin vs. 2,1 % bei Kontrollen, Odds Ratio 3,0, Konfidenzintervall 1,2–7,9). Auch bei den 19 Schwangerschaften unter Pregabalin-Monotherapie war die Rate an Geburtsdefekten höher als in der Kontrollgruppe (15,8 % vs. 2,8 %), wobei dieser Effekt nach Ausschluss von genetischen und chromosomalen Anomalien nicht mehr signifikant war ($n = 1$, entsprechend 5,3 % unter Pregabalin vs. 1,9 % bei den Kontrollen (Odds Ratio 2,8, Konfidenzintervall 0,3–23,2)). Die Rate der Lebendgeborenen war in der Pregabalingruppe (71,9 %) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (85,2 %), hauptsächlich wegen elektiver und medizinisch indizierter Schwangerschaftsabbrüche. Das Abortrisiko war unter Pregabalin nicht erhöht.

Die Autoren schlussfolgern, dass es aus den vorliegenden Daten Hinweise auf eine mögliche teratogene Wirkung von Pregabalin geben. Die Populationsgröße ist jedoch zu gering für definitive Rückschlüsse. Weiters waren die Patientinnen unter Pregabalin häufiger Raucherinnen und nahmen zusätzliche Medikamente ein, wobei die Autoren versuchten, für diese Faktoren zu korrigieren.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die vorliegende Studie liefert Hinweise auf eine mögliche teratogene Wirkung von Pregabalin, wobei die Autoren Limitationen der Studie sorgfältig diskutieren. So etwa waren die Kontrollen gesund und nicht für die jeweilige Krankheit gematcht und es gab Gruppenunterschiede hinsichtlich Begleitmedikation und Nikotinkonsum. Unter Pregabalin-Monotherapie wurde bei 1/19 Schwangerschaften ein großer Geburtsdefekt gefunden. Weitere Studien sind zweifellos nötig, um den Befund einer teratogenen Wirkung zu untermauern. Eine Beratung der Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Beginn einer Therapie mit Pregabalin erscheint nötig.

■ Pain modulation is affected differently in medication-overuse headache and chronic myofascial pain – A multimodal MRI study

Michels L et al. *Cephalalgia* 2016; June 1; e-pub ahead of print.

Summary

Background: Neuroimaging studies revealed structural and functional changes in medication-overuse headache (MOH), but it remains unclear whether similar changes could be observed in other chronic pain disorders.

Methods: In this cross-sectional study, we investigated functional connectivity (FC) with resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) and white matter integrity using diffusion tensor imaging (DTI) to measure fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) in patients with MOH (N = 12) relative to two control groups: patients with chronic myofascial pain (MYO; N = 11) and healthy controls (CN; N = 16).

Results: In a data-driven approach we found hypoconnectivity in the fronto-parietal attention network in both pain groups relative to CN (i.e. MOH < CN and MYO < CN). In contrast, hyperconnectivity in the saliency network (SN) was detected only in MOH, which correlated with FA in the insula. In a seed-based analysis we investigated FC between the periaqueductal grey (PAG) and all other brain regions. In addition to overlapping hyperconnectivity seen in patient groups (relative to CN), MOH had a distinct connectivity pattern with lower FC to parieto-occipital regions and higher FC to orbitofrontal regions compared to controls. FA and MD abnormalities were mostly observed in MOH, involving the insula.

Conclusions: Hyperconnectivity within the SN along with associated white matter changes therein suggest a particular role of this network in MOH. In addition, abnormal connectivity between the PAG and other pain modulatory (frontal) regions in MOH are consistent with dysfunctional central pain control.

Unterschiedliche Veränderungen der Schmerzmodulation beim Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch und chronischen myofasziellen Schmerzen

Beim Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH, „medication overuse headache“) wurden strukturelle und funktionelle Unterschiede im Gehirn beschrieben [3, 4]. Es finden sich jedoch bei verschiedenen chronischen Schmerzerkrankungen ebenfalls Veränderungen in der sogenannten „Schmerzmatrix“.

Methoden: Es wurde bei Patienten mit MOH (n = 12), bei Patienten mit chronischen myofasziellen Schmerzen (n = 11) und gesunden Kontrollen (n = 16) die funktionelle Konnektivität mittels Resting-state-fMRT und die strukturelle Integrität der weißen Substanz mittels DTI (diffusion tensor imaging) gemessen [2]. Beim Resting-state-fMRT wird die spontane Stoffwechselaktivität im Gehirn in Ruhe untersucht, wobei sich Korrelationen der Fluktuationen des BOLD- (blood oxy-

gen level-dependent) Signals zwischen verschiedenen Regionen innerhalb bestimmter Netzwerke finden. DTI liefert anhand der bevorzugten Diffusionsrichtung der Wassermoleküle Hinweise auf die Intaktheit der weißen Substanz.

Ergebnisse: In beiden Gruppen mit chronischen Schmerzen fand sich eine verminderte Konnektivität im fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk. Eine Hyperkonnektivität im sogenannten „Saliency-Netzwerk“ fand sich ausschließlich bei Patienten mit MOH, diese korrelierte mit der fraktionierten Anisotropie in der Insula. Patienten mit MOH zeigten zudem vermehrte Konnektivität zwischen dem PAG (periaquäduktale Grau), einer schmerzmodulierenden Region, und orbito-frontalen Regionen sowie verminderter Konnektivität zwischen PAG und parieto-okzipitalen Regionen. Hyperkonnektivität im Saliency-Netzwerk mit korrelierenden Veränderungen in der weißen Substanz kam nur beim Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch und nicht beim chronischen myofasziellen Schmerz vor.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Diese Studie zeigt Veränderungen der Gehirnaktivität in Ruhe beim MOH, die nicht ausschließlich auf den chronischen Schmerzzustand zurückgeführt werden können. Interessanterweise wurde auch während experimentell getriggert Migräneattacken eine vermehrte Konnektivität im Saliency-Netzwerk gefunden [5]. Veränderte Konnektivität in PAG-Netzwerken sind vereinbar mit einer gestörten Schmerzmodulation. Passend dazu wurde bei Patienten mit MOH während des Übergebrauchs eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit gemessen, die nach dem Entzug wieder reversibel war.

Diese Befunde sind wichtig für das Verständnis des MOH, wobei im klinischen Alltag der Beratung des Patienten eine sehr große Rolle zukommt.

Literatur:

1. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016; 86: 2251–7.
2. Michels L, Christidi F, Steiger VR, et al. Pain modulation is affected differently in medication-overuse headache and chronic myofascial pain - A multimodal MRI study. *Cephalalgia* 2016; June 1; e-pub ahead of print.
3. Riederer F, Gantenbein AR, Marti M, Luechinger R, Kollias S, Sandor PS. Decrease of Gray Matter Volume in the Midbrain is Associated with Treatment Response in Medication-Overuse Headache: Possible Influence of Orbitofrontal Cortex. *J Neurosci* 2013; 33: 15343–9.
4. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006; 129: 543–50.
5. Amin FM, Hougaard A, Magon S, et al. Change in brain network connectivity during PACAP38-induced migraine attacks: A resting-state functional MRI study. *Neurology* 2016; 86: 180–7.

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



News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat

Kelly JR et al. *J Psychiatr Res* 2016; 82: 109–18.

Abstract

The gut microbiota interacts with the host via neuroimmune, neuroendocrine and neural pathways. These pathways are components of the brain-gut-microbiota axis and preclinical evidence suggests that the microbiota can recruit this bidirectional communication system to modulate brain development, function and behaviour. The pathophysiology of depression involves neuroimmune-neuroendocrine dysregulation. However, the extent to which changes in gut microbiota composition and function mediate the dysregulation of these pathways is unknown. Thirty four patients with major depression and 33 matched healthy controls were recruited. Cytokines, CRP, salivary cortisol and plasma-lipopolysaccharide binding protein were determined by ELISA. Plasma tryptophan and kynurenine were determined by HPLC. Fecal samples were collected for 16s rRNA sequencing. A Fecal Microbiota transplantation was prepared from a subgroup of depressed patients and controls and transferred by oral gavage to a microbiota-deficient rat model. We demonstrate that depression is associated with decreased gut microbiota richness and diversity. Fecal microbiota transplantation from depressed patients to microbiota-depleted rats can induce behavioural and physiological features characteristic of depression in the recipient animals, including anhedonia and anxiety-like behaviours, as well as alterations in tryptophan metabolism. This suggests that the gut microbiota may play a causal role in the development of features of depression and may provide a tractable target in the treatment and prevention of this disorder.

Die Übertragung der „Blues“: Depressions-assoziiertes Darmmikrobiota induziert neurobehaviourale Veränderungen bei der Ratte

Das Darm-Mikrobiom interagiert mit dem Wirt über neuroimmune, neuroendokrine Prozesse und Nervenbahnen. Diese Wege sind Bestandteile der Gehirn-Darm-Mikrobiom-Achse und präklinische Hinweise sind vorhanden, dass das Mikrobiom über dieses bidirektionale Kommunikationssystem die Entwicklung des Gehirns, die Funktion und das Verhalten modulieren kann. Die Pathophysiologie der Depression beinhaltet neuroimmun-neuroendokrine Dysregulation. Doch in welchem Umfang die Darmmikrobiom-Zusammensetzung die Dysregulation dieser Wege vermitteln kann, ist unbekannt. 34 Patienten mit schweren Depressionen und 33 gesunde Kontroll-

len wurden rekrutiert. Zytokine, CRP, Speichel-Kortisol und Plasma-Lipopolysaccharid-Bindungsprotein wurden durch ELISA bestimmt. Plasma-Tryptophan und Kynurenin wurden durch HPLC bestimmt. Kotproben wurden für die 16S-rRNA-Sequenzierung gesammelt. Eine fäkale Mikrobiom-Transplantation wurde aus einer Untergruppe von depressiven Patienten und Kontrollen vorbereitet und durch orale Gabe an ein Mikrobiom-defizientes Rattenmodell übertragen. Die Autoren konnten zeigen, dass Depressionen mit einem verringerten Reichtum und Vielfalt des Darm-Mikrobioms verbunden sind. Fäkale Mikrobiom-Transplantation von depressiven Patienten zu Mikrobiom-verarmten Ratten kann Verhaltens- und physiologische Merkmale der Depression in den Empfängertieren, einschließlich Anhedonie und Angst-ähnliche Verhaltensweisen sowie Veränderungen im Tryptophanstoffwechsel, induzieren. Dies legt nahe, dass die Darmflora eine kausale Rolle bei der Entwicklung der Merkmale von Depressionen spielen kann und ein leicht zu bearbeitendes Ziel in der Behandlung und Prävention dieser Erkrankung darstellt.

Fazit für die Praxis

Die Bedeutung des Darm-Mikrobioms wird schon seit längerer Zeit diskutiert [1]. Selbst ursprünglich psychologisch gedachte Phänomene, wie die Auswirkungen der Mutter-Kind-Trennung, werden mit einer Dysfunktion der Darm-Gehirn-Achse in Zusammenhang gebracht [2]. Die vorliegende Studie zeigt auf, dass dem Mikrobiom möglicherweise eine kausale Rolle zukommt. Dabei dürfte auch das serotonerge System eine Rolle spielen. Dies legt nahe, dass sich über die Gabe von serotonergen Antidepressiva (z. B. die sogenannten SSRI – Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren) auch über die Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms eine mögliche Therapie eröffnet.

Literatur:

1. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 263–7.
2. O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 71–88.

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





Vertrauen durch Erfahrung*



Xarelto®
**DAS AM HÄUFIGSTEN
VERSCHRIEBENE NOAK**
in Österreich und weltweit¹



www.xarelto.at

**Sämtliche praxisrelevanten
Informationen für Sie nur
wenige Klicks entfernt!**

Details sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen

Fachkurzinformation siehe Seite 122

* 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., Amarencio 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 203 (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; Ageno 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 DPMÖ Datenbank Stand Februar 2016.

LAT.MKT.06.2016.4297



Science For A Better Life

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

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

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

Therapie (0,1–0,2 G/l versus 0,5 G/l). Sporadisch auftretende Fälle von PML sind auch unter DMF- [10] oder Fingolimodtherapie [11] bei MS-Behandlung, bzw. Lemtrada-Therapie bei Behandlung anderer Grundkrankheiten [12] beobachtet worden. Diese sporadischen Fälle müssen ernst genommen und genau untersucht werden, wobei vor allem vorbestehende Komorbiditäten und/oder die Vorbehandlung mit zytoreduktiven bzw. immunmodulatorischen Therapien als potentielle Risikofaktoren in Betracht gezogen werden müssen, welche für sich allein stehend bereits mit einem höheren PML-Erkrankungsrisiko vergesellschaftet sind (z. B. hämatologische Erkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises etc).

Literatur:

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 938–52.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359: 1221–31.
3. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354: 899–910.
4. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. N Engl J Med 2005; 353: 375–81.

5. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 355: 1124–40.
6. Mehling M, Lindberg R, Raulf F, Kuhle J, et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. Neurology 2010; 75: 403–10.
7. Maeda Y, Seki N, Kataoka H, Takemoto K, et al. IL-17-Producing Vgamma4+ gamma delta T Cells Require Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 for Their Egress from the Lymph Nodes under Homeostatic and Inflammatory Conditions. J Immunol 2015; 195: 1408–16.
8. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. Br J Pharmacol 2009; 158: 1173–82.
9. Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. Mult Scler 2014; 20: 471–80.
10. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. N Engl J Med 2015; 372: 1476–8.
11. Novartis 2015. Gilenya safety update. <https://http://www.novartis.com/news/statements/gilenya-information-center>: (besucht am 27.01.2016).
12. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, et al. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. Clin Infect Dis 2006; 43: 16–24.

Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

▼ 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:** Kapselhülle: Magnesiumstearat (Ph.Eur.) Mannitol (Ph.Eur.) Kapselhülle: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) Titandioxid (E171) Gelatine **Druckfarbe:** Schellack (E904) Ethanol 2-Propanol (Ph.Eur.) Butan-1-ol Propylenglycol Gereinigtes Wasser Konzentrierte Ammoniak-Lösung Kaliumhydroxid Eisen(II,III)-oxid (E172) Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) Titandioxid (E171) Dimeticon **Anwendungsgebiete:** Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: – Patienten mit 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

Mit freundlicher Unterstützung von Novartis Pharma GmbH
Datum der Erstellung: 02/2016, AT1602437580, Entgeltliche Einschaltung

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Circadin®: Gesunder Schlaf verbessert Kognition von Alzheimer-Patienten

Schlaf spielt eine wichtige Rolle in der Konsolidierung des Gedächtnisses und es besteht zunehmende Evidenz dafür, dass schlechte Schlafqualität mit erhöhtem Alzheimer-Risiko und Gedächtnisverlust einher geht [1]. Obwohl in internationalen Guidelines nur ein kurzfristiger Gebrauch empfohlen wird, werden Benzodiazepine, insbesondere zur Behandlung von Angst- und Schlafstörungen älterer Menschen, häufig über lange Zeit verabreicht [2]. Neben dem Abhängigkeitsrisiko sowie dem erhöhten Risiko für Stürze und Frakturen scheint die chronische Einnahme von Benzodiazepinen auch mit einem erhöhten Risiko für kognitiven Abbau und Demenz assoziiert zu sein.

In ihrem systematischen Review untersuchten Biliotti de Gage et al. den Zusammenhang zwischen Benzodiazepin-Gebrauch und Demenzentwicklung. Dabei zeigten neun von zehn Studien, dass chronischer Benzodiazepin-Gebrauch das Demenzrisiko älterer Menschen um das 1,5- bis 2-Fache erhöht. Dabei stieg das Risiko bei langer Anwendungsdauer, kumulativer Dosis und bei Einnahme von langwirksamen Präparaten. Obwohl die analysierten Daten aus Beobachtungsstudien stammen, räumen die Autoren ihren Ergebnissen hohe Plausibilität ein, ist doch bekannt, dass Benzodiazepine inhibitorische Effekte im Zentralnervensystem (ZNS) indizieren und kurzfristige Amnesie und Verwirrung verursachen können [3, 4].

■ Den Schlaf-Wach-Rhythmus regulieren

Alzheimer-Patienten leiden mit Fortschreiten der Erkrankung auch an einem zunehmend gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus. So wird der Nachtschlaf häufig durch Phasen von Ruhelosigkeit unterbrochen, während tagsüber

Schlaf-Attacken auftreten. Das akkumulierte Schlafdefizit beeinträchtigt die physische, psychische und kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten zusätzlich zu ihrer Grunderkrankung und stellt nicht zuletzt für Angehörige und Betreuungspersonen eine massive Belastung dar [5].

Angesichts der Bedeutung eines geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus für den Erhalt der Kognition und den Verlauf der Alzheimer-Erkrankung kommt der effektiven Behandlung der Schlafstörungen eine besondere Rolle zu. Wesentlich für die Regulation der biologischen Uhr, insbesondere des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Einleitung des physiologischen Schlafes, ist das in der Zirbeldrüse gebildete Hormon Melatonin. Forschungen haben gezeigt, dass frühe Veränderungen bei M. Alzheimer von erniedrigten Melatonin-Spiegeln in der Zerebrospinalflüssigkeit (ZSF) begleitet sind. Reduzierte Melatonin-Spiegel sind bereits in präklinischen Phasen der Erkrankung nachweisbar und korrelieren bei dementen Patienten mit der Schwere der Schlaf- und mentalen Störungen. In einer Studie an 80 Alzheimer-Patienten konnte gezeigt werden, dass verzögert freigesetztes Melatonin 2 mg (Circadin®) zusätzlich zur Standard-Alzheimer-Medikation positive Effekte auf den Schlaf und damit auch auf die kognitiven Fähigkeiten von Alzheimerpatienten, insbesondere jenen mit komorbiden Schlafstörungen, hat [1].

■ Keine Beeinträchtigung der Kognition

Essenziell in der Behandlung von Schlafstörungen dementer Patienten ist, dass die kognitiven Fähigkeiten nicht weiter beeinträchtigt werden. In einer Studie wurden die Auswirkungen von verzögert freigesetztem Melatonin 2 mg (PR-M), Zolpidem sowie einer Kombination dieser beiden Substanzen auf die Kognition, die psychomotorischen Funktionen, das Gedächtnis

sowie die Fahrtüchtigkeit von gesunden, mittelalten und älteren Probanden geprüft [6]. Dabei zeigte sich, dass die alleinige Einnahme von PR-M keinerlei Auswirkungen auf die einzelnen kognitiven Parameter hat. Unter Zolpidem kam es 1 und 4 Stunden nach der Einnahme zu signifikanten Beeinträchtigungen der psychomotorischen Performance und der Fahrtüchtigkeit sowie der Gedächtnisleistung. Wurden beide Präparate kombiniert, waren die kognitiven Beeinträchtigungen verstärkt. Am Morgen nach der Einnahme wurden keine Beeinträchtigungen der psychomotorischen Funktion und der Fahrtüchtigkeit beobachtet, allerdings war die reduzierte Gedächtnisleistung am nächsten Tag nach Zolpidem-Gabe stärker ausgeprägt.

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass PR-M (Circadin®) keinen negativen Effekt auf die psychomotorische Funktion, das Gedächtnis und die Fahrtüchtigkeit aufweist, während Zolpidem akut die psychomotorische Performance sowie die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt und sich auch am folgenden Tag negativ auf die Gedächtnisleistung auswirkt.

Literatur:

1. Wade AG et al. 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. *Clin Intervent Aging* 2014; 9: 947–61.
2. Biliotti de Gage S et al. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 733–47.
3. Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology* 1990; 72: 926–38.
4. Lechin F, van der Dijs B, Benaim M. Benzodiazepines: tolerability in elderly patients. *Psychother Psychosom* 1996; 65: 171–82.
5. Landry GJ, Liu-Ambrose T. Buying time: a rationale for examining the use of circadian rhythm and sleep interventions to delay progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 325.
6. Otmani S et al. Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 693–705.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

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



www.sanova.at

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



Fachkurzinformation siehe Seite 120

CIR_2015_006

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

Rivaroxaban (Xarelto®) in der Praxis [1]: Signifikante Vorteile im kombinierten Endpunkt aus intrakraniellen Blutungen und ischämischen Insulten versus VKA

Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien (NOAK) wie beispielsweise Rivaroxaban werden leitliniengemäß [2] als Medikamente der ersten Wahl zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) eingesetzt, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Zumindest für Rivaroxaban liegen inzwischen umfassende Daten [1, 3] zum Verhalten der Substanz im klinischen Alltag vor, wie auch bei einem ÖKG-Symposium in Salzburg¹⁾ bestätigt wurde.

So erhielten beispielsweise in der prospektiven nicht-interventionellen XANTUS-Studie [3] 6.784 nvVHF-Patienten mit einem mittleren CHADS₂-Score von 2,0 Punkten (mittlerer CHA₂DS₂-VASc-Score: 3,4 Punkte) zu Studienbeginn ein Jahr lang Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe. Der Auswertung zufolge blieben 96,1 % der Patienten unter Rivaroxaban ereignisfrei in Bezug auf die Endpunkte Schlaganfall, systemische Embolie, schwerwiegende Blutungen und Todesfälle. Die Ereignisrate von Schlaganfall/systemischer Embolie unter Rivaroxaban betrug in XANTUS 0,8 pro 100 Patientenjahre. Die Rate behandlungsassoziierter schwerer Blutungen in XANTUS betrug 2,1 pro 100 Patientenjahre, davon 0,7 kritische Organblutungen pro 100 Patientenjahre. Die schweren Blutungen konnten zumeist konservativ behandelt werden.

Große Datenbankanalyse [1]

In der retrospektiven US-Datenbankanalyse REVISIT US [1] wiederum konnte für Rivaroxaban als erstes NOAK ein signifikanter Vorteil versus Vitamin-K-Antagonisten (VKA) im kombinierten Endpunkt (intrakranielle Blutung [ICH]/ischämischer Insult) unter Real-Life-Bedingungen dargestellt werden. Mittels „Propensity Score Anpassung“ wurden zwei stimmige Gruppen mit je 11.411 neu auf Rivaroxaban oder den

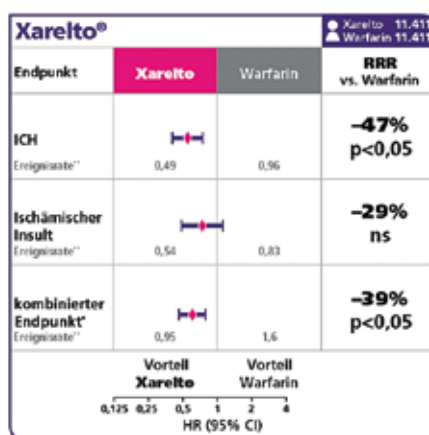


Abbildung 1: REVISIT-US-Datenbankanalyse [1]: Erkenntnisse aus der täglichen Praxis (© Bayer Austria)

* kombinierter Endpunkt aus ICH und ischämischem Insult

** Ereignisraten in %/Jahr

Xarelto®-Arm mit VKA-Arm mittels Propensity-Score-Verfahren vergleichbar gemacht.

VKA Warfarin eingestellten nvVHF-Patienten gebildet. Alle hatten über einen Zeitraum von mindestens 180 Tagen eine kontinuierliche Verschreibung erhalten und waren auch hinsichtlich Charakteristika wie zum Beispiel CHADS₂-Score, Alter und Grunderkrankungen vergleichbar. Zudem wurden nur jene Patienten in der Analyse berücksichtigt, bei denen die Studienendpunkte (ischämischer Schlaganfall, ICH und deren Kombination) nach ICD-9-CM-Hauptkodierung entsprechend dem offiziellen System zur Kodierung in US-Spitälern erfasst worden waren.

Der Auswertung [1] zufolge betrugen die Raten der beobachteten ischämischen Schlaganfälle unter Rivaroxaban 0,54 % versus 0,83 % pro Jahr unter Warfarin (HR = 0,71; 95 % CI 0,47–1,07). Die jährliche ICH-Rate unter Rivaroxaban lag bei 0,49 % versus

0,96 % unter VKA (HR = 0,53; 95 % CI 0,35–0,79; p < 0,05). Beim kombinierten Studienendpunkt (ICH/ischämischer Schlaganfall) kam es unter Rivaroxaban zu einer signifikanten 39 %igen Verminderung gegenüber VKA.

In der täglichen Praxis ist Rivaroxaban einfach zu handhaben, wie in Salzburg¹⁾ ausdrücklich festgehalten wurde: Das Medikament wird zur Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF einmal täglich oral [4] mit einer Mahlzeit eingenommen, wobei abhängig von der Nierenfunktion die standardmäßige 20 mg- oder die verringerte 15 mg-Dosierung²⁾ verabreicht wird.

Literatur:

1. Coleman CI et al. Erstpräsentation ECAS 2016, Paris. Präsentation verfügbar unter: http://clinicaltrialsresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx (letzter Zugriff 1.6.2016)
2. Camm AJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.
3. 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 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466 [Epub ahead of print]
4. Xarelto®, veröffentlichte Fachinformation.

Fachkurzinformation siehe Seite 122

Weitere Informationen:



Science For A Better Life

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



Sämtliche praxisrelevanten Informationen zu Xarelto® und den zugelassenen Indikationen für Sie nur wenige Klicks entfernt: www.xarelto.at

¹⁾Satellitensymposium der Firma Bayer „Xarelto® im Kreuzverhör – Eine kritische Auseinandersetzung zu Rivaroxaban“, Jahrestagung 2016 der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft, 3.6.2016, Salzburg.

²⁾Dosierung von Rivaroxaban (Xarelto®) zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern: 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.

Jetzt zugelassen: Daclizumab (Zinbryta®) bei schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)

Wien, Juli 2016 – Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat die Zulassung für Daclizumab (Zinbryta®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) erteilt. Mit Daclizumab steht nun eine neue Option mit bisher einzigartigem Wirkprinzip zur Verfügung [1]. Der Wirkstoff reguliert das Entzündungsgeschehen bei MS, ohne eine breite Depletion des Immunsystems zu verursachen. Zinbryta® ist besonders geeignet für MS-Patienten mit weiterhin bestehender Krankheitsaktivität unter der Basistherapie etwa mit Glatirameracetat oder IFN beta-1a (s.c.). Verbunden mit einem guten Sicherheitsprofil und einer einmal monatlichen subkutanen Selbstinjektion ermöglicht Daclizumab Patienten mit aktivem Lebensstil, die unter Basistherapie nicht ausreichend versorgt sind und eine wirksamere Therapie benötigen, eine effektive Behandlungsoption.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclizumab wurde in klinischen Studien mit mehr als 2.400 Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) untersucht [1, 2]. In der Zulassungsstudie DECIDE handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde, 1:1-randomisierte, verumkontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III zur Prüfung der Überlegenheit der Monotherapie mit subkutanem (s.c.) Daclizumab gegenüber intramuskulärem (i.m.) IFN beta-1a (Avonex®) in der Schubprophylaxe bei Patienten mit RRMS. Primärer Endpunkt war die annualisierte Schubrate (ARR) [3]. Die Patienten erhielten im Rahmen der 96- bis 144-wöchigen Anwendung entweder Daclizumab einmal alle 4 Wochen (n = 922) oder IFN beta-1a 30 µg einmal wöchentlich (n = 919). DECIDE ergab eine überlegene Wirksamkeit der Monotherapie mit Daclizumab im Vergleich zu IFN beta-1a hinsichtlich der ARR [3]. Die Studie nach 24 Wochen zeigte eine 27-%ige Reduktion der Behinderungsprogression (p = 0,03) [3].

Bezüglich der kernspintomographisch detektierbaren Krankheitsaktivität bewirkte die Behandlung mit Daclizumab im Vergleich zu IFN beta-1a i. m. eine signifikante Abnahme der Zahl der Gd⁺-Läsionen um 75 % nach zwei Jahren (1,0 vs. 0,4; Odds Ratio: 0,25 [0,20; 0,32], p < 0,0001) [3].

Konsistente Therapieeffekte im Vergleich zu Placebo

Die Zulassungsstudie SELECT ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase IIb, in der 621 Patienten mit RRMS im Verhältnis 1:1:1 zu Daclizumab 150 mg (n = 208) oder Daclizumab 300 mg (n = 209) oder Placebo (n = 204) jeweils als subkutane (s. c.) Injektion alle 4 Wochen über einen Zeitraum von 52 Wochen randomisiert wurden [4]. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die annualisierte Schubrate (ARR) nach 1 Jahr. Daclizumab in der zugelassenen Dosierung von 150 mg konnte die ARR im Vergleich zu Placebo über 1 Jahr signifikant um 54 % senken (Rate Ratio: 0,461 [0,318; 0,668], p < 0,0001) [4]. Auch in sekundären und tertiären Endpunkten zeigte sich Daclizumab im Vergleich zu Placebo überlegen. In der Magnetresonanztomografie (MRT) zeigte Daclizumab im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Läsionslast [4].

Über Zinbryta® (Daclizumab)

Zinbryta® (Daclizumab) ist ein neues Arzneimittel in der Zulassung, das für die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) entwickelt wurde. Der humanisierte monoklonale Antikörper bindet selektiv an die alpha-Untereinheit (CD25) des hochaffinen Interleukin-2-Rezeptors. Dieser wird in hohem Maße von T-Zellen exprimiert, die bei Menschen mit MS aktiviert sind. Daclizumab entfaltet seine Wirkung durch eine Verringerung der Zahl aktivierter T-Zellen sowie durch die Proliferation der CD56 bright-Natural Killer-(NK-) Zellen, die beide an der Regulation des Immunsystems beteiligt sind. Zinbryta® wurde gemeinsam von Biogen und AbbVie entwickelt.

Über Multiple Sklerose

Multiple Sklerose ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit unterschiedlichen Verlaufsformen. Dabei zerstören

körpereigene Immunzellen die Schutzschicht der Nervenfasern (Myelinscheide). Die Folgen reichen von körperlichen Behinderungen über Fatigue bis hin zu kognitiven Beeinträchtigungen. Schätzungen zufolge sind weltweit zirka 2,5 Millionen Menschen an MS erkrankt. 85 Prozent der Betroffenen leiden unter schubförmig remittierender MS (RRMS). Diese Form der Erkrankung ist gekennzeichnet durch klar definierte Schübe, gefolgt von Zeiten der partiellen oder gar vollständigen Remission. In Österreich leben nach aktuellen Berechnungen circa 12.500 MS-Erkrankte.

Über Biogen GmbH

Biogen nutzt innovative Erkenntnisse aus Wissenschaft und Medizin für die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln zur Behandlung der Multiplen Sklerose, neurodegenerativer Erkrankungen sowie seltener und genetischer Erkrankungen. Gegründet im Jahr 1978, ist Biogen das älteste unabhängige Biotechnologie-Unternehmen der Welt. Patienten können weltweit von führenden Original-Biologika zur Behandlung der Multiplen Sklerose und der Hämophilie sowie von Biosimilars zur Therapie immunologischer Erkrankungen profitieren. Biogen Austria GmbH ist seit 1997 in Österreich mit rund 30 Mitarbeitern tätig. Für weitere Informationen besuchen Sie www.biogen.at

Zukunftsgerichtete Aussagen: Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen. Diese Aussagen können durch Wörter wie „vermuten“, „glauben“, „schätzen“, „erwarten“, „prognostizieren“, „möglicherweise“ sowie ähnliche Wörter und Formulierungen gekennzeichnet sein. Zukunftsgerichtete Aussagen sollten nicht als verlässliche Informationen bewertet werden. Solche Aussagen sind immer mit Risiken und Unwägbarkeiten behaftet, die zu einem Abweichen der tatsächlichen Ergebnisse von den zum Ausdruck gebrachten Erwartungen führen können. Dies kann unter anderem folgende Punkte betreffen: das Erfüllen klinischer Studienendpunkte, die Erteilung von Zulassungen, das Auftreten unerwünschter sicherheitsrelevanter Ereignisse, Wettbewerbsbedingungen, die Sicherstellung von Kostenerstattungen, nachteilige Markt- und Wirtschaftsbedingungen,

Probleme mit Herstellungsverfahren, Abhängigkeiten von Dritten, die Nichterfüllung regulatorischer Auflagen inklusive Nachteilen durch Änderungen derselben, den wirksamen Schutz unseres geistigen Eigentums und die dabei entstehenden Kosten sowie die sonstigen Risiken und Unwägbarkeiten, die im aktuellen Quartals- oder Jahresbericht sowie in anderen Berichten aufgeführt sind, die bei der US-Börsenaufsichtsbehörde SEC eingereicht wurden. Die getroffenen Aussagen beruhen auf aktuellen Annahmen und Erwartungen und geben nur den Stand mit Datum die-

ser Pressemitteilung wieder. Biogen unterliegt keiner Verpflichtung zur öffentlichen Aktualisierung der in der Presseinformation enthaltenen zukunftsgerichteten Aussagen.

Literatur:

1. Fachinformation Zinbryta®, Stand: Juli 2016.
2. Giovannoni G et al. Safety and tolerability of daclizumab HYP in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of six clinical studies. ECTRIMS 2015; #P554.
3. Kappos L et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. NEJM 2015; 373: 1418–28.

4. Gold R et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013; 381: 2167–75.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:

Mag. Claudia Mraz
Biogen Austria GmbH
A-1020 Wien,
Stella-Klein-Löw-Weg 15/3
Tel. 01 484 46-13, Fax 01 484 46 13-11
E-Mail: claudia.mraz@biogen.com
www.biogen.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

▼ 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. **Bezeichnung des Arzneimittels:** Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zinbryta 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze enthält 150 mg Daclizumab in 1 ml Injektionslösung. Ein Fertigpen enthält eine Fertigspritze, die 150 mg Daclizumab in 1 ml Injektionslösung enthält. Daclizumab wird anhand einer murinen Myelomzelllinie (NS0) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Zinbryta wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) angewendet (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Zinbryta ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie oder anaphylaktoide Reaktionen) gegen Daclizumab oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumsuccinat, Bernsteinsäure, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Vereinigtes Königreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AC01. **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. Stand der Information:** Juli 2016

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 76

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 117

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.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 109

Bezeichnung des Arzneimittels: ReVia® 50 mg Filmdabletten **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmdablette enthält 50 mg Naltrexonhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat 204 mg. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code N07BB04 **Anwendungsgebiete:** Zur Anwendung als zusätzliche Behandlungsmöglichkeit innerhalb eines umfassenden Therapieprogramms für Patienten nach Alkoholentzug zur Unterstützung der Abstinenz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Naltrexonhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; akute Hepatitis oder Leberversagen; opiatabhängige Patienten, da akute Opiatentzugssymptome auftreten können; Patienten mit Entzugssymptomen nach der Gabe von Naloxonhydrochlorid (positives Ergebnis des Naloxon Provokationstests); Patienten mit positivem Urintest auf Opioiden; Kombination mit opioidhaltigen Arzneimitteln; Kombination mit Methadon; schwere Nierenerkrankung. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscopovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Pale Opadry Yellow. **Inhaber der Zulassung:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien **Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Rezeptpflicht / Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig **Erstellungsdatum / Änderungsdatum:** Mai 2014

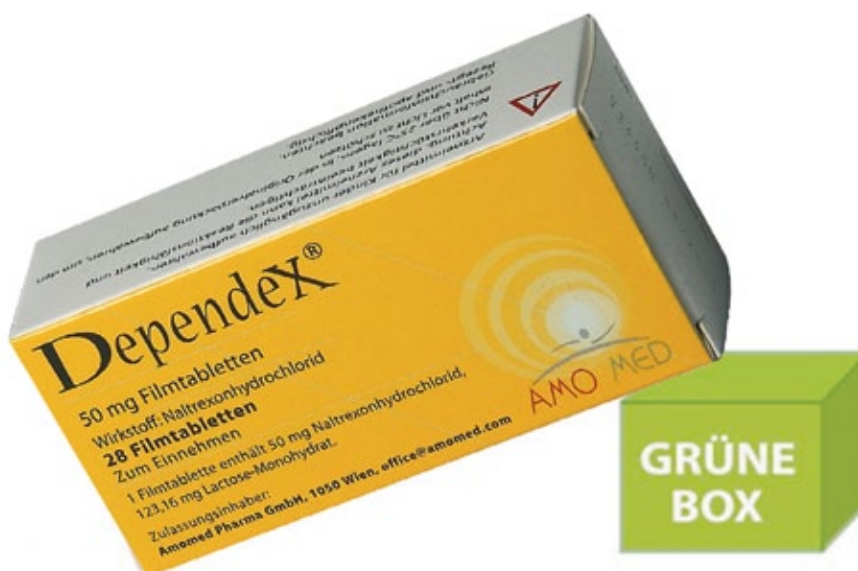
Dependex® – das günstigste Naltrexon in Österreich [1]

Die Wirksamkeit von Naltrexon ist in über 100 Studien gezeigt und durch Metaanalysen bestätigt. Naltrexon ist ein oral wirksamer, lang wirkender spezifischer Opioidantagonist.

Dependex wird zur medikamentösen Unterstützung der chronischen Alkohol-Entwöhnungsbehandlung eingesetzt. Dependex 50 mg ist eine Filmtablette und hat den Vorteil einer Bruchrille auf jeder Seite und kann in gleiche Hälften geteilt werden und ermöglicht somit eine optimale und individuelle Dosisanpassung. Die empfohlene Dosis von Dependex für Erwachsene beträgt 50 mg pro Tag (1 Tablette pro Tag). Eine höhere Dosis als 150 mg für einen einzigen Tag wird nicht empfohlen [2].

Die Therapie mit Dependex 50 mg reduziert das Craving nach Alkohol während der Abstinenz und auch nach einer Alkoholaufnahme. Sie ist eine non-aversive Therapie und verursacht keine Reaktionen nach der Einnahme von Alkohol.

In einer Metaanalyse von 19 randomisierten und kontrollierten Studien (RCT)



– Naltrexon 50 mg und Psychotherapie vs. Placebo und Psychotherapie – konnten eine signifikante Steigerung der Abstinenzrate, eine signifikante Reduktion der Rückfallsrate, eine signifikante Reduktion der Trinkmenge und der Anti-Craving-Effekt bestätigt werden [3, 4]. Eine übliche Behandlungsdauer mit Dependex 50 mg kann nicht angegeben werden. Eine Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten wird empfohlen. Eine Wirksamkeit ist derzeit in kontrollierten Studien für den Zeitraum von bis zu 12 Monaten belegt.

Literatur:

1. WVZ, Juni/2016.
2. Dependex Fachinformation, Stand der Information: 03/2015.
3. Jarosz J et al. Naltrexone (50 mg) plus psychotherapy in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2013; 39; 144–60.
4. Rubio G et al. Naltrexone v. acamprosate: One year follow up of alcohol dependent treatment. *Alcohol Alcoholism* 2001; 36: 419–25.

Weitere Informationen:

Amomed Pharma GmbH
A-1150 Wien, Storchengasse 1
E-Mail: office@amomed.com
Internet: www.amomed.com



PERIODIKOPHILIE

griech. Liebe zu Fachmagazinen

Wow! Danke, was für eine Motivation.

Nervös war ich, als über 250 MedizinerInnen gefragt wurden, was sie mit mir im Alltag so anfangen. Mir ist vor Freude ein Blatt aus dem Kern gefallen, als ich erfahren habe, dass ich, **die medizinische Fachzeitschrift, mit Abstand die wichtigste Informationsquelle und Handlungsgrundlage** unserer Top-ArztInnen bin.

Hinter den Fakten über die medizinische Fachzeitschrift als

- Nr. 1 Informationsquelle,
- Nr. 1 in der Aktivierung nächster Handlungsschritte und
- Nr. 1 im Vertrauen auf inhaltliche Qualität dank unabhängiger Fachjournalisten

stehen Ihnen erstmalig alle Details zu den Informationswegen der MedizinerInnen transparent und kostenlos zur Verfügung, ebenso die Rollen aller anderer relevanten Medienkanäle.

JETZT Download unter www.medqualimed.at

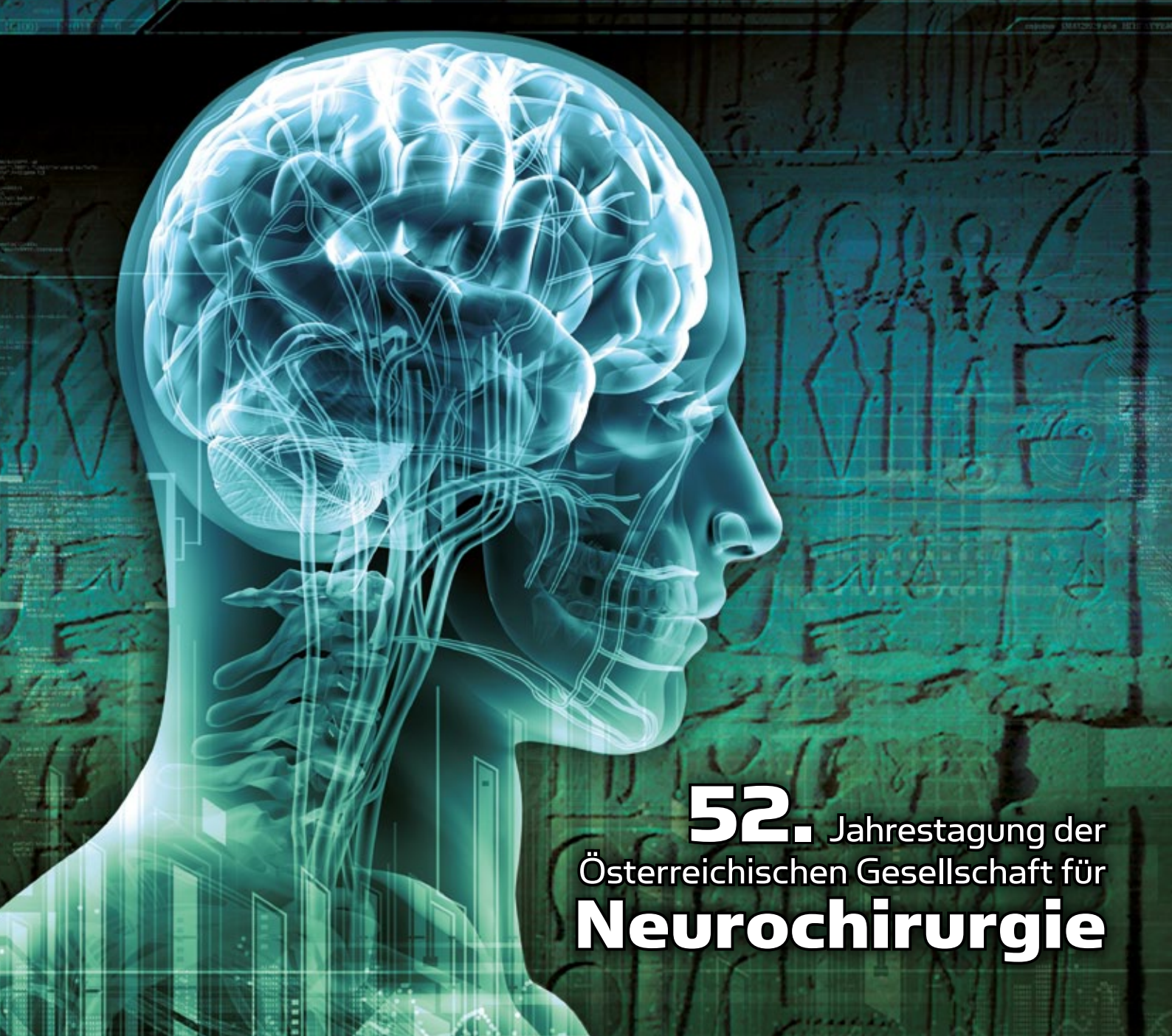
BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten Eliquis 5 mg Filmtabletten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter 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 $\times$ H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter $\geq$ 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 3DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/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.

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:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01 **Anwendungsgebiete:** **10 mg:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **15 mg/20 mg:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Besondere Patientengruppen: Patienten, die kardiointerventiv 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 Dronedaron behandelt werden; **15 mg/20 mg:** bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolysen 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, Hämoptysen, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymosen, 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-/ Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information:** 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



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



Susanne
MANGELNDE
THERAPIETREUE



Joachim
KOMORBIDITÄT



Michael
HOHES ALTER



Günther
NIERENFUNKTIONS-
STÖRUNG



Tülay
UNTERGEWICHT

PATIENTENGERECHTE ANTIKOAGULATION

STANDARD ODER ZUKUNFTSMUSIK?