

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



Trends und Perspektiven

S. Kasper

NEUROLOGIE

Facharztausbildung im europäischen Kontext

W. Grisold, W. Struhal

NEUROCHIRURGIE

**Low-dose-CT als gute Alternative zur Darstellung
des ventrikuloperitonealen Shuntverlaufes bei
Erwachsenen**

N. Tiebel et al.

PSYCHIATRIE

**Fallstudie zum Zusammenhang von ADHS im Er-
wachsenenalter und Vigilanz anhand der Methode
der Pupillometrie**

J. Grünberger et al.

RUBRIKEN

News Screen Neurologie

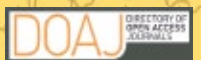
News-Screen Psychiatrie

Buchbesprechung

Aktuelles

Pharma-News

Member of the



www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

GILENYA® ...

Rechtzeitig optimieren, langfristig profitieren!^{1,2,3,4}



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

-  starker Wirkung in allen NEDA-4 Parametern der MS-Aktivität⁵
-  reversibler selektiver Umverteilung der Lymphozyten⁶
-  guter Verträglichkeit und Sicherheit³



 **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. M. Agius et al. CNS Neuroscience & Therapeutics 20 (2014) 446-451
2. X. Montalban et al. J Neurol (2015) 262 : 2627-2634
3. L. Kappos et al. Neurology 2015 ;84:1582-1591
4. Cohen JA et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87:468-475
5. Kappos L et al. NEJM 2010; 362:387-401
6. Singer BA. Expert Rev. Neurother. 2013; 13(6):589-602

Fachkurzinformation siehe Seite 160

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie: Erkennen österreichische Gerichte psychiatrische Erkrankungen als medizinische Erkrankungen an?	125
S. Kasper	

NEUROLOGIE

Facharztausbildung im europäischen Kontext	127
W. Grisold, W. Struhal	

NEUROCHIRURGIE

Low-dose-CT als gute Alternative zur Darstellung des ventrikuloperitonealen Shuntverlaufes bei Erwachsenen	131
N. Tiebel, S. Pilgram-Pastor, R. Lorenz, R. Buhl	



PSYCHIATRIE

Fallstudie zum Zusammenhang von ADHS im Erwachsenenalter und Vigilanz anhand der Methode der Pupillometrie	134
J. Grünberger, K.-H. Ronovsky, J. Heilmann, Th. Wisnecky, K. Keckeis, J. Pasierbek, D. Pratter, M. Grünberger, A. Bösch, H. Stöhr	

RUBRIKEN

News Screen Neurologie	140
News-Screen Psychiatrie	142
Buchbesprechung	144
Aktuelles	146
Pharma-News	152

Titelbild: CT-Scout, lateral. proGAV (Fa. Miethke), Verstelleinheit. Aus N. Tiebel et al, Low-dose CT als gute Alternative zur Darstellung des ventrikuloperitonealen Shuntverlaufes bei Erwachsenen, Abb. 1, Seite 132.

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 Versandkosten), Einzelheft 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

- Erster Vertreter seiner Klasse zur Behandlung der primären Insomnie¹
- Schnell einschlafen, erholsam durchschlafen, erfrischt erwachen^{2,5,6}
- Circadin® verbessert die Schlafqualität signifikant³
- Gut verträglich, kein Abhängigkeitspotenzial, kein Rebound^{2,3,4}

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her⁷

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 Wahl⁸

Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung

- Schlechte Schlafqualität führt zu kognitiver Verschlechterung, sowohl bei gesunden, kognitiv beeinträchtigten als auch dementen Personen⁹
- Circadin® fördert den Schlaf und verbessert die kognitive Leistungsfähigkeit¹⁰



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 05.2014

2 EPAR Circadin 2010, www.ema.europa.eu

3 Wade A et al. BMC Medicine 2010;8:51.

4 Lemoine P et al. J. Sleeps Res. (2007) 16, 372-380.

5 Wade AG et al. Curr Res Opin 2011 27 (1):87-98.

6 Wade A et al. Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

7 Grossman et al. Am J Med 2006; 119 (10): 898-902.

8 Wilson SJ et al. J Psychopharmacol November 2010 24: 1577-1601.

9 Vitiello MV et al. J Gerontol, 45, 1990 M131-8.

10 Wade AG et al. Clin Interv Aging. 2014 Jun 18;9:947-61.

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



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.ema.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®
Retardiertes Melatonin

Erkennen österreichische Gerichte psychiatrische Erkrankungen als medizinische Erkrankungen an?

S. Kasper

In fachpsychiatrischen Gutachten bei österreichischen Gerichten wird man häufig mit der Frage konfrontiert, ob psychiatrische Erkrankungen medizinische Erkrankungen seien und dabei wird z.T. von den Gerichten die Meinung vertreten, es sei in der Psychiatrie entweder nicht oder nur schwer möglich, etwas zu messen und dass deswegen die dabei diagnostizierten Erkrankungen nicht als medizinische Krankheiten verifizierbar seien. Dem gegenüber steht jedoch die hohe Morbidität der Bevölkerung an psychiatrischen Erkrankungen, wobei die Zahlen bis zu 30 Prozent gehen [1]. Heißt dies, dass diese Erkrankungen nicht existieren und daher logischerweise in ihren Auswirkungen (z. B. Arbeitsunfähigkeit oder Behandlungskosten) auch nicht von den Krankenversicherungen bezahlt werden sollten?

Der Umstand, dass psychiatrische Erkrankungen des öfteren von österreichischen Gerichten nicht als medizinische Erkrankungen angesehen werden, ist durch das Urteil des Landesgerichts Graz der Öffentlichkeit breit demonstriert worden, als der Richter durch ein Laiengericht abstimmen ließ, ob die Laien der Meinung seien, dass der Patient schuldfähig oder nicht schuldfähig sei. Der Richter wird auch in der Zeitung zitiert: „Die Gutachter ziehen immer heran, was der Proband sagt, ohne zu hinterfragen. Wenn wir das im Strafrecht auch so machen würden, hätten wir 90 Prozent Freisprüche“. Damit setzt sich der Richter mit einem medizinisch-laienhaften Verstand einerseits über das psychiatrische Krankheitsbild hinweg und zum anderen bezeichnet er fachpsychiatrische Gutachter als unfähig.

In dem in Graz durchgeführten Prozess der Amokfahrt, bei der drei Opfer starben, 36 Personen teilweise schwer verletzt wurden und 711 Menschen das Betreuungszentrum der Krisenintervention aufsuchten, wurden drei psychiatrische Gutachten und ein psychologisches Gutachten eingeholt sowie mehrere behandelnde Ärzte als Zeugen geladen. Insgesamt wurden 8 Psychiater als Zeugen gehört. Bei den 7 Prozesstagen waren 8 Geschworene anwesend, die den Amokfahrer als eindeutig schuldig und als zurechnungsfähig befanden.

Bei diesem Prozess war es deutlich, dass die Schuldfähigkeit vom Gericht vorwiegend auf Grund einer medi-



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

zinisch-laienhaften Einschätzung getroffen wurde. Während einerseits renommierte Psychiater aus Österreich und Deutschland das Krankheitsbild einer schizophrenen Erkrankung diagnostizierten, kamen ein vorwiegend neurologisch tätiger Kollege und eine forensische Psychologin zu dem Schluss, dass es sich dabei eher um eine Persönlichkeitsstörung handeln würde. Die Geschworenen wurden nun in dem Prozess dazu aufgefordert, über Diskretionsfähigkeit und Dispositionsfähigkeit

abzustimmen – ein Umstand der ein medizinisches Fachwissen erfordert.

Auf die Medizin umgelegt würde dies bedeuten, was Prof. Haller in seinem Fernsehinterview treffend angegeben hat: Wenn im Lungenröntgen ein Rundherd zur Darstellung gebracht wird und ein Arzt eher auf eine Tuberkulose, der andere eher auf eine Krebserkrankung schließt, dass der Primararzt dann 8 uneteiligte, mit Fachfragen nicht vertraute Personen befragt und sie zur Entscheidung dieser medizinischen Fachfrage abstimmen lassen würde.

Dass österreichische Gerichte psychiatrische Erkrankungen des öfteren nicht als medizinische Erkrankungen anerkennen, findet sich auch bei Patienten, die einen Suizid begehen und von Richtern z. B. die Aussage kommt: „Suizid sei doch eher eine philosophische und keine medizinische Frage“. Dem gegenüber steht jedoch die reiche psychiatrische, auch Post-Mortem-Literatur, dass nahezu alle Suizidfälle mit schweren Depressionen [2] im Zusammenhang stehen [3, 4], die auch mit funktionellen Veränderungen im Hirnstoffwechsel einhergehen [5].

Das Gehirn des Menschen ist das komplizierteste Organ in unserem Körper und einfache Vergleiche mit der Organmedizin sind nicht in dem Sinne anzustellen, dass wir Biomarker hinsichtlich Diskretions- und Dispositionsfähigkeit haben oder haben werden, genauso wenig wie für schizophrene Erkrankungen oder depressive Erkrankungen. Dem gegenüber steht jedoch das reiche psychiatrische Fachwissen, das seit zumindest 200 Jahren in Lehrbüchern der Psychiatrie festgehalten und international durch Diagnosekriterien verankert ist. Eine Testpsychologie, wie sie z. B. durch vorwiegend forensische Psychologen angewandt wird, ohne die Kenntnis psychiatrischer Erkrankungen in deren verschiedenen Facetten, führt

dazu, dass krankheitsrelevante Inhalte, die nur durch die Exploration eines geschulten Psychiaters mit dem Patienten evident wird, nicht erfasst werden können.

Die österreichischen Gerichte wären gut beraten, psychiatrische Erkrankungen als medizinische Erkrankungen anzusehen, oder wenn die österreichischen Gerichte nicht dieser Meinung sind, auch einen Grundsatzprozess anzustrengen, ob die Kosten für eine psychiatrische Erkrankung von den Krankenkassen ersetzt werden sollen. Dieser Vergleich soll die Absurdität aufzeigen, mit der die österreichischen Gerichte des öfteren, wie z. B. in dem Prozess in Graz, mit einem medizinisch-laienhaften Verstand psychiatrische Erkrankungen bewerten.

Literatur:

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 655–79.
2. Ringel E. Der Selbstmord. Abschluss einer krankhaften psychischen Entwicklung (Eine Untersuchung an 745 geretteten Selbstmördern). In: Hoff H, Pözl O (Hrsg.). Wiener Beiträge zur Neurologie und Psychiatrie, Band III. Verlag Wilhelm Maudrich, Wien-Düsseldorf, 1953.
3. Kasper S, Schindler S, Neumeister A. Risk of suicide in depression and its implication for psychopharmacological treatment. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11: 71–9.
4. Kasper S, Kapfhammer HP, Kalousek M et al. Suizidalität. State of the Art 2005. CliniCum psy Sonderausgabe November 2005.
5. Mann JJ, McBride PA, Stanley M. Post-mortem monoamine receptor and enzyme studies in suicide. Ann N Y Acad Sci 1986; 487: 114–21.

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

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

Facharztausbildung im europäischen Kontext

W. Grisold¹, W. Struhal²

Kurzfassung: Die Neurologie wird in Europa basierend auf historisch gewachsenen Strukturen und erforderlichen Profilen unterschiedlich praktiziert. Damit lässt sich auch die unterschiedliche Dichte von Neurologen in verschiedenen europäischen Ländern erklären. Prinzipiell ist der Inhalt der neurologischen Tätigkeitsfelder in vielen Ländern gleich, weist jedoch in der Zusammenarbeit und Abgrenzung zu anderen Fächern große Unterschiede auf. Die neurologischen Inhalte sind auf Europäischer Ebene im „Core Curriculum“ der „Union of European Medical Specialists“ (UEMS) (www.uems.eu) zusammengefasst.

Anstrengungen, europaweite gemeinsame Strukturen zu schaffen, sind neben dem „Core Curriculum“ die europäische Facharztprüfung für Neurologie sowie zahlreiche Aktivitäten der

UEMS Sektion für Neurologie. Von den beiden vorausgehenden Fachgesellschaften ENS und EFNS hat sich besonders die EFNS für europäische Lösungen eingesetzt. Es ist anzunehmen, dass die EAN diese Politik fortsetzen wird.

Schlüsselwörter: Ausbildung im Fach Neurologie, Europäischer Vergleich, Core Curriculum, Europäische Facharztprüfung

Abstract: Specialists' Training in Neurology in Europe. European neurology is practiced in various ways in Europe. This is due to the national historic structures, the local health system and the variability of the profile of neurologists. This explains also the strong variation of

manpower of neurology in different countries. Although the core content of neurology is identical, the cooperation and common fields of interests with other medical specialist fields vary. The European Medical Specialists (UEMS) website (www.uems.eu) lists a European core curriculum.

In addition to the core curriculum, also the European Board examination and other activities of the neurology section of the UEMS aim to create joint European structures. The previous EFNS and also the ENS have contributed to developments, which will be followed by the EAN. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (4): 127–30.**

Keywords: Training in neurology, European training situation, Core curriculum, European Board examination

■ Einführung

Die Neurologie ist in vielen europäischen Ländern historisch gewachsen [1]. Die Strukturen haben sich meist an nationalen Gegebenheiten wie der Organisation des Gesundheitswesens, aber auch speziellen Einflüssen früh wirkender neurologischer Schulen orientiert. Diese in allen Ländern uneinheitlich laufende dynamische Entwicklung erklärt, warum die europäischen Ausbildungssysteme in der Neurologie deutliche Unterschiede aufweisen. Ein strukturierter Vergleich aller Facharztcurricula in Europa 2010 [2] zeigte, dass lediglich die Kernbereiche der Neurologie (Schlaganfall, extrapyramidal-motorische Erkrankungen, Epilepsie und MS) in fast allen Ländern vergleichbar ausgebildet wurden. Insbesondere durch die Unterschiede der inhaltlichen Ausbildung auf einem Kontinent, auf dem Niederlassungsfreiheit für alle Bürger zum Grundrecht gehört, ist eine Vereinheitlichung der neurologischen Kompetenzen eines Facharztes für Neurologie wichtig. Eine Evaluierung des Trainings wurde in 24 (59 %) von 41 Ländern durchgeführt, in 23 (56 %) im Rahmen einer Facharztprüfung.

2013 wurde eine weltweite strukturierte Erhebung neurologischer Curricula durchgeführt [3]. In 89 % der untersuchten 39 Länder bestand eine Form der Evaluierung am Ende der Ausbildung, in 69 % nationale Facharztprüfung. Die Anzahl der ausgebildeten Assistenten unterscheidet sich in den einzelnen Ländern stark (Tabelle 1).

Alle Fächer der Medizin sind neben den nationalen Gesellschaften auch in der europäischen Facharztvereinigung „Union of European Medical Specialists“ (UEMS) repräsentiert. Diese Vereinigung hat den Status eines Vereins, ist jedoch durch die Vernetzung sowohl zu Fachgesellschaften als auch

zu nationalen Gesellschaften ein wichtiger Impulsgeber für die einzelnen Fächer, aber nicht in der EU-Legislative verankert. Die Erfahrung der letzten Jahre zeigte, dass einige Länder in Europa tendenziell die Ausbildungszeiten an das Minimum anzupassen versuchen, andere Länder die Dauer der Ausbildung eher ausdehnen wollen.

Gemeinsam in diesen Ländern ist die strikte Trennung von der Psychiatrie, obwohl es auch Beispiele gibt, wo konträr eine neue Entwicklung der „Neuropsychiatrie“ überlegt wird. Eine ähnliche Entwicklung ist die Rolle der Elektrophysiologie, die in der UEMS eine eigene Fraktion ist und mit der Neurologie in manchen Ländern kaum Berührungspunkte hat. Diese Situation spiegelt die klinische Praxis vor allem in Skandinavien und manchen Ländern Westeuropas wider.

In den USA gibt es zahlreiche zertifizierte Spezialisierungen in der Neurologie (United Council for Neurologic Subspecialties – www.ucns.org). Eine diesbezügliche Abgleichung mit der UEMS wurde versucht, war aber nicht erfolgreich. Diese Entwicklung wird im europäischen Kontext kontrovers diskutiert. Ein Konsens ist derzeit nicht in Sicht, daher ist eine Subspezialisierung weder eingeführt noch durchgesetzt worden. Das jüngste Beispiel ist der Zugang von Neurologen in die vaskuläre Intervention, die im Rahmen der Spezialisierung in Österreich verhandelt wird. In den USA gibt es zahlreiche zertifizierte Spezialisierungen in der Neurologie, darunter auch Neuroradiologie.

■ Einzelne Aspekte der Ausbildung

Zugang

Eine wichtige Frage bei der Besetzung von Facharzt- und Ausbildungsstellen sind die Kriterien der Auswahl. In Europa besteht in einigen Ländern wie z. B. Österreich die Möglichkeit, Mitarbeiter selbständig auszuwählen, in anderen Ländern werden sie nach einem Auswahlverfahren mit Prüfung ausgewählt und auf Abteilungen unterschiedlicher Graduierung gegeben (Tabelle 2). Dieses System ist im Vergleich zu unserem System für die Auswahl transparenter, ist aber für den Aus-

Aus der ¹Abteilung für Neurologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, und ²Klinik für Neurologie 2, Med Campus III, Kepler-Universitätsklinikum, Linz

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold, Abteilung für Neurologie, Kaiser Franz Josef Spital, A-1110 Wien, Kundratstraße 3, E-mail: claudia.steffek@wienkav.at

Tabelle 1: Anzahl der Ausbildungsassistenten im Vergleich zur Anzahl der Neurologen weltweit (modifiziert nach [3])

Land	Anzahl Neurologen	Anzahl Assistenten
Albanien	125	15
Argentinien	900	17
Australien und Neuseeland	450	50
Österreich	750	300
Bahrein	10	2
Belgien	700	60
Bolivien	50	6
Burkina Faso	7	4
Chile	150	20
Kroatien	300	17
Tschechien	200	70
Ägypten	1800	150
Estland	130	13
Georgien	600	200
Deutschland	5361	400
Griechenland	1500	250
Hong Kong	90	20
Iran	700	120
Irak	95	45
Israel	350	60
Jordanien	50	6
Kasachstan	1500	50
Südkorea	1800	400
Litauen	380	20
Mazedonien	60	15
Myanmar/Burma	22	6
Niederlande	800	350
Norwegen	300	150
Paraguay	22	7
Polen	2000	300
Katar	13	3
Rumänien	800	300
Singapur	50	10
Slowenien	100	20
Sri Lanka	30	12
Schweiz	440	45
Syrien	400	35
Türkei	1700	200
Jemen	15	35

bildner problematisch, weil keine individuellen Personen ausgewählt werden können.

Ausbildungsinhalte

In den 1990er Jahren wurden vom kanadischen Royal College Kernkompetenzen eines Arztes erarbeitet (CanMED). CanMED wird über Kanada hinaus weltweit akzeptiert und definiert als Ausbildungsinhalte: Wissen, Fertigkeiten, Kompetenz, aber auch eine professionelle Haltung, lebenslange Fortbildung, gute Kommunikationsfähigkeiten, Teamfähigkeit, Managementfähigkeiten und die Fähigkeit, Verfechter der Interessen seiner Patienten gegenüber Politik, Medien und der Öffentlichkeit zu sein (im Englischen ist dafür der Begriff „advocacy“ gebräuchlich).

Die Ausbildungsinhalte werden in zahlreichen europäischen Ländern weitgehend unterschiedlich gelehrt. Mehrere Ver-

suche eines „Core Curriculum“ führten zu einer Darstellung der Inhalte, welche auch nach Wertigkeit gereiht wurden. Dieses „Core Curriculum“ ist auf der Website der UEMS (www.uems-neuroboard.org/ebn) zu finden.

Wesentlich schwieriger wird die Beschreibung von Fertigkeiten, welche neben der neurologischen Untersuchung oder der Lumbalpunktion auch unterschiedliche andere Methoden wie Elektrophysiologie, Bildgebung, autonome Untersuchungen, Neuropsychologie und andere enthalten. Die Lehre dieser Fähigkeiten lässt sich bestenfalls empfehlen, da lokale Gegebenheiten einfließen oder auch andere Fächer diese Tätigkeiten teilweise durchführen.

Die Frage der Kompetenz ist nicht einheitlich zu lösen. Hier dominieren zusehends die von CanMED geprägten Eigenschaften eines Facharztes, die weit über das neurologische Wissen und die Praxis hinausgehen. Andere, hier puristisch betonte Systeme beschränken sich auf das „Consultant“-System, welches ein sehr fachlich fundiertes System darstellt und vorwiegend im englischen (UK) und irischen Raum verwendet wird.

In zahlreichen Ländern ist die Absolvierung einer medizinischen Grundausbildung – manchmal Innere Medizin, manchmal Neurochirurgie und Psychiatrie – angestrebt.

Das neue Ausbildungssystem der Neurologie in Österreich, welches von der Fachgesellschaft mit der Ärztekammer entwickelt wurde, knüpft an die Inhalte der vorausgehenden „klassischen“ Ausbildung an. Als Neuerung werden insgesamt sechs Module angeboten, von denen drei gewählt werden müssen. Diese Module sollen bereits während der Ausbildung eine zusätzliche Qualifikation ermöglichen. Diese Module sind: Neurorehabilitation, Klinische Neurophysiologie, Neurogeriatrie, Neuroonkologie, Notfall, Intermediate Care und Intensivneurologie, sowie vertieftes Schlaganfallmanagement.

Das Ziel der Ausbildung ist nicht ganz homogen. In Österreich, Deutschland und der Schweiz ist das vorrangige Ziel, einen selbständigen, zur alleinigen Berufsausübung verantwortlichen Facharzt zu erziehen. Die Bemühungen der Ärztekammer zielen auch in die Richtung, die Ausbildungen ähnlich wie in Deutschland und der Schweiz zu gestalten, auch um die Migration zu erleichtern.

In Ländern mit einem anderen Gesundheitssystem wird die Interaktion des Facharztes im Gesundheitssystem als vordringliches Ziel anzusehen sein. Die Frage des Stellenwertes der akademischen Ausbildung ist relevant. Zweifellos wird bei einer akademischen Karriere von Beginn an eine Spezialisierung im Vordergrund stehen, welche die Breite der Ausbildung vernachlässigt.

Die Facharztprüfung

Die Einführung der verpflichtenden Facharztprüfung erfolgte durch die Ärztekammer. Die Entwicklung der Prüfungsmethode und der Prüfungskataloge wurde zwar weitgehend vorgeschlagen, die Fachgesellschaft konnte aber Methode und Inhalte beeinflussen. Die Gesellschaft entschloss sich damals

zu einer mündlich strukturierten Prüfung, die innerhalb einer vorgegebenen Bandbreite die Beantwortung von Fragen durch Prüfer vorsieht. Diese Methode hat den Vorteil einer gewissen persönlichen Kontaktaufnahme im kollegialen Gespräch, möglicherweise den Nachteil einer reduzierten Objektivität.

Die europäische Facharztprüfung konnte in der ersten Phase nur mit Multiple-Choice-Fragen (MCQs) absolviert werden, was eine absolute Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit ermöglichte. In der Evolution wurde auch die Didaktik der MCQ-Fragen selbst in einer strengen Qualitätssicherung laufend evaluiert. Weiters wurde die mündliche Prüfung auf EMQ transformiert, was im Sinne der Qualitätssicherung den hohen Ansprüchen genügte [4].

Weiterführende Interimsanalysen, Fachbücher, auch die Führung von Logbüchern und Leistungskatalogen durch die Absolventen werden in Zukunft wahrscheinlich Teil der Prüfung werden. Die Prüfung besteht aus 100 MCQ-Fragen (erstellt nach EAN-Guidelines, bzw. allgemeinen Bereichen der Neurologie), einem kurzen Aufsatz über ein auf Neurologie bezogenes Thema der Gesundheitsversorgung oder eines ethischen Themas, das im Anschluss im Rahmen einer mündlichen Evaluierung mit den Prüfern diskutiert wird; letztlich die kritische Diskussion eines neurologischen Themas, das ebenso mündlich mit den Prüfern diskutiert wird.

Die Facharztprüfung steht im Kontext mit anderen Werkzeugen der Europäischen Harmonisierung, neben dem „Core Curriculum“ – www.uems-neuroboard.org – auch dem paneuropäischen Visitationsprogramm der UEMS [4]. Visitationen sind in einigen Ländern schon auf nationaler Ebene als Qualitätssicherungswerkzeug implementiert. Das paneuropäische Visitationsprogramm bietet auf freiwilliger Basis die Möglichkeit einer strukturierten Evaluierung der Ausbildung der Abteilung durch Interviews mit Ausbildnern, Assistenten und Abteilungsvorstand. Auf Basis der Evaluierung werden Empfehlungen zu Lehre und Ausbildung für die Abteilung und den Krankenhausträger erarbeitet.

Reflexion durch Jungneurologen

Die Wahrnehmung der europäischen Facharztprüfung wurde 2010 unter Jungneurologen europaweit untersucht [5]. Die Etablierung einer europäischen Facharztprüfung wurde begrüßt. Insbesondere wurde die Möglichkeit der Selbstevaluierung mit europäischen Standards und der Verbesserung der Patientenversorgung durch international evaluierte Kompetenz als Motivationsfaktor gesehen. Gerade von osteuropäischen Jungneurologen wurde die Sprachbarriere einer in englischer Sprache abgehaltenen Prüfung als Hindernis wahrgenommen. Auch die Kosten der Prüfung werden kritisch gesehen.

Auch von Jungneurologen wird Harmonisierung der Ausbildung als positiv wahrgenommen, da es die Hürden der Mobilität in Europa deutlich reduziert. Gerade die Generation-Y-Neurologen möchten internationale Chancen im europäischen Raum wahrnehmen [6]. Gleichzeitig wird auch eine Adaptierung von Lerninhalten für die Generation Y gefordert [7, 8]. Ein Motivationsfaktor für Migrationswünsche kann auch die Ausbildungszufriedenheit mit der nationalen Ausbildung sein. Diese ist im Fach Neurologie in paneuropäischen Ana-

Tabelle 2: Auswahlverfahren der Kandidaten für die Facharztausbildung Neurologie (ausgewertet aus dem Datenpool von Struhal et al. [2])

Land	Auswahlverfahren
Albanien	Eintrittsprüfung
Kroatien	Interview mit Abteilungsverantwortlichen
Tschechien	Interview mit Abteilungsverantwortlichen
Estland	Eintrittsprüfung
Finnland	Andere Methode
Georgien	Prüfung und Interview und/oder andere Methode
Griechenland	Andere Methode
Ungarn	Eintrittsprüfung
Israel	Interview mit Abteilungsverantwortlichen
Lettland	Interview mit Abteilungsverantwortlichen
Litauen	Prüfung und Interview und/oder andere Methode
Luxemburg	Interview mit Abteilungsverantwortlichen
Moldawien	Eintrittsprüfung
Niederlande	Interview mit Abteilungsverantwortlichen
Portugal	Eintrittsprüfung
Serbien	Andere Methode
Slowakei	Andere Methode
Slowenien	Interview mit Abteilungsverantwortlichen
Spanien	Eintrittsprüfung
UK	Prüfung und Interview und/oder andere Methode
Italien	Eintrittsprüfung
Belgien	Eintrittsprüfung
Bulgarien	Eintrittsprüfung
Deutschland	Interview mit Abteilungsverantwortlichen
Rumänien	Eintrittsprüfung
Schweiz	Interview mit Abteilungsverantwortlichen
Türkei	Eintrittsprüfung
Österreich	Interview mit Abteilungsverantwortlichen

lysen nicht so hoch wie gewünscht [9]. Obwohl die Qualität der Übermittlung von theoretischen Inhalten als gut eingestuft wurde, sind die Supervision für Patientenversorgung und diagnostische Fertigkeiten verbesserungswürdig. Diese Ergebnisse stellen keine objektiven Qualitätsmarker, sondern subjektive Wahrnehmungen von Jungneurologen dar. Es ist ein wichtiges Ziel, junge Mediziner für das Fach zu begeistern und junge Neurologen motiviert im Fach weiterzuentwickeln. Die subjektiven Kriterien der Ausbildungszufriedenheit nehmen einen immer weiteren Raum ein.

Spezialisierung

Es sollte auch nach der Facharztausbildung zukünftig die Möglichkeit zu einer weiterführenden Spezialisierung bestehen. Dies soll einerseits die früheren Additivfächer ablösen, andererseits sollen diese Spezialisierungen auch interdisziplinär entwickelt werden. Für die Neurologie in Österreich stehen derzeit die Spezialisierungen Geriatrie und Neurologische Intensivmedizin zur Diskussion. Für eine Spezialisierung in palliativer Medizin und Schmerzmedizin besteht Interesse.

Diese Spezialisierungen können erst nach Vollendung der Facharztausbildung begonnen werden, möglicherweise können Module für die einzelnen Spezialisierungen angerechnet werden. Die Spezialisierungen werden von mehreren Fächern zusammen eingereicht und müssen mit der Ärztekammer und dem Gesundheitsministerium abgestimmt werden.

CME/CPD bzw. DFP

Die Fortbildungspflicht wird gesetzlich durch die Ärztekammer geregelt. Dieser Prozess einer „Continuous Medical Education“ ist für Mediziner selbstverständlich und fließt auch in die Weiterentwicklung des Faches ein. Ein regelmäßiger Nachweis einer kontinuierlichen Fortbildung ist auch in Österreich verpflichtend (in Österreich als DFP bezeichnet).

Wesentlich kontroversieller ist das Konzept „Continuing Professional Development“ (CPD), das die kontinuierliche berufliche Entwicklung des Arztes beabsichtigt. Beim CPD, welches stark an die Strukturen in England angelehnt ist, spielen neben regelmäßiger Fortbildung auch andere Elemente wie Fallzahlen, Zufriedenheit von Personal und Patienten und jährliche „Appraisals“ eine wichtige Rolle. In zahlreichen Ländern Europas müssen nach mehreren Jahren Rezertifizierungsprüfungen absolviert werden: <http://www.uems.eu/areas-of-expertise/cme-cpd>

Die UEMS weitet derzeit die Anerkennung von Tagungen, e-learning auf personelle Akkreditierung aus. Aktivitäten wie Lehre, Publikation und Review können als Fortbildung angerechnet werden. Der Entwicklung hat die Österreichische Ärztekammer bereits Rechnung getragen und bietet diese Art der Fort- und Weiterbildung an.

■ Zusammenfassung

Ein geeintes Europa mit Niederlassungsfreiheit stellt für die Sicherung der Ausbildungsqualität eine besondere Herausforderung dar. Der Vergleich unterschiedlicher Ausbildungssysteme sowie gemeinsame Ausbildungskriterien, wie im „Core Curriculum“ dargelegt, hilft, die Ausbildung im Binnenraum der EU vergleichbarer zu gestalten. Darüber hinaus besteht nun auch die Möglichkeit, die eigenen Fähigkeiten mit europäischen Standards (europäische Facharztprüfung) zu messen.

Die Ausbildungsordnung wurde zuletzt in Österreich grundlegend überarbeitet und beinhaltet nun ein geändertes Curriculum und Module. Die ersten Assistenten haben nun in diesem Curriculum ihre Ausbildung begonnen und sowohl Ausbildungsverantwortliche als auch Assistenten müssen damit erst praktische Erfahrungen sammeln.

Eine Sub-Spezialisierung, wie in den USA gelebt, ist derzeit in Europa kontroversiell diskutiert. In Österreich sind Spezialisierungen nach der Fachausbildung vorgesehen, allerdings in weit geringerem Umfang als in den USA. Ausbildung ist aber nicht mit der Fachausbildung abgeschlossen, sondern ein kontinuierlicher Prozess, der auch in Österreich im Rahmen von DFP-Punkten verpflichtend ist. Darüber hinaus gibt es international ebenso den Anspruch, als Arzt weitere Fähigkeiten zu entwickeln. Dafür werden häufig die Forderungen von

CanMED herangezogen. Auch diese wurden, wie viele andere Systeme, für ein nationales System (in diesem Fall Kanada) entwickelt und müssen je nach nationalen Gegebenheiten adaptiert werden.

Nicht zuletzt ist eine wesentliche Forderung an zukünftige Neurologen, Verfechter ihrer Anliegen und ihrer Patienten im Sinne von „Advocacy“ zu werden. Auch diese Fähigkeiten können gelehrt und gefördert werden, haben im österreichischen Ausbildungssystem aber derzeit noch keinen strukturierten Platz.

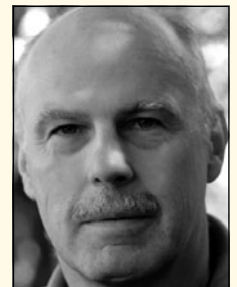
Literatur:

1. Grisold W, Galvin R, Lisnic V, Lopes Lima J, et al. One Europe, one neurologist? Eur J Neurol 2007; 14: 241–7.
2. Struhal W, Sellner J, Lisnic V, Vécsei L, et al. Neurology residency training in Europe - the current situation. Eur J Neurol 2011; 18: 36–40.
3. Steck A, Struhal W, Sergay SM, Grisold W, Education Committee World Federation of Neurology. The global perspective on neurology training: the World Federation of Neurology survey. J Neurol Sci 2013; 334: 30–47.
4. Struhal W, Mellgren SI, Grisold W. Three important steps to European neurology harmonization: core curriculum, visitation program, European board examination. Eur J Neurol 2013; 20: e101–e104.
5. Struhal W, Rakusa M, Grisold W, Sellner J. The European Board of Neurology Examination-junior neurologists are eager to take the challenge. Eur J Neurol 2011; 18: e89–92.
6. Macerollo A, Varga ET, Struhal W, Györfi O, et al. International Issues: Cross-border mobility of junior neurologists within and to the European Union. Neurology 2014; 83: e128–31.
7. Elkind MS. Teaching the next generation of neurologists. Neurology 2009; 72: 657–63.
8. Struhal W, Falup-Pecurariu C, Sztrihai LK, Grisold W, Sellner J. European Association of Young Neurologists and Trainees: position paper on teaching courses for Generation Y. Eur Neurol 2011; 65: 352–4.
9. Györfi O, Moarcas M, Balicza P, Macerollo A, et al. European junior neurologists perceive various shortcomings in current residency curricula. Acta Neurol Scand 2016; 134: 232–7.

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Grisold

Promotion an der Universität Wien 1976. Facharzt Ausbildung im Krankenhaus Lainz, 1984 Facharzt für Neurologie und Psychiatrie. Während der Ausbildung einige Auslandsaufenthalte zu neuromuskulären Erkrankungen sowie Neuroonkologie. 1984–1989 Oberarzt an der Neurologischen Abteilung des Krankenhauses Lainz, seit 1989 Abteilungsvorstand der Neurologischen Abteilung des Kaiser-Franz-Josef-Spitals. 1990 Venia docendi, seit 1994 Universitätsprofessor.

Klinische Interessen: allgemeine, klinische Neurologie, neuromuskuläre Erkrankungen, neuroonkologische Erkrankungen.



Priv.-Doz. Dr. med. Walter Struhal

Promotion an der Universität Wien 2000, Facharzt Ausbildung Neurologie im Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien bis 2006. 2007 bis 2009 Additivfacharzt Neurologische Intensivmedizin an der Neurologischen Abteilung, AKH Linz. 2015 Venia docendi. Oberarzt und Stellvertreter des Abteilungsvorstandes an der Neurologie 2, Med Campus III, Kepler-Universitätsklinikum Linz.



Low-dose-CT als gute Alternative zur Darstellung des ventrikuloperitonealen Shuntverlaufes bei Erwachsenen*

N. Tiebel¹, S. Pilgram-Pastor², R. Lorenz³, R. Buhl¹



Kurzfassung: Als eine von der modernen Schnittbildgebung abhängigen Fachrichtung müssen wir Neurochirurgen im klinischen Alltag die Strahlenbelastung unserer Patienten immer wieder kritisch hinterfragen, überprüfen und – wenn möglich – reduzieren oder sogar vermeiden. Hinsichtlich VP-Shuntpatienten (ventrikuloperitoneal) ist das Augenmerk auf die Strahlenbelastung besonders wichtig, da häufige Kontrollen des Shuntverlaufes notwendig sind. Shuntpatienten haben leider das Potenzial, „Drehtürpatienten“ zu werden, da meist jegliche abdominelle, gastro-intestinale oder cephalgieforme Problematik zunächst dem Shunt zugeschrieben wird. In solchen Fällen liegt es dann an uns Neurochirurgen, die Verdachtsdiagnose einer Shunt dys-/fehlfunktion auszuschließen. Hierbei erfolgt meist die radiologische Darstellung des Katheterverlaufs. Somit sind VP-Shunt-Patienten potenziell einer höheren Strahlendosis in ihrer Patientenkarriere ausge-

setzt als andere Patientengruppen. Aufgrund dessen entwickelten wir gemeinsam mit der Radiologie ein Low-dose-CT-Protokoll zur Darstellung des Shuntverlaufes in einer Bildsequenz. Unser Protokoll reduziert die Strahlenbelastung um ca. 50 % im Vergleich zur konventionellen Röntgendarstellung. Ferner ist die Bildgebung untersucherunabhängig auswertbar und sicher zu interpretieren. Auch Dislokationen werden eindeutig dargestellt. Dieses Protokoll macht die klassische Röntgendarstellung des Katheterverlaufs überflüssig.

Schlüsselwörter: Low-dose-CT, ventrikuloperitonealer Shunt, Strahlenhygiene, Strahlenschutz, Hydrozephalus

Abstract: Low-dose CT as Reliable Alternative for Imaging Ventriculoperitoneal Shunts in Adults. We need to set focus on radiation pro-

tection at our daily work as neurosurgeons. In patients with ventriculo-peritoneal shunts (VPS) this seems to be very important. Those patients suffer from higher radiation doses than non-shunt-patients in their life. Therefore we developed a new CT-protocol to protect adults with VPS from exorbitant radiation doses. Our new protocol reduces the x-ray dose to 50 percent compared to the effective dose [E] in conventional shunt imaging. Furthermore the imaging of the catheter's run is exact, accurate and examiner independent. Even disconnected or dislocated catheters can be identified. We think that this new protocol will make conventional x-raying for imaging VPS obsolete. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (4): 131–3.**

Keywords: low-dose-CT, ventricular peritoneal shunt, radiation protection, hydrocephalus

■ Einleitung

Die radiologische konventionelle Darstellung des VP-Shunts (lateral Schädel, Thorax lateral und p.a., Abdomenübersicht lateral und a.p.) kann eine Strahlenbelastung bis zu 3 mSv [E] erreichen. Dabei stellt die Darstellung des Abdomens mit bis zu 2,5 mSv die größte Fraktion dar. Bei Zweifeln an der korrekten Lage des distalen (= abdominellen) Katheters wird meist eine ergänzende CT-Abdomen-Sequenz nachgefordert. In diesen Fällen steigt die effektive Dosis exorbitant an. Unter Anwendung der Richtlinie des Strahlenschutzes (Rechtfertigung, Dosisbegrenzung und Optimierung der Bildgebung) und zur optimalen Betreuung von Shuntpatienten wuchs unsere Motivation, die VP-Shunt Diagnostik zu optimieren. In Zusammenarbeit mit dem Institut für interventionelle und diagnostische Radiologie an unserer Klinik haben wir dieses Low-dose-Protokoll anhand bestehender Protokolle aus anderen Fachabteilungen (u.a. Pädiatrie) modifiziert und weiter entwickelt.

Seit Sommer 2013 nutzen wir dieses Protokoll bei allen Shunt-Patienten – sowohl zur Dokumentation des Shuntverlaufes nach Implantation als auch bei Patienten mit der Verdachts-

diagnose auf eine Fehlfunktion/Dislokation des Kathetersystems. Zwei Jahre später veröffentlichte die Forschungsgruppe Othman et al. [1, 2] aus Aachen (Deutschland) die Low-dose-CT-Bildgebung bei VP-Shunts ex vivo im Tiermodell. Othman et al. bestätigten unsere täglichen Erfahrungen. In der Pädiatrie sind Low-dose-CT-Protokolle schon länger in Anwendung zur Darstellung des Neurokraniums [3] oder als Follow-up-Diagnostik bei implantiertem Shuntsystem [4]. In der aktuellen Literatur fanden wir jedoch keine Hinweise, die das von uns angewandte Low-dose-Protokoll zur Darstellung des gesamten VP-Kathetersystems bei Erwachsenen beschreiben.

■ Daten

In einer Gruppe von 10 Shuntpatienten lag das Dosislängenprodukt (DLP) im Mittel bei 79,81 mGy*cm (E = 1,52 mSv) unter Anwendung des Low-dose-Protokolls. Im Vergleich dazu erreicht allein eine konventionelle CT des Neurokraniums im Mittel ein DLP von ca. 250 mGy*cm (E = 4,94 mSv).

Exemplarisch präsentieren wir hier einen Patienten bei dem beide Bildgebungen vorliegen: sowohl das Low-dose-CT als auch die konventionelle Darstellung des Katheters in Röntgenaufnahmen des Schädels, des Thorax und des Abdomens (Tab. 1).

Tabelle 1: Vergleich der effektiven Dosis [E] des Low-dose-CT und der konventionellen Röntgendarstellung des VP-Shunts bei einem Patienten (175 cm, 85 kg).

Bildgebungsart	mSv [E]
Low-dose-CT	1,55
Konventionelle Shuntserie	2,86

Eingelangt am 21.06.2016, angenommen am 30.06.2016

* Nach einem Vortrag auf der Sektionstagung Intrakranieller Druck, Hirndurchblutung und Hydrozephalus (SIDHH) der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie in Gießen, Deutschland, 07.11.2015

Aus der ¹Neurochirurgischen Klinik, Städtisches Klinikum Solingen, ²Neuroradiologische Klinik, Alfried-Krupp-Krankenhaus Rüttenscheid-Essen, ³Klinik für interventionelle und diagnostische Radiologie, Städtisches Klinikum Solingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Nils Tiebel, Städtisches Klinikum Solingen gGmbH, Neurochirurgische Klinik, D-42653 Solingen, Deutschland, Gotenstraße 1, E-mail: tiebel.nils@klinikumsolingen.de

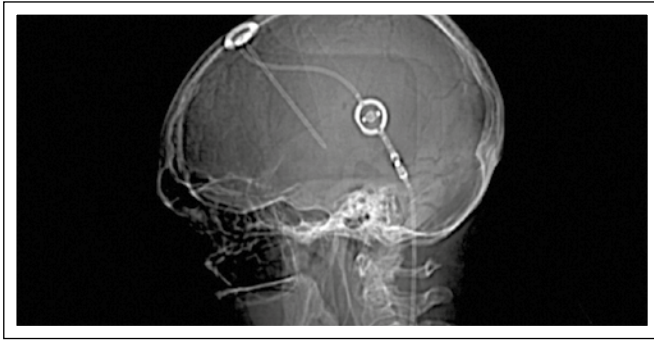


Abbildung 1: CT-Scout, lateral. proGAV (Fa. Miethke), Verstelleinheit.



Abbildung 2: CT-Scout, lateral. proGAV 2.0 (Fa. Miethke), Verstelleinheit.

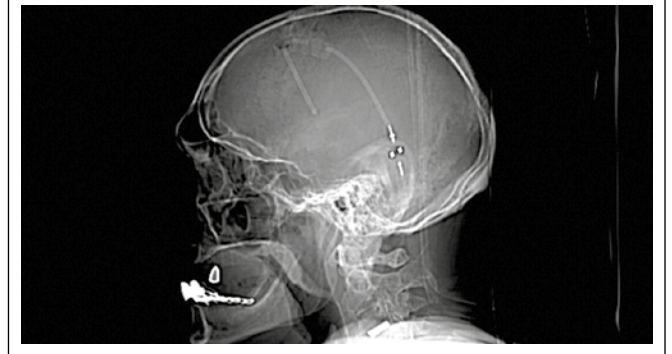


Abbildung 3 und 4: Schädel lateral und CT-Scout lateral, SM8 (Fa. Sophysa), Verstelleinheit.

■ Erfahrungen in der Praxis

Alle Anwender (auch unerfahrene) und Untersucher berichten von einer klaren und eindeutigen Darstellung des Katheterverslaufs. Sogar die Ventrikelweite als auch die Lage des proximalen Katheters kann auf der Workstation sicher identifiziert und beurteilt werden. Im lateralen Scout kann zudem die Druckstufe moderner Verstelleinheiten sicher abgelesen werden. Ein weiterer Aspekt zu Gunsten des CT-Protokolls ist der zeitliche Aufwand der konventionellen Aufnahmen verglichen mit der schnellen CT-Diagnostik.

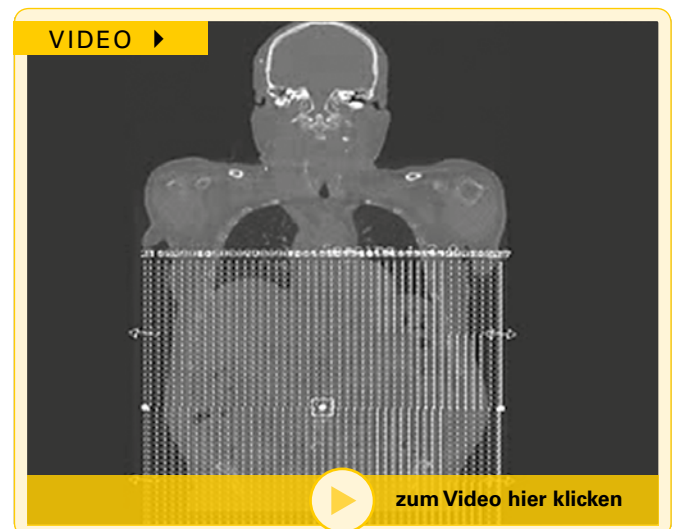
Aber auch die Unabhängigkeit der Qualität der Bilder von der anfertigenden radiologisch-technischen Assistenz (= Untersucher) spielt eine Rolle. Nicht selten müssen Aufnahmen auf-

grund von mangelnder Qualität wiederholt werden, was wiederum die Strahlenbelastung steigert.

In unserer Klinik werden seit 2013 nahezu ausschließlich Ventile der Firma Miethke (proGAV und proGAV 2.0) implantiert (Abbildung 1, 2). Vor 2013 wurden hauptsächlich SM8-Ventile der Firma Sophysa implantiert. Auch hier kann die Druckstufe im CT-Scout sicher abgelesen werden (Abbildung 3, 4). So entfällt auch die zusätzliche Röntgenaufnahme des Schädels zur Darstellung der Druckstufe. Dislokationen der distalen Katheterspitze (z. B. präperitoneal) können ebenfalls sicher dargestellt werden. Auch Knick- und Schleifenbildungen können eindeutig identifiziert werden. Darüber hinaus kann



Video 1: Shuntverlauf im Low-dose-CT (.mov)



Video 2: Shuntverlauf abdominell sagittal Low-dose-CT (.mov)

das Weichteilgewebe entlang des Katheterverlaufes in der axialen Darstellung im Bezug auf traumatische Veränderungen nach der Shuntanlage beurteilt werden.

■ Schlussfolgerungen und Perspektiven

Die Reduktion der Strahlenbelastung um etwa 50 % bei trotzdem guter Darstellung des Ventrikel- und Kathetersystems in einer Sequenz hat die VP-Shuntdiagnostik in unserer Klinik revolutioniert. Um die Strahlenhygiene weiter zu verbessern, wird neuerdings bei speziellen Fragestellungen bspw. nur der abdominalen Katheter mit Hilfe des Low-dose-Protokolls visualisiert. Dies reduziert die Strahlenbelastung zusätzlich.

Da in unserer Klinik nur noch MR-kompatible Verstelleinheiten implantiert werden, könnten in Zukunft Fast-MR-Sequenzen entwickelt werden, die unter Verzicht auf jegliche Strahlenbelastung den Shuntverlauf darstellen. Hierfür ist mit ei-

ner modernen Hochfeld-MR-Technik eine größere Testreihe im Vorfeld der klinischen Anwendung geplant.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

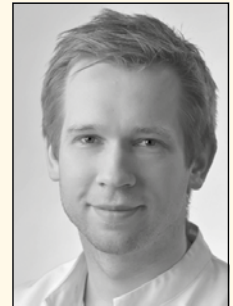
1. Othman A, Hamou HA, Pjontek R, Afat S, et al. Evaluation of whole body Ultralow-Dose CT for the assessment of ventriculoperitoneal shunt complications: an experimental ex-vivo study in a swine model. *Eur Radiol* 2015; 25: 2199–204.
2. Othman AE, Afat S, Hamou HA, Pjontek R, et al. High-pitch low-dose whole-body computed tomography for the assessment of ventriculoperitoneal shunts in a pediatric patient model: an experimental ex vivo study in rabbits. *Invest Radiol* 2015; 50: 858–62.
3. Jończyk-Potoczna K, Frankiewicz M, Warzywoda M, Strzyżewski K, Pawlak B. Low-dose protocol for head CT in evaluation of hydrocephalus in children. *Pol J Radiol* 2012; 77: 7–11.
4. Udayasankar UK, Braithwaite K, Arvaniti M, Tudorascu D, et al. Low-dose non-enhanced head CT protocol for follow-up evaluation of children with ventriculoperitoneal shunt: reduction of radiation and effect on image quality. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 802–6.

■ Relevanz für die Praxis

- Das beschriebene Low-dose-CT-Protokoll zur Darstellung des ventrikuloperitonealen Shunts reduziert die Strahlenbelastung um 50 %.
- Darstellung des gesamten Katheters in einer Sequenz in wenigen Sekunden
- CT-Scout zeigt Druckstufe der Verstelleinheit moderner Ventile.
- Untersucherunabhängige Bildgebung mit eindeutiger Darstellung des Kathetersystems

Dr. med. Nils Tiebel

Geboren 1981. 2001–2004 Ausbildung zum exam. Krankenpfleger. Ab 2004 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 2011 Approbation und Promotion in Erlangen sowie Beginn der Weiterbildung zum Facharzt für Neurochirurgie zunächst in Herdecke, seit Ende 2012 in Solingen.



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A13714 oder mittels Eingabe von A13714 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Fallstudie zum Zusammenhang von ADHS im Erwachsenenalter und Vigilanz anhand der Methode der Pupillometrie

J. Grünberger, K.-H. Ronovsky, J. Heilmann, Th. Wisnecky, K. Keckeis, J. Pasierbek, D. Prattinger, M. Grünberger, A. Bösch, H. Stöhr

Kurzfassung: Anhand dieser Fallstudie konnte gezeigt werden, dass es durch die Gabe von Atomoxetin beim beschriebenen Untergebrachten (UG) mit einer diagnostizierten ADHS zu einer Stabilisierung kommt. Dies wurde anhand der Ergebnisse der pupillometrischen Untersuchung nachgewiesen. Da ein relativ konstanter Pupillendurchmesser über einen Zeitraum von 9 Minuten als Indiz dafür gilt, dass sich die untersuchte Person in einem relativ stabilen Zustand der Wachsamkeit befindet, zeigen die Ergebnisse beim UG somit eine konstante Aktivierung bzw. geringe Ermüdbarkeit: Die Vigilanz des UG beträgt 3,8 % und liegt somit im Normbereich. Die Pupillometrie-

untersuchung bestätigte eine Vigilanzerhaltung und eine Reduktion der emotionalen Überreagibilität bei dem untergebrachten Patienten.

Schlüsselwörter: : Pupillometrie, ADHS, Vigilanz, emotionale Übererregbarkeit, emotionale Stabilität

Abstract: Adult ADHD and vigilance – a case study based on pupillometry. In this case study based on pupillometry the administration of atomoxetine was shown to induce a stabilization in a criminally responsible mentally disordered of-

fender diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). As a relatively consistent pupillometric diameter over a period of 9 minutes indicates a relatively stable vigilance, results showed a consistent activation and reduced fatigability in the offender, whose vigilance of 3.8% was within normal limits. Pupillometric investigations confirmed a maintenance of vigilance and a reduction of emotional hyperexcitability. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17 (4): 134–8.**

Keywords: Pupillometry, ADHD, vigilance, emotional hyperexcitability, emotional stability

■ Einleitung

In der vorliegenden Fallstudie soll der Frage nachgegangen werden, ob man anhand der Variablen der Vigilanz eine Instabilität in der Aufmerksamkeit diagnostizieren kann.

Diagnostik und Klassifizierung von ADHS

Mit ADHS wird eine bereits im Kindesalter entstehende psychische Störung bezeichnet, die sich durch ein durchgehendes Muster an Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität auszeichnet, und zwar, bezogen auf den Entwicklungsstand des jeweiligen Kindes, in einem abnormen Ausmaß. Die gängigen Diagnosemanuale ICD-10 und DSM-IV listen dabei folgende Symptome auf:

Kernsymptome der Unaufmerksamkeit:

- Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit über längere Zeit aufrecht zu erhalten
- Schwierigkeiten, zuzuhören
- Flüchtigkeitsfehler, Schwierigkeiten bei der Beachtung von Einzelheiten
- Schwierigkeiten, Aufgaben oder Aufträge zu Ende zu führen
- Mühe bei der Organisation von Aufgaben
- Häufiges Verlegen/Verlieren von Gegenständen
- Übermäßige Vergesslichkeit bei alltäglichen Dingen und leichte Ablenkbarkeit

Kernsymptome der Impulsivität:

- Schwierigkeiten zu warten, bis man an der Reihe ist
- Mit Antworten herausplatzen, bevor die Frage zu Ende gestellt wurde

- Unterbrechen und Stören anderer (z. B. in Spiele/Gespräche hineinplatzen)
- Flüchtiges Arbeiten, Übersehen von Details

Kernsymptome der Hyperaktivität:

- Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder ruhig sitzen zu bleiben
- „Zappelphilipp“, mit Händen und Füßen zappeln
- Übermäßiges Reden, „getriebenes“ Verhalten
- Herumlaufen, herumklettern in Situationen, wo dies nicht angemessen ist

Grundsätzlich muss festgehalten werden, dass die aufgeführten Kernsymptome generell Extreme auf einem Spektrum an ganz normalen Verhaltenszügen darstellen, weshalb für die Beurteilung des Vorliegens einer ADHS zusätzlich folgende Kriterien herangezogen werden müssen: Vergleich der gezeigten Symptome eines Kindes mit den Verhaltensweisen gleichaltriger Kinder, die Symptome müssen situationsübergreifend von verschiedenen Personen beobachtet werden können, Beachtung der entwicklungsbezogenen Reife eines Kindes, und schließlich dürfen die Symptome nicht durch andere psychische Störungen erklärbar sein (v.a. tiefgreifende Entwicklungsstörungen, Störungen der Affektregulation, Depression, Manie, Angststörungen, Störungen des Sozialverhaltens). Von den Diagnosemanualen wurden zudem Altersgrenzen festgelegt, innerhalb derer die Symptome erstmalig auftreten müssen, damit eine ADHS diagnostiziert werden kann (ICD-10: vor dem 6. Lebensjahr; DSM-V: vor dem 12. Lebensjahr).

Rund zwei Drittel der betroffenen Kinder leiden dabei auch als Erwachsene noch an ADHS, die Prävalenz der ADHS im Erwachsenenalter liegt bei ca. 2–4,5 % [1]. Da die Kernsymptomatik der ADHS im Erwachsenenalter z. B. durch Kompensationsstrategien oder andere komorbide psychische Störungen überlagert bzw. verändert werden kann und DSM-V und ICD-10 keine für Erwachsene spezifizierten Diagnosekriterien in Bezug auf ADHS beinhalten, wurden zur korrek-

Eingelangt am 27.01.2016, angenommen nach Review am 23.02.2016, Pre-Publishing Online am 11.07.2016

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: bernd.saletu@meduniwien.ac.at

ten Diagnose einer ADHS im Erwachsenenalter die Wender-Utah-Kriterien [2] entwickelt. Kernsymptome sind:

- Aufmerksamkeitsstörung: Vergesslichkeit, erhöhte Ablenkbarkeit
- Affektlabilität und Affektkontrolle: Wechsel v.a. zwischen neutraler und niedergeschlagener Stimmung, andauernde Reizbarkeit, Wutausbrüche, verringerte Frustrationstoleranz
- Desorganisiertes Verhalten: unzureichende Planung und Organisation von Aktivitäten, Unfähigkeit, Aufgaben zu Ende zu führen
- Motorische Unruhe: innere Unruhe, Unfähigkeit, sitzende Tätigkeiten auszuführen und Dysphorie bei Inaktivität
- Impulsivität: Ungeduld, Unterbrechen anderer im Gespräch, impulsive Einkäufe
- Emotionale Übererregbarkeit: Reizüberflutung, Unfähigkeit, mit alltäglichen Stresssituationen umzugehen

Für eine sichere Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter muss die Erkrankung bereits vor dem 7. Lebensjahr aufgetreten sein, ebenso müssen Aufmerksamkeitsdefizite und Hyperaktivität sowie mindestens zwei weitere der oben genannten Kriterien erfüllt sein. Auch im Erwachsenenalter führt eine vorliegende ADHS zur Beeinträchtigung in vielen Lebensbereichen, so z. B. zu Problemen am Arbeitsplatz durch die hohe Impulsivität, Stimmungsschwankungen und inkonstante Leistungen oder zu erhöhten Scheidungsraten.

Komorbide Störungen

Bis zu ca. 80 % der Kinder und Jugendlichen mit einer diagnostizierten ADHS weisen mindestens eine komorbide psychische Störung auf, einige auch mehrere Komorbiditäten. Die häufigste Komorbidität stellen dabei Störungen des Sozialverhaltens dar, die bei ca. 50 % der Kinder mit ADHS auftreten. Diese zeigen sich durch ein wiederholendes und anhaltendes Muster an dissozialen, aufsässigen und aggressiven Verhaltensweisen, welches so stark ausgeprägt ist, dass die altersentsprechenden sozialen Erwartungen wesentlich überstiegen werden. So werden darin Verhaltensweisen zusammengefasst wie z. B. übermäßiges Streiten und Tyrannisieren anderer, Grausamkeiten gegenüber Personen sowie Tieren, Beschädigen von Eigentum, Feuerlegen, Stehlen, Lügen, Schule schwänzen, von zu Hause weglaufen, Wutausbrüche und extremer Ungehorsam [3].

Im Erwachsenenalter zählen zu den häufigsten komorbiden Störungen: Substanzmissbrauch bzw. -abhängigkeit, Persönlichkeitsstörungen (dissozial, impulsiv, emotional-instabil, ängstlich-selbstunsicher), Angststörungen, affektive Störungen (Depression, bipolare Störungen), Schlafstörungen, in geringem Maße auch Tic-Störungen (einschließlich Tourette-Syndrom) und Teilleistungsstörungen (Legasthenie, Dyskalkulie etc.). Insbesondere die dissoziale Persönlichkeitsstörung erinnert an die Störungen des Sozialverhaltens im Kindes- und Jugendalter, zeichnet sie sich doch durch eine Missachtung sozialer Verpflichtungen und der Gefühle anderer, aggressives und gewalttätiges Verhalten, eine geringe Frustrationstoleranz und die Neigung, andere zu beschuldigen und für ihr Verhalten verantwortlich zu machen, aus. Hier ist wichtig festzuhalten, dass nicht jedes Kind mit einer diagnostizierten Störung des Sozialverhaltens im Erwachsenenalter eine dissoziale Persönlichkeitsstörung entwickelt,

Durch die enorme Häufigkeit komorbider Störungen bei ADHS, sowohl im Kindes-, als auch im Erwachsenenalter, ist es demnach notwendig, einerseits in der Diagnostik, andererseits in der Intervention sehr differenziert vorzugehen, auch was die medikamentöse Therapie bei ADHS betrifft. Generell stützt sich die Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter auf die Säulen Aufklärung und Psychoedukation, Coaching für den Alltag, psychotherapeutische Behandlung und medikamentöse Therapie.

Medikation bei ADHS

Ein sehr häufig eingesetztes Medikament zur Behandlung der ADHS, sowohl im Kindes- und Jugendalter, als auch im Erwachsenenalter, ist Strattera, welches den Wirkstoff Atomoxetinhydrochlorid enthält. Strattera sollte dabei jedoch nur im Rahmen eines umfassenden Behandlungsprogrammes, d.h. in Kombination mit psychologischen, pädagogischen und sozialen Maßnahmen, angewendet werden. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Fallstudie ist dabei besonders eine Nebenwirkung von Strattera sehr interessant, nämlich emotionale Labilität. Diese Verhaltensweisen wurden in klinischen Studien häufiger bei Kindern beobachtet, die mit Strattera behandelt wurden, als bei Kindern, die ein Placebo bekamen. Auch wenn das Auftreten dieser spezifischen Nebenwirkung selten beschrieben wird, ist das Monitoring der Patienten im Hinblick auf aggressives Verhalten oder die Verschlimmerung dessen bei der Gabe von Strattera sehr wichtig.

Für die medikamentöse Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter sind derzeit zwei Medikamente zugelassen. Zum Einsatz kommen Methylphenidat und das bereits erwähnte Atomoxetin (Strattera). Methylphenidat verbessert laut Studien sowohl das Aufmerksamkeitsdefizit, als auch die Impulsivität und Hyperaktivität im Vergleich zu einem Placebo, erhöhte Suchtgefahr besteht dabei nicht [4].

■ Fallstudie

Anamnese

Bei der vorliegenden Fallstudie handelt es sich um einen 37-jährigen Untergebrachten (UG) nach § 21 Abs. 2 StGB. Zur sozialen und medizinischen Anamnese ist anzumerken, dass der Untergebrachte sich bereits als Kind seelisch und sozial auffällig beschrieb. In der Selbsteinschätzung beschreibt er, ein schwieriges und unruhiges Kind gewesen zu sein. Es lag demnach anamnestisch im Kindes- und Jugendalter eine hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens im Sinne einer F90.1-Diagnose vor. Der UG zeigte ein sich wiederholendes und andauerndes Muster von aggressivem und aufsässigem Verhalten, verbunden mit Streitsüchtigkeit, Schulschwänzen und Ungehorsam. Diese vorliegende Störung des Sozialverhaltens im Sinne einer ADHS entwickelte sich zu einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung mit dissozialen Zügen. Als komorbide Störung liegt ein multipler Substanzmissbrauch (Polytoxikomanie) vor. So zeigt der UG die Symptome wechselnder, launenhafter Stimmung und im Rahmen der Dissozialität deutliche und andauernde Verantwortungslosigkeit und Missachtung sozialer Normen, Regeln und Verpflichtungen. Es besteht das Unvermögen zur Beibehaltung längerfristiger Beziehungen und es zeigen sich eine mangelnde Beziehungsfähigkeit (wechselnde Partnerschaften, kein Kontakt

zum eigenen Sohn), Stimmungsschwankungen, wenig Verantwortungsgefühl betreffend sozialer Kompetenzen sowie eine verminderte Frustrationstoleranz.

Die erste stationäre psychiatrische Aufnahme erfolgte im Alter von 17 Jahren. Der UG war erstmals im Alter von 15 Jahren delinquent. Der UG schildert, dass er bereits während seiner Schulzeit ständig Probleme mit Lehrern und Vorgesetzten hatte. Obwohl ADHS im Erwachsenenalter eine untergeordnete Rolle spielt, kommt es aber häufiger in Komorbidität mit Persönlichkeitsstörungen vor. Auch Suchterkrankungen (im gegenständlichen Fall multipler Substanzgebrauch) sind damit assoziiert.

Im Rahmen seiner psychiatrischen Erkrankung bzw. psychiatrischen Störung weist die Anamnese ca. 8 weitere stationäre Aufenthalte auf. Anlass der stationären Observanz waren meist suizidale Handlungen, verbunden mit Tablettenintoxikationen oder selbst zugefügten Schnittverletzungen.

Der UG befand sich vom 16.03.2006 bis 08.04.2013 in der Maßnahme nach § 21 Abs. 2 StGB. Ziel seiner Resozialisierung war der Hauptschulabschluss. In der Folge kam es zu mehreren Regelverstößen gegen die gerichtlichen Auflagen, im besonderen Nichteinnahme der Medikation, sodass am 25.11.2014 die bedingte Entlassung aufgehoben wurde.

Während seines Aufenthalts im LG1 erhielt der UG wieder das zentral wirksame Sympathomimetikum Strattera. Zusätzlich wurde Aripiprazol verordnet, da bei dem UG zeitweise eine launenhafte Stimmung mit Auslenkungen in den dysphorisch-submanischen Bereich vorlag, ohne jedoch den Ausprägungsgrad einer affektiven Störung zu erreichen. Mirtazapin in einer Dosierung von 30 mg abends wurde als weitere Komedikation verordnet, um die Biorhythmusstörungen im Sinne einer Ein- und Durchschlafstörung zu stabilisieren, das heißt zu verbessern, kein Medikament mit abhängigkeitsförderndem Potential zu verordnen und melancholische Stimmungsauslenkungen hintanzuhalten. Am 31.03.2015 konnte folgender psychopathologischer Status erhoben werden:

In der Kontaktaufnahme präsentiert sich der UG ruhig, angepasst.

Bewusstseinslage klar, allseits orientiert, Duktus kohärent.

Gute Konzentrationsfähigkeit, Vigilanz nicht beeinträchtigt.

Keine prod. Symptomatik explorierbar.

Stimmungslage ausgeglichen, Befindlichkeit gut, im Affekt adäquat, gut in alle Skalenbereiche affizierbar.

Keine Suizidalität, Schlaf gut.

Medikation:

Strattera 40 mg (1-1-0-0)

Weitere Komedikation:

Abilify 10 mg (1-0-0)

Mirtazapin 30 mg (0-0-1)

Pantoprazol 40 mg (1-0-0)

Am 13.04.2015 wurde der UG einer Pupillometrie unterzogen. Es konnte gezeigt werden, dass mit der Substanz Atomoxetin (Strattera) ein Medikament als Teil eines umfassenden

Behandlungsprogramms bei Patienten mit psychischen Störungen zur Verfügung steht, welches eine Vigilanzverbesserung bewirken kann, sowie eine emotionale Überreagibilität hintanhält.

Mit dem Verfahren der Pupillometrie konnte belegt werden, dass mit dem Medikament Atomoxetin auch auf dem Gebiet der forensischen Psychiatrie bei geistig abnormen Rechtsbrechern ein Erfolg festzustellen war.

■ Methode – Einführung in die Pupillometrie (Standardanwendung)

Ziel der vorliegenden Untersuchung soll sein, ein objektives Maß zu finden, das es uns gestattet, die Ermüdbarkeit bzw. Wachsamkeit zu diagnostizieren.

Bei der Pupillometrie handelt es sich um eine nicht-invasive Untersuchungstechnik, die auf der Annahme beruht, dass die Reagibilität der Pupille von spezifischen sensorischen, emotionalen und mentalen Variablen beeinflusst wird. In diesem Zusammenhang wird vor allem der Rezeptortest angewandt: Hier wird der cholinerge Antagonist Tropicamid in die Pupille eingeträufelt, welcher in der Folge zu einer Pupillendilatation führt. Da wichtige kognitive Funktionen (wie Lernen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit) durch cholinerge Systeme beeinflusst werden, wird davon ausgegangen, dass ein cholinerg Mangel zu kognitiven Defiziten führt. Dabei zeigte sich, dass die Pupillenerweiterung umso größer ist, je stärker die Ausdehnung der kognitiven Defizite bei einer Person vorhanden ist [5–8].

Folgende Gründe sprechen nun dafür, die Pupillenreaktion als Indikator für psychopathologische Zustände zu messen:

- Die Pupillenreaktion ermöglicht die Erfassung von physiologischen Variablen beim Menschen ohne invasive Techniken.
- Die Reagibilität der Pupille hängt von einer Vielzahl von spezifischen Variablen (sensorischen, mentalen, emotionalen) ab.
- Die Pupille ist leicht zugänglich und kann daher mit großer Genauigkeit und ohne Beeinträchtigung des Patienten vermessen werden.
- Die Pupillenreaktion stellt in der Diagnostik ein objektives Maß der vegetativen Regulation dar.

Mithilfe eines computergestützten TV-Pupillometers erfolgt dabei die Messung der Pupillenreaktion. Meist wird der Pupillendurchmesser des linken Auges 4 Mal gemessen, Messzeitpunkte sind dabei die 0. Minute (Baseline), nach 20, 40 und 60 Minuten. In der 4. Minute nach der ersten Untersuchung (Baseline) wird den Probanden dann ein Tropfen einer 0,01 %igen Tropicamidlösung in das linke Auge geträufelt und in der Folge die Pupillenreaktion darauf gemessen. Aus dem Mittelwert von 40 Einzelmessungen/Sek. wird dann der Wert eines jeden Messzeitpunktes ermittelt.

In Bezug auf die für diese Fallstudie wichtige Vigilanz bietet das spontane Verhalten der Pupillen über mehrere Minuten in Dunkelheit nun eine Möglichkeit zur objektiven Messung des Grades der Ermüdung der untersuchten Person, da

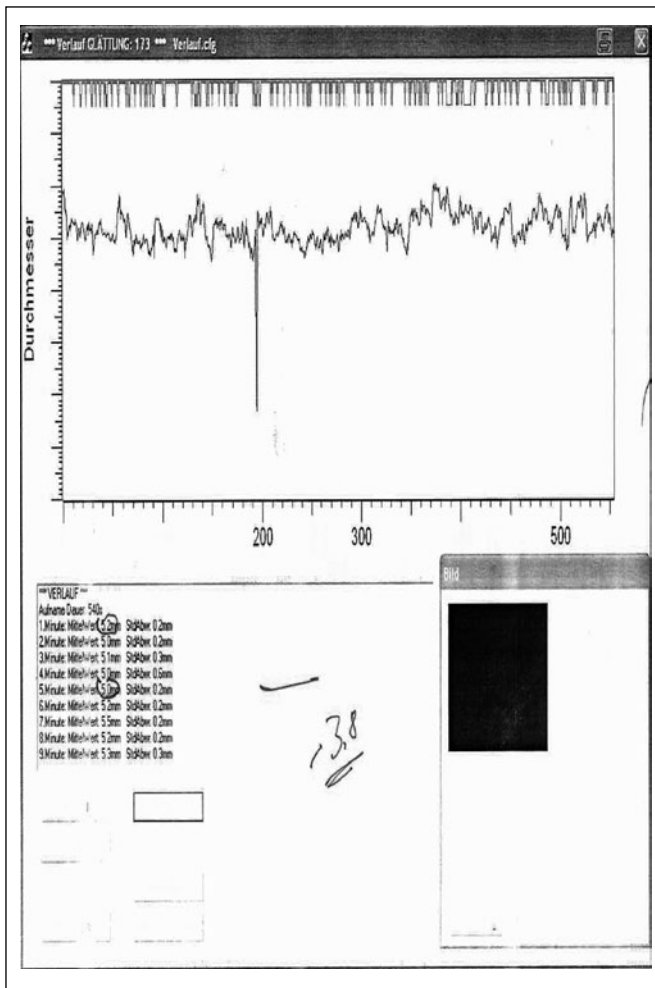


Abbildung 1: Eine gleichbleibend verlaufende Amplitude weist auf emotionale Stabilität hin.

dieses Verhalten den Grad der zentralnervösen Aktivierung widerspiegelt: Im Wachzustand sind die Pupillen durch eine hohe Sympathikusaktivität weit, die parasympathischen Edinger-Westphal-Kerne im Okulomotorius werden gehemmt; im Schlaf sind die Pupillen eng. Bei Schläfrigkeit einer Person pendelt das Zentralnervensystem dabei zwischen Schlaf (Tendenz der Pupille, sich zu verengen) und Wachheit (Gegenregulation im Sinne einer Erweiterung der Pupille), wodurch ein Wellenphänomen entsteht, das die wechselnde Pupillenweite darstellt (Abbildung 1).

Die Hare Psychopathy Checklist-Revised (PCL-R [9, 10]) wird in diesem Rahmen routinemäßig zur Bestimmung von Psychopathie angewendet, laut Grann [11] stellt der PCL-R-Score das beste Prognoseinstrument für kriminelle Rückfälle dar [12].

Ergebnisse

Mit der Methode der Pupillometrie wurde die Vigilanz/Ermüdbarkeit/Wachsamkeit geprüft. Wie oben beschrieben, zeigt die Pupille im Zustand der Ermüdung einen stark wechselnden Durchmesser durch die ständige Anpassungsreaktion an das Zentralnervensystem (Wechsel zwischen Schläfrigkeit und Wachheit). Ein relativ konstanter Pupillendurchmesser kann somit als Indiz dafür gelten, dass sich die untersuchte

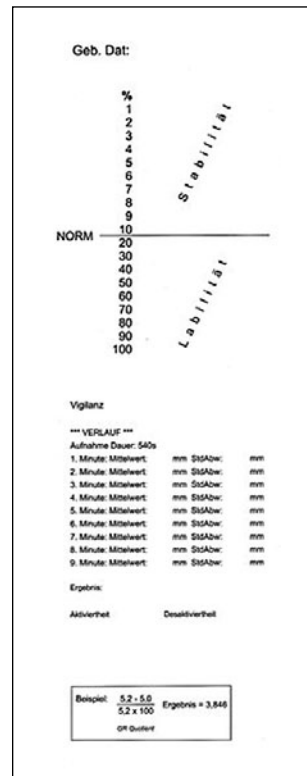


Abbildung 2: Bei einem Ausgangswert von 5,2 und einem niedrigsten Wert von 5,0 ergibt sich beim UG ein Wert von 3,8 %, was einer Stabilität entspricht.

keitsmerkmale der Verhaltensstörung herangezogen werden könnte, da mithilfe der Pupillometrie die vegetative Reagibilität der Pupille auf verschiedene Reize ermittelt wird und, wie bereits oben beschrieben, bei der Labilität meist eine verringerte kognitive Reaktion auf unterschiedliche – jedoch vor allem emotionale – Reize auftritt.

Das Verfahren der Pupillometrie, welches eben die Vigilanz bzw. die Aufmerksamkeit prüft, zeigt sich somit als relevantes Mittel zur Diagnostik des Grünberger'schen Aufmerksamkeits-Quotienten (GAQ). Dieser Stabilitäts-Quotient wird einerseits bestimmt durch den Ausgangswert des Pupillendurchmessers (Minute 1), andererseits durch den niedrigsten Wert innerhalb der erhobenen 9 Minuten, und mittels Prozentualrechnung ermittelt. Bei einem Ausgangswert von 5,2 und einem niedrigsten Wert von 5,0 beim UG ergibt sich somit eine Ermüdung von 3,8 %.

$$\text{Rechenbeispiel: } (5,2 - 5,0/5,2) \times 100 = 3,8 \%$$

■ Danksagung

Wir danken Mag. Magdalena Hlava und Mag. Elisabeth Grätzhofer für ihre wertvolle Mitarbeit und tatkräftige Unterstützung.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Person in einem relativ stabilen Zustand der Wachsamkeit befindet.

Der Proband wurde zu mehreren Zeitpunkten untersucht, wobei hier zur Veranschaulichung beispielhaft Untersuchungszeitpunkt 1 (T1) dargestellt werden soll. Von besonderem Interesse ist dabei die Variable der Aktivierung/Ermüdung, die durch den Pupillendurchmesser im Verlauf von 9 Minuten bestimmt wird. Die Ermüdung lag beim oben beschriebenen UG bei 3,8 %, was im Vergleich zu einer durchschnittlichen Ermüdbarkeit von 10 % auf eine relativ stabile Aufmerksamkeit hinweist (Abbildung 2).

In vorhergehenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass vor allem diese Variable für eine reliable Diagnostik der Persönlich-

Literatur:

1. Ableidinger K, Gößler R, Kutzelnigg A, Maier M, et al. ADHS Konsensus-Statement – State of the art 2012. CliniCum 2012; Sonderausgabe April.
2. Ward MF, Wender PH, Reimher FW. The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1993; 150: 885–90.
3. Frölich J, Döpfner M, Banaschewski T. ADHS in Schule und Unterricht. Pädagogisch-didaktische Ansätze im Rahmen des multimodalen Behandlungskonzepts. Kohlhammer, Stuttgart, 2014.
4. Ludolph A, Schaz U, Storch A, Liebau S, et al. Methylphenidate exerts no neurotoxic, but neuroprotective effects in vitro. J Neural Transm 2006; 113: 1927–34.
5. Grünberger J. Pupillometrie in der klinisch-psychophysiologischen Diagnostik. Springer, Wien, New York, 2003.
6. Grünberger J. Humaner Strafvollzug am Beispiel Sonderanstalt Mittersteig. Springer, Wien, New York, 2007.
7. Grünberger J, Wisnecky T, Heilmann J et al. Der Rezeptortest bei der Pupillometrie als mögliche Methode zur Differenzierung von Untergetragenen gem. §21/2 StGB in der JA Wien Mittersteig. Poster anlässlich des 10. Weltkongresses für Biologische Psychiatrie, Prag, 2011.
8. Grünberger J, Wisnecky T, Keckeis K et al. Spielt die Haftdauer von Untergetragenen gemäß §21/2 StGB eine Rolle in Bezug auf die Entstehung eines funktionellen Psychosyndroms? – Eine Untersuchung mittels der Methode der Pupillometrie. Wien MedWochenschr 2012; 162: 176–81.
9. Hare RD. Manual of the Hare Psychopathy Checklist – Revised. Multi-Health Systems, Toronto 1991.
10. Hart SD. Psychopathy and risk for violence. In: Cooke D, Forth AE, Hare RD (eds). Psychopathy: Theory, Research and Implications for Society. Kluwer, Dordrecht, The Netherlands 1998; 355–75.
11. Grann M, Langstrom N, Tengstrom A et al. Psychopathy (PCL-R) predicts violent recidivism among criminal offenders with personality disorders in Sweden. Law and Human Behaviour 1999; 23: 205–18.
12. Herpertz SC, Sass H. Persönlichkeitsstörungen. In: Kröber HL, Dölling D, Leygraf N, Sass H (Hrsg.). Handbuch der forensischen Psychiatrie (Psychopathologische Grundlagen und Praxis der forensischen Psychiatrie im Strafrecht, Bd. 2). Springer, Wien, New York, 2010; 443–72.

Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger

Geboren 1930. Studium der Psychologie und Geschichte an der Universität Wien, Promotion 1955. Ausbildung zum Klinischen Psychologen an der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik Wien. 1975–1995 Leiter der Abteilung für klinische Psychodiagnostik.

Seit 1962 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Anton-Proksch-Institut sowie am Ludwig-Boltzmann-Institut für Suchtforschung. 1979 Habilitation an der Universität Wien zum Thema „Psychodiagnostik des Alkoholkranken“. 1985 Universitätsprofessor.



Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern²

**SIGNIFIKANTE
REDUKTION**

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

**SIGNIFIKANTE
REDUKTION**

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

ELIQUIS®
Apixaban

NUR ELIQUIS® VERBINDET BEIDES

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



Bristol-Myers Squibb



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

* Warfarin

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

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.
Fachkurzinformation siehe S. 160

News Screen Neurologie

F. Riederer

■ Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia gravis

Wolfe et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 511–22.

Abstract

Background: Thymectomy has been a mainstay in the treatment of myasthenia gravis, but there is no conclusive evidence of its benefit. We conducted a multicenter, randomized trial comparing thymectomy plus prednisone with prednisone alone.

Methods: We compared extended transsternal thymectomy plus alternate-day prednisone with alternate-day prednisone alone. Patients 18 to 65 years of age who had generalized nonthymomatous myasthenia gravis with a disease duration of less than 5 years were included if they had Myasthenia Gravis Foundation of America clinical class II to IV disease (on a scale from I to V, with higher classes indicating more severe disease) and elevated circulating concentrations of acetylcholine-receptor antibody. The primary outcomes were the time-weighted average Quantitative Myasthenia Gravis score (on a scale from 0 to 39, with higher scores indicating more severe disease) over a 3-year period, as assessed by means of blinded rating, and the time-weighted average required dose of prednisone over a 3-year period.

Results: A total of 126 patients underwent randomization between 2006 and 2012 at 36 sites. Patients who underwent thymectomy had a lower time-weighted average Quantitative Myasthenia Gravis score over a 3-year period than those who received prednisone alone (6.15 vs. 8.99, $P < 0.001$); patients in the thymectomy group also had a lower average requirement for alternate-day prednisone (44 mg vs. 60 mg, $P < 0.001$). Fewer patients in the thymectomy group than in the prednisone-only group required immunosuppression with azathioprine (17% vs. 48%, $P < 0.001$) or were hospitalized for exacerbations (9% vs. 37%, $P < 0.001$). The number of patients with treatment-associated complications did not differ significantly between groups ($P = 0.73$), but patients in the thymectomy group had fewer treatment-associated symptoms related to immunosuppressive medications ($P < 0.001$) and lower distress levels related to symptoms ($P = 0.003$).

Conclusions: Thymectomy improved clinical outcomes over a 3-year period in patients with nonthymomatous myasthenia gravis.

Eine randomisierte Studie zur Thymektomie bei Myasthenia gravis

In dieser Arbeit wurde bei Patienten mit Myasthenia gravis die Kombination aus Thymektomie plus Prednisontherapie mit einer alleinigen Prednisontherapie verglichen.

Methoden: In die Studie wurden Patienten im Alter von 18–65 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis ohne Thy-

mom eingeschlossen, die eine Erkrankungsdauer von weniger als 5 Jahren hatten und bei denen die Acetylcholin-Rezeptor-Titer erhöht waren. Beide Gruppen erhielten Prednison in Dosen bis zu 120 mg an jedem zweiten Tag, wobei die niedrigste mögliche Dosis zur Erhaltung einer nur minimalen Symptomatik angestrebt wurde. Falls nötig konnten Azathioprin oder andere Immunsuppressiva hinzugegeben werden. Zielvariablen waren der mittlere quantitative Myasthenia-gravis-Score über 3 Jahre hindurch, der von verblindeten Untersuchern erhoben wurde, sowie die mittlere nötige Prednisondosis in 3 Jahren.

Ergebnisse: Zwischen den Jahren 2006 und 2012 wurden an 36 Studienzentren 126 Patienten randomisiert. Die Patienten in der Gruppe Thymektomie plus Prednison hatten einen signifikant niedrigeren mittleren quantitativen Myastheniescore im Vergleich zur Prednisongruppe (6,15 vs. 8,99, $p < 0,001$). Dies zeigte sich auch in der Subgruppe der Patienten, die bei Erstmanifestation 40 Jahre oder älter waren. Des Weiteren war der Prednisonbedarf in der Thymektomiegruppe signifikant geringer (44 mg vs. 60 mg, jeweils jeden 2. Tag). Die Patienten nach Thymektomie mussten auch signifikant seltener wegen Verschlechterung hospitalisiert werden (9 % vs. 37 %, $p < 0,001$). Die therapieassoziierten Komplikationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Patienten in der Thymektomie-Gruppe hatten weniger Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Diese Studie liefert also positive Evidenz für Thymektomie bei der Myasthenia gravis mit Nachweis von Acetylcholinrezeptor-Antikörpern ohne Assoziation mit Thymom. Die entsprechende Empfehlung in den Leitlinien wird nun durch eine prospektive, randomisierte, einfach verblindete Studie unterstützt.

■ Anti-LGI1 Encephalitis

Sonderen et al. *Neurology* 2016; 87: 1449–56.

Abstract

Objective: This nationwide study gives a detailed description of the clinical features and long-term outcome of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) encephalitis.

Methods: We collected patients prospectively from October 2013, and retrospectively from samples sent to our laboratory from January 2007. LGI1 antibodies were confirmed with both cellbased assay and immunohistochemistry. Clinical information was obtained in interviews with patients and their relatives and from medical records. Initial MRI and follow-up MRI were revised blindly. Neu-

ropsychological assessment was performed in those patients with follow-up over 2 years.

Results: Annual incidence in the Netherlands was 0.83/million. A total of 34/38 patients had a limbic encephalitis. Subtle focal seizures (66%, autonomic or dyscognitive) and faciobrachial dystonic seizures (FBDS, 47%) mostly occurred before onset of memory disturbance. Later in the disease course, 63% had tonic-clonic seizures. Initial MRI showed hippocampal T2 hyperintensity in 74% of the patients. These lesions evolved regularly into mesial temporal sclerosis (44%). Substantial response to immunotherapy was seen in 80%, with early response of seizures and slow recovery of cognition. At follow-up ≥ 2 years, most surviving patients reported mild residual cognitive deficit with spatial disorientation. A total of 86% had persistent amnesia for the disease period. Relapses were common (35%) and presented up to 8 years after initial disease. Two-year case fatality rate was 19%.

Conclusions: Anti-LGI1 encephalitis is a homogenous clinical syndrome, showing early FBDS and other focal seizures with subtle clinical manifestations, followed by memory disturbances. Better recognition will lead to earlier diagnosis, essential for prompt start of treatment. Long-term outcome of surviving patients is mostly favorable, but relapses are common.

Anti-LGI1-Enzephalitis

Diese Studie liefert eine detaillierte Beschreibung der Klinik und des Langzeit-Outcomes bei Anti-leucine-rich-glioma-in-activated-1- (LGI1) Enzephalitis.

Methoden: Es wurden Daten von Patienten, deren Proben im Labor des Erasmus Medical Centers in Rotterdam positiv auf Anti-LGI1-Antikörper getestet wurden, retrospektiv (Jänner 2007 bis Oktober 2013) oder prospektiv (Oktober 2013 bis Oktober 2015) analysiert. Das genannte Labor ist in den Niederlanden die einzige Institution, die diese Untersuchung anbietet, so dass die Inzidenz geschätzt werden konnte. LGI1-Antikörper wurden im Blut und wenn verfügbar auch im Liquor mittels Zell-basierter Assay oder immunhistochemisch detektiert. Die initialen MRT-Untersuchungen des Schädels und Verlaufsuntersuchungen und MRT-Bilder von Kontrollpersonen wurden von einem verblindeten Experten beurteilt. Bei Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von mehr als 2 Jahren wurde eine neuropsychologische Testung durchgeführt.

Ergebnisse: Die jährliche Inzidenz der LGI1-Enzephalitis in den Niederlanden wurde auf 0,83/Million geschätzt. Es hatten 34/38 Patienten mit LGI1-Antikörper eine limbische Enzephalitis. 66 % der Patienten hatten fokale Anfälle mit autonomen, dyskognitiven oder motorischen Symptomen oder gelastische Anfälle, 47 % hatten faciobrachial dystone Anfälle (FBDS) vor dem Beginn der Gedächtnisstörungen. Die mediane Frequenz der faciobrachial dystonen Anfälle lag bei 40/Tag. Dieser Anfallstyp ist durch unwillkürliche unilaterale Kontraktionen an der oberen Extremität und im Gesicht für die Dauer von Sekunden charakterisiert und gilt als spezifisch für die Anti-LGI1-Enzephalitis. Während dieser Anfälle zeigte sich kein Korrelat im EEG. Im späteren Krankheitsverlauf hatten 63 % generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Das in-

itiale MRT zeigte bei 74 % der Patienten eine Hyperintensität im Hippokampus, wobei sich diese Veränderungen zumeist in eine Hippokampussklerose entwickelten.

80 % der Patienten zeigten gutes Ansprechen auf immunsuppressive Therapien wie Steroide, i.v.-Immunglobuline oder Plasmapherese. Die Anfälle sprachen dabei rascher an als die kognitiven Symptome. Nach mehr als 2 Jahren zeigten die meisten überlebenden Patienten ein geringes kognitives Defizit mit Raumorientierungsstörung. In 85 % wurde eine persistierende Amnesie für die akute Phase berichtet. Rezidive wurden in 35 % der Patienten beobachtet, teils bis zu 8 Jahre nach der Erstmanifestation. Die 2-Jahressterblichkeit lag bei 19 %. Von allen Patienten hatten 11 % eine Tumorerkrankung (u.a. neuroendokriner Pankreastumor, metastasiertes Thymom), wobei die Autoren offen lassen, ob in jedem Fall ein kausaler Zusammenhang zur limbischen Enzephalitis bestand.

Die Autoren fassen zusammen, dass die Anti-LGI1-Enzephalitis ein relativ homogenes klinisches Syndrom mit frühen faciobrachial dystonen Anfällen und fokalen Anfällen ist, bei welchem sich im Verlauf eine Gedächtnisstörung entwickelt. Die Prognose der überlebenden Patienten ist günstig, Rezidive sind jedoch häufig.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Diese Arbeit liefert wichtige Daten zur Anfallssemiologie und zum Verlauf der LGI1-Enzephalitis, die in den letzten Jahren vermehrt erkannt wird. Frühe Erkennung und Behandlung sind sehr wichtig. Die Anti-LGI1-Antikörper richten sich gegen Proteine des spannungsabhängigen Kaliumkanalkomplexes (VGKC). Antikörper gegen Caspr2 (contactin-associated protein-like 2) sind ebenfalls gegen Proteine des VGKC gerichtet, verursachen aber häufiger das Morvan-Syndrom (definiert durch kognitive Symptome oder epileptische Anfälle, Dysautonomie und Insomnie sowie Neuromyotonie, welche durch Übererregbarkeit der peripheren Nerven etwa durch Myokymien charakterisiert ist).

Anti-LGI1-, Anti-Caspr2- und weitere Antikörper gegen Proteine an der Zelloberfläche können z. B. am klinischen Institut für Neurologie (Obersteiner Institut, Frau Prof. Hoeflberger) im AKH Wien bestimmt werden, wobei eine Analyse von Serum und Liquor zu empfehlen ist.

Literatur:

1. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375: 511–22.
2. Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016; 87: 1449–56.

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

■ Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry

Lui S, Zhou XJ, Sweeney JA, Gong Q. *Radiology* 2016; 281: 357–72.

Abstract

Unlike neurologic conditions, such as brain tumors, dementia, and stroke, the neural mechanisms for all psychiatric disorders remain unclear. A large body of research obtained with structural and functional magnetic resonance imaging, positron emission tomography/single photon emission computed tomography, and optical imaging has demonstrated regional and illness-specific brain changes at the onset of psychiatric disorders and in individuals at risk for such disorders. Many studies have shown that psychiatric medications induce specific measurable changes in brain anatomy and function that are related to clinical outcomes. As a result, a new field of radiology, termed psychoradiology, seems primed to play a major clinical role in guiding diagnostic and treatment planning decisions in patients with psychiatric disorders.

This article will present the state of the art in this area, as well as perspectives regarding preparations in the field of radiology for its evolution. Furthermore, this article will (a) give an overview of the imaging and analysis methods for psychoradiology; (b) review the most robust and important radiologic findings and their potential clinical value from studies of major psychiatric disorders, such as depression and schizophrenia; and (c) describe the main challenges and future directions in this field.

An ongoing and iterative process of developing biologically based nomenclatures with which to delineate psychiatric disorders and translational research to predict and track response to different therapeutic drugs is laying the foundation for a shift in diagnostic practice in psychiatry from a psychologic symptom-based approach to an imaging-based approach over the next generation.

This shift will require considerable innovations for the acquisition, analysis, and interpretation of brain images, all of which will undoubtedly require the active involvement of radiologists.

Psychoradiologie: Grenzen des Neuroimagings in der Psychiatrie

Im Gegensatz zu neurologischen Erkrankungen, wie Gehirntumoren, Demenz und Schlaganfall, bleiben die neuronalen Mechanismen für alle psychiatrischen Störungen unklar. Eine große Anzahl von Studien mit struktureller und funktioneller Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissions-Tomographie / Single-Photon-Emissions-Computertomographie sowie optischer Bildgebung hat regionale und krankheitsspezifische Veränderungen zu Beginn der psychiatrischen Erkrankungen und bei Personen mit einem Risiko für solche Er-

krankungen im Gehirn nachgewiesen. Viele Studien haben gezeigt, dass psychiatrische Medikamente spezifische und messbare Veränderungen in der Hirnanatomie und -funktion induzieren, die in Zusammenhang mit klinischen Ergebnissen stehen. Entsprechend wird ein neues Gebiet der Radiologie Psychoradiologie genannt. Der Psychoradiologie dürfte bei Diagnose- und Behandlungsplanungsentscheidungen bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen eine wichtige klinische Rolle zukommen.

Dieser Artikel präsentiert das State-of-the-Art auf diesem Gebiet und Perspektiven für das Gebiet der Radiologie, sich in diese Richtung zu entwickeln. Darüber hinaus wird in diesem Artikel (a) ein Überblick über die Bildgebungs- und Analyseverfahren der Psychoradiologie geben; (b) ein Review über robuste und wichtige radiologische Erkenntnisse gegeben und deren mögliche klinische Wertigkeit von Studien von schweren psychischen Störungen, wie Depressionen und Schizophrenie, aufgezeigt und (c) die wichtigsten Herausforderungen und Perspektiven in diesem Bereich beschrieben.

Ein laufender und iterativer Prozess einer sich entwickelnden biologisch basierten Nomenklatur, die die psychiatrischen Störungen und die translationale Forschung, um Reaktionen auf verschiedene Medikamente zu verfolgen und vorherzusagen, skizziert, stellt die Grundlage für eine Verschiebung von einem psychologisch symptom-basierten Ansatz auf einen bildgebungs-basierten Ansatz über die nächste Generation dar. Diese Verschiebung erfordert erhebliche Innovationen für die Erfassung, Analyse und Interpretation von Gehirnbildern, dabei ist zweifellos die aktive Beteiligung der Radiologen gefordert.

Fazit für die Praxis

Mit dem Terminus „Psychoradiologie“ wird eine neue Disziplin ausgerufen, die oft unter dem Terminus Neuropsychiatrie firmiert hat. In diesem Artikel wird der aktuelle Stand der Bildgebung für die Psychiatrie beschrieben und die Wichtigkeit der Psychoradiologie – die sie möglicherweise in der Zukunft haben wird – aufgezeigt. Auch die Notwendigkeit für die Zusammenarbeit mit den Radiologen wird betont. Die wichtigsten Aussagen des Artikels werden wie folgt zusammengefasst:

- Eine primäre Aufgabe der Psychoradiologie ist es, nicht-invasive quantitative Methoden zu entwickeln, um strukturelle und funktionelle Gehirnveränderungen bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in vivo beschreiben zu können.
- Beispiele für krankheitsspezifische Veränderungen umfassen einen kleineren Hippokampus bei Patienten mit schwerer Depression, Hypoaktivität von ventralen medialen präfrontalen Regionen bei Patienten mit Schizophrenie und Hyperaktivität der Amygdala bei Patienten

ten mit posttraumatischer Belastungsstörung oder einer Angststörung.

- (d) Die Beobachtung, dass sich mehrere psychiatrische Störungen, einschließlich Depression, Schizophrenie und Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), anatomische und funktionelle Defizite in Gehirnnetzwerken (dem Default-Mode-Netzwerk [DMN], dem Salience-Netzwerk [SN], dem Emotions-Regulations-Netzwerk [ERN] und dem zentralen exekutiven kognitiven Netzwerk [CEN]) teilen, ist vielleicht nicht überraschend, wenn man die Überlappung in den emotionalen und kognitiven Defiziten über die Störungen hinweg betrachtet.
- (e) Die Psychoradiologie könnte die psychiatrische Diagnose über einen reinen symptom-basierten Ansatz hinaus verbessern und damit die medizinische Versorgung für die Patienten optimieren.

Korrespondenzadresse:

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

Dr. Martin Aigner

*Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psycho-
therapie*

Universitätsklinikum Tulln

*Karl-Landsteiner-Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften*

A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10

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



Disease Activity in MS: The B-Cell connection



www.ms-disease-activity.com
www.bcellsandms.com

Buchbesprechung

■ Vom Dauerstress zur Depression Wie Männer mit psychischen Belastungen umgehen und sie besser bewältigen können

Von Anne Maria Möller-Leimkühler. Erschienen 2016 bei Fischer & Gann, Munderfing. Gebunden mit Schutzumschlag, 282 Seiten. Preis: Euro 23,60 (A). ISBN 978-3-903072-33-6.

Das Buch wendet sich an Männer als potentielle Leser, schließt aber Frauen ausdrücklich mit ein, da sie oft die „Gesundheitshüter“ ihrer Ehemänner/Partner seien.

Im Zentrum der Darstellung steht die „Psychologie der Männer“, u.a. Aspekte der Männlichkeit und der Stressbewältigung bei Männern und insbesondere die Depression bei Männern bzw. der Prototyp der „männlichen Depression“ und der Weg, häufig über eine chronische Stressbelastung, dorthin. Die Autorin sieht insbesondere im gesellschaftlich angesehenen „Männlichkeits“-Ideal ein Grundproblem für diese Entwicklung. Dieses Ideal prägt verschiedene Verhaltensweisen des Mannes wie die Tendenz, sich in der Arbeitswelt und sonstigen Situationen zu überfordern, ein Übermaß von Stress in allen möglichen Lebensbereichen zu ertragen, stressbedingte körperliche und psychische Symptome nicht zu erkennen bzw. nicht wahrhaben zu wollen u.a. Auch die Tendenz, Gefühle für sich zu behalten, über Beschwerden nicht zu klagen, der Gesundheit keine nennenswerte Bedeutung im Alltagsleben einzuräumen, keine Vorsorgeuntersuchungen durchführen zu lassen und möglichst wenig in ärztliche Behandlung zu gehen, gehören zu diesem „Männlichkeits“-Ideal.

Irgendwann überwältigt die Depression dann den Mann, die aber selbst von Fachleuten oft nicht erkannt wird, da bestimmte Symptomkonstellationen, wie die Neigung zu Aggressivität, Alkoholabusus und externalisierendem Verhalten, vom Arzt nicht als Depressionssymptome (Prototyp der männlichen Depression!) erkannt werden. Die Autorin stellt die interessante Hypothese auf, dass die im Vergleich zu Frauen deutlich niedrigere Depressionsrate bei Männern weitgehend verschwinden würde, wenn die „männliche Depression“ erkannt würde und hat dazu einen eigenen Fragebogen als Screen-

ing-Instrument entwickelt. Auch das Geschlechter-Paradox – Männer haben viel seltener Depressionen, begehen aber viel häufiger Suizid als Frauen – würde sich dann auflösen.

All dies wird sehr detailliert (279 Seiten) und sachkundig dargestellt, u.a. unter Einbeziehung mehrerer eindrucksvoller Kasuistiken, und mit ausgewogenen Hinweisen zu den jeweiligen psychotherapeutischen, psychopharmakologischen und sonstigen neurobiologischen Behandlungsmöglichkeiten.

Ein primär für Laien geschriebenes, durchaus aber wissenschaftlich argumentierendes Buch, das auch von Fachleuten aus dem medizinischen und psychologischen Bereich mit Gewinn gelesen werden kann, da es viele Informationen vermittelt, die selbst in entsprechenden Lehrbüchern für Ärzte oder Psychologen nicht enthalten sind.

Die Autorin findet einen auch für Laien gut verständlichen Stil, ohne dabei wichtige theoretische Konzepte zu vernachlässigen und schreibt so spannend, dass man das Buch fast wie einen Kriminalroman liest. Obwohl sie Professorin für Sozialwissenschaft ist (Psychiatrische Klinik der Ludwig Maximilians Universität München), fokussiert sie nicht nur auf sozialpsychologische Konzepte, sondern bezieht gut balanciert auch neurobiologische Modelle zur Beschreibung und Erklärung von Stress und Depression mit ein.

Man kann nur wünschen, dass dieses Buch einen großen Leserkreis erreicht – und darunter ganz viele Männer. Es eignet sich u.a. auch als Auslage im Praxis-Wartezimmer oder auf den Stationen von psychiatrischen und psychosomatischen Kliniken. Der Preis von 23 Euro ist angesichts des Umfangs und der guten Ausstattung (u.a. gebunden, fester Einband, schöner, gut lesbarer Druck) angemessen.

Korrespondenzadresse:

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

WISSEN ALLE IHRE COPAXONE® PATIENTEN, DASS

das bessere COPAXONE® bereits seit
einem Jahr verfügbar ist?



COPAXONE® 40 mg/ml 3x wöchentlich
DAS BESSERE COPAXONE®

-  therapiefreies Wochenende
-  noch bessere Verträglichkeit¹
-  208 Injektionen weniger im Jahr

vs. COPAXONE® 20mg/ml 1x täglich
bei vergleichbarer Wirksamkeit²

Fachkurzinformation siehe Seite 161

1. Wolinsky SJ et al. Multiple Sclerosis and Related Disorders 4 (2015); 370-376.
2. Khan O et al. Ann Neurol. (2013);73:705-713.

AU/CPX/16/0095, Erstellt: 10/2016



IT'S ABOUT GOOD DAYS, NOT LOST DAYS



Aktuelles

Tecfidera® und Plegridy® – MS-Therapie heute

H. Leitner

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste nicht-traumatische Ursache von Behinderung im jungen Erwachsenenalter, von der in Österreich rund 12.500 und weltweit etwa 2,3 Millionen Menschen betroffen sind. „Die Erkrankung betrifft vor allem Menschen am Zenit ihrer beruflichen Laufbahn und führt innerhalb einer Dekade bei der Hälfte der Betroffenen zu Arbeitslosigkeit oder Berufsunfähigkeit“ so Univ.-Prof. Dr. Fritz Leutmezer, Universitäts-Klinik für Neurologie, Wien.

In den letzten 10 Jahren haben sich die Therapiemöglichkeiten der MS dramatisch verändert, mittlerweile ist eine Vielzahl an Medikamenten mit unterschiedlicher Wirksamkeit und Verträglichkeit, aber auch unterschiedlichen Wirkmechanismen und Risikoprofilen verfügbar.

■ Tecfidera®: 7-Jahresdaten der oralen MS-Therapie

Tecfidera® (Dimethylfumarat) ist seit Jänner 2014 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen [1] und wird seit dem 1. August 2015 in Österreich erstattet.

In den Phase-III-Studien DEFINE [2] und CONFIRM [3] wurde Tecfidera® vs. Placebo (DEFINE/CONFIRM) untersucht: Tecfidera® erzielte bei erwachsenen Patienten mit RRMS eine signifikante Reduktion der klinischen und MRT-Aktivitäten und zeigte ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil.

Auch die aktuellen Ergebnisse der Extensionsstudie ENDORSE [4] bestätigen das vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil von Tecfidera®¹⁾. Wie bereits die Interimsanalyse vom ECTRIMS 2015 zeigen konnte, weist Tecfidera® auf einen belegbaren Nutzen über einen Zeitraum von 6 Jahren hin. In den Ergebnissen von ENDORSE blieb die jährliche kumulierte Schubrate bei den Patienten, die 6 Jahre kontinuierlich mit Tecfidera® behandelt wurden, mit 0,164 (n = 501) anhaltend niedrig [5].

Wirksamkeit bei neu diagnostizierten Patienten

Beim ECTRIMS 2016 wurden die Ergebnisse der integrierten Analyse der DEFINE-, CONFIRM- und ENDORSE-Studien zur klinischen Wirksamkeit von Tecfidera® bei neu diagnostizierten RRMS-Patienten²⁾ präsentiert [4]. Wie die Ergebnisse zeigen, lag nach 7 Jahren die jährliche Schubrate in diesem Kollektiv bei kontinuierlicher Tecfidera®-Therapie (n = 144) bei 0,13, bei Patienten, die nach 2 Jahren Placebo-Behandlung auf Tecfidera® umgestellt worden waren (n = 85) bei 0,16, was einer relativen Risikoreduktion von 17 % entspricht. Bei den Placebo-Patienten wurde in den ersten 2 Jahren eine jährliche Schubrate von 0,26, nach dem Wechsel zu Tecfidera® in den Jahren 3 bis 7 eine Schubrate von 0,10 beobachtet, die somit um 61 % niedriger war als in den ersten beiden Jahren. Insgesamt belegen die Daten, dass die Behandlung mit Tecfidera® bei neu diagnostizierten Patienten klinisch effektiv und anhaltend wirksam ist³⁾. Tecfidera® wurde in den Zulassungsstudien [2, 3] allgemein

gut vertragen⁴⁾, Nebenwirkungen waren überwiegend leicht oder mäßiggradig [1].

Die 6-Jahresdaten aus der Interimsanalyse ENDORSE vom ECTRIMS 2015 bestätigen im Wesentlichen das Sicherheitsprofil für Tecfidera® aus den Zulassungsstudien [6].

Fazit

„Das Produktprofil von Tecfidera® ist gekennzeichnet durch eine in zwei Phase-III-Studien nachgewiesene und konstante Wirksamkeit, welche zwischen den bisherigen Medikamenten für den milden/moderaten Verlauf und Therapeutika für den aktiven Verlauf einzustufen ist, bei einem gleichzeitig überschaubaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Das Produktprofil ist dadurch, zusammen mit der zweimal täglichen oralen Verabreichung, als vorteilhaft für unsere Patienten einzustufen“ sagt Dr. Michael Guger, Klinik für Neurologie 2, Med Campus III, Kepler Universitätsklinikum, Linz.

■ Plegridy®: Das erste pegylierte s.c.-Interferon-β-1a in der Therapie der RRMS

Im Juli 2014 wurde mit Plegridy® das erste pegylierte Interferon-β-1a für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen [7]. Seit August 2015 wird Plegridy® in Österreich erstattet (gelbe Box, RE1) [8]. Mit Plegridy® steht österreichischen

¹⁾Bei der Auswertung handelt es sich um ein Post-hoc-Analyse mit nur geringer Patientenzahl, weshalb die Aussagekraft limitiert ist.

²⁾Patienten mit MS-Neudiagnose waren definiert als Patienten, bei denen eine RRMS innerhalb von 1 Jahr vor Studieneinschluss diagnostiziert wurde und die vorher keine MS-Therapie erhalten hatten oder mit Kortikosteroiden allein behandelt wurden.

³⁾In der zweiten Phase-III-Studie (CONFIRM) wurde die Behinderungsprogression um 21 % gesenkt (nicht signifikant).

⁴⁾Patienten, die mit Tecfidera® behandelt werden, können eine schwere, anhaltende Lymphopenie entwickeln. Unter Tecfidera® und anderen Fumarat-haltigen Präparaten sind bei Patienten mit ausgeprägter und anhaltender Lymphopenie Fälle von PML aufgetreten. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Tecfidera® sollte erwogen werden bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten [1]. Bei Patienten mit Lymphozytenzahlen von $\geq 0,5 \times 10^9/l$ und $< 0,8 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten ist das Nutzen-/Risiko-Verhältnis zu bewerten. 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 schwerwiegendes Nierenversagen [1].

RRMS-Patienten somit ein weiteres Basistherapeutikum zur Verfügung, das sich durch eine gute anhaltende Wirksamkeit bei bewährter Verträglichkeit und Sicherheit sowie der geringsten Applikationsfrequenz von 14 Tagen in der Wirkstoffgruppe der Interferone auszeichnet [9–12]. Eine robuste Datenlage und Langzeiterfahrungen geben Sicherheit im Umgang mit Interferon- β -Präparaten [13].

Wirksamkeit und Sicherheit von Plegridy®

Die Phase-III-Zulassungsstudie ADVANCE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie über 2 Jahre mit einem placebokontrollierten Zeitraum von 1 Jahr: 1.512 RRMS-Patienten erhielten entweder Placebo s.c., Plegridy® 125 μ g s.c. alle 2 Wochen (Q2W) oder Plegridy® 125 μ g s.c. alle 4 Wochen (Q4W) [9]. Der primäre Endpunkt war die jährliche Schubrate nach 1 Jahr. Unter Plegridy® s.c. Q2W konnte die jährliche Schubrate statistisch signifikant um 36 % im Vergleich zu Placebo reduziert werden ($p = 0,0007$). Das Schubrisiko unter Plegridy® s.c. Q2W war um 39 % gegenüber Placebo reduziert ($p = 0,0003$). Darüber hinaus zeigte sich eine Risikoreduktion einer über 12 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression von 38 % unter Plegridy® s.c. Q2W vs. Placebo ($p = 0,0383$) [9]. In einer Post hoc-Analyse konnte eine 54 %ige Risikoreduktion einer über 24 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression nachgewiesen werden ($p = 0,0069$) [10].

Die Ergebnisse bei den radiologisch messbaren Parametern untermauern die gute Wirksamkeit von Plegridy® s.c. Q2W vs. Placebo: Die Anzahl neuer oder sich neu vergrößernder T2-Läsionen war unter Plegridy® statistisch signifikant um 67 % ($p < 0,0001$) geringer als unter Placebo. Die Anzahl an T1-Läsionen war unter Plegridy® s.c. Q2W um 53 % niedriger als unter Placebo ($p < 0,0001$) und auch die Anzahl an Gd⁺-Läsionen wies unter Plegridy® s.c. Q2W eine signifikante Reduktion über 86 % im Vergleich zu Placebo auf ($p < 0,0001$) [9, 10].

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zählten IFN-typische Nebenwirkungen wie grippeähnliche Symptome und Reaktionen an der Injektions-

stelle, die vorwiegend mild bis moderat waren [9].

5-Jahres-Daten

Die 2-Jahres-Daten der ADVANCE-Studie zeigten eine anhaltende Wirksamkeit in allen untersuchten Endpunkten. Darüber hinaus konnte die jährliche Schubrate unter Plegridy® s.c. Q2W weiter auf 0,178 reduziert werden [11]. Das Sicherheitsprofil von Plegridy® s.c. Q2W war vergleichbar mit dem des ersten Behandlungsjahres. Unter Plegridy® s.c. Q2W traten über 2 Jahre < 1 % neutralisierende Antikörper auf [11].

Im Anschluss an die 2-jährige ADVANCE-Studie wurden die Patienten in der für weitere zwei Jahre angesetzten Extensionsstudie ATTAIN unter Plegridy®-Therapie weitergeführt. Die gute und anhaltende Wirksamkeit von Plegridy® wurde durch die Ergebnisse [9, 14] bestätigt. Die jährliche Schubrate unter der Therapie mit PEG-INF beta-1a Q2W blieb über 5 Jahre niedrig. Vergleichbare Parameter zeigten sich in den MRT-Daten: Die Anzahl der neuen T1-Läsionen wie auch der neuen oder sich neu vergrößerten T2-Läsionen und GD⁺-Läsionen blieb im Zeitraum von 4 Jahren ebenso konstant niedrig [9, 14].

Die Auswertung der Sicherheitsdaten von ATTAIN bestätigte auch über 5 Jahre das günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aus der ADVANCE-Studie. Es war allerdings zu beobachten, dass die Inzidenz der Symptome im Laufe der Jahre abnahmen [9, 15]. In ADVANCE waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Erytheme an der Injektionsstelle, grippeähnliche Zustände und Fieber [9], die überwiegend mild oder moderat ausfielen.

Plegridy®-Fertipen

Die multizentrische, einarmige, 8-wöchige Substudie der ATTAIN hatte zum Ziel, die Sicherheit, Verträglichkeit, Handhabung und Patientenzufriedenheit des Plegridy®-Fertipen zu evaluieren. Hierfür wurden 39 Patienten aus der ATTAIN-Studie eingeschlossen, die jeweils zwei subkutane Injektionen mit der Plegridy®-Fertigspritze, gefolgt von zwei subkutanen Injektionen mit dem Plegridy®-Fertipen, durchführten [16]. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in der Anwendung des Fertipens im Vergleich zu Fertigspritze war

Bei schubförmig remittierender MS
bei erwachsenen Patienten

AUSGERICHTET
AUF IHRE ZIELE

Vertrauen trifft
auf Stärke

Tecfidera® wird
JAHRE*

... und schon so gefragt

Weltweit bereits über 250.000 Patientenjahre¹

... und schon so erfahren

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

... und schon so bekannt

Weltweit bereits über 200.000 mit Tecfidera® behandelte Patienten.¹

... 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 $< 0,5 \times 10^9$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten.
Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Hitzegefühl (Flushing) und gastrointestinale Ereignisse. Ausprägung meist leicht oder mäßiggradig. In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera® (7%) 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.
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: 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, Natriumhydrogencarbonat, Polysorbol 80, Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Brillantblau FCF (E133), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Schwarze Drucktinte: Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(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. INHALTER DER ZULASSUNG: Biogen Idec Ltd, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL4 4AF, Vereinigtes Königreich. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-CODE: N07X09. 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: August 2016.

Informationsstand Juni 2016, TF-AUT-0302

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

Tecfidera
(Dimethylfumarat)

ähnlich. Rund 90 % der Patienten empfanden die Durchführung der Injektion als sehr einfach bis einfach und waren mit dem Fertigpen sehr zufrieden bis zufrieden [16].

Fazit

„Die niedrige Injektionsfrequenz mit Injektionen alle zwei Wochen verleiht Plegridy® eine Sonderstellung unter den Interferonen. Auch die Langzeitverträglichkeit und Sicherheit sollte mit herkömmlichen Interferonen vergleichbar sein. In einer rezenten Metaanalyse wurde gezeigt, dass Plegridy® unter den Interferonen auch eine vergleichbare Wirksamkeit in dieser Therapeutikagruppe bieten kann [17]. Innerhalb der Gruppe der Interferone hat Plegridy® ein gutes Potential, sich als Erste-Wahl-Produkt zu etablieren, eben aufgrund der o.a. Injektionsfrequenz. D.h. bei Patienten, bei welchen aus verschiedenen Gründen keine oralen oder Infusionstherapien in Frage kommen, wird Plegridy® einen wichtigen Stellenwert haben“, so Univ.-Prof. Florian Deisen-

hammer, MD, MSc, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck.

Quelle: Biogen Pressekonferenz, 31.08.2016, Wien

Literatur:

1. Aktuelle Tecfidera®-Fachinformation.
2. Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107.
3. Fox RJ et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or Glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
4. Gold R et al. Seven-year follow-up of the efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Integrated analysis of DEFINE, CONFIRM and ENDORSE. *ECTRIMS* 2016; Poster P631.
5. Hutchinson M et al. Six-year follow up of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS: integrated clinical efficacy data from the DEFINE, CONFIRM and ENDORSE studies. *ECTRIMS* 2015; Poster P543.
6. 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. *ECTRIMS* 2015; Poster P544.
7. <http://www.ema.europa.eu/ema>
8. Österreichischer Erstattungskodex: www.hauptverband.at
9. Calabresi PA et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657–65.
10. Newsome SD et al. CSMC Meeting 2014, Poster DX57 (Studiendetails siehe Referenz 9).

11. Kieseier BC et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21: 1025–35.
12. Kremenutzky M et al. Long-term safety and tolerability of peginterferon beta-1a: interim analysis from ATTAIN, a phase 3 extension study. *AAN* 2015; Platform Presentation.
13. Marziani M, Meuth S. Current perspectives on interferon Beta-1b for the treatment of multiple sclerosis. *Adv Ther* 2014; 31: 915–31.
14. Fiore D et al. ADVANCE phase 3 extension study (ATTAIN): Peginterferon beta-1a 125 mcg every 2 weeks demonstrated sustained efficacy in RMS patients treated up to 5 years. *AAN* 2016; P4.010.
15. Cui Y et al. ADVANCE phase 3 extension study (ATTAIN): Peginterferon beta-1a safety and tolerability remain favorable in RMS patients with up to 5 years of treatment. *AAN* 2016; P5.403.
16. Seddighzadeh A et al. Single-use autoinjector for peginterferon- β 1a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: safety, tolerability and patient evaluation data from the Phase IIIb ATTAIN study. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11: 1713–20.
17. You X et al. A matching-adjusted indirect comparison of clinical effectiveness of subcutaneous peginterferon beta-1a and subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. 8th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 19–21 November 2015, Seoul, Korea (PACTRIMS 2015), Poster P-33.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation

Bezeichnung des Arzneimittels: Plegridy 63 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen, Plegridy 94 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen, Plegridy 125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze oder Fertigpen Plegridy 63 Mikrogramm enthält 63 Mikrogramm Peginterferon beta-1a in 0,5 ml Injektionslösung. Eine Fertigspritze oder Fertigpen Plegridy 94 Mikrogramm enthält 94 Mikrogramm Peginterferon beta-1a in 0,5 ml Injektionslösung. Eine Fertigspritze oder Fertigpen Plegridy 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a in 0,5 ml Injektionslösung. **Anwendungsgebiete:** Plegridy 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.

Aktuelles

Depression und Krebs: Achtung auf das richtige Antidepressivum

S. Fisch

Tabelle 1: Prävalenz von Depression abhängig von der Tumorerkrankung

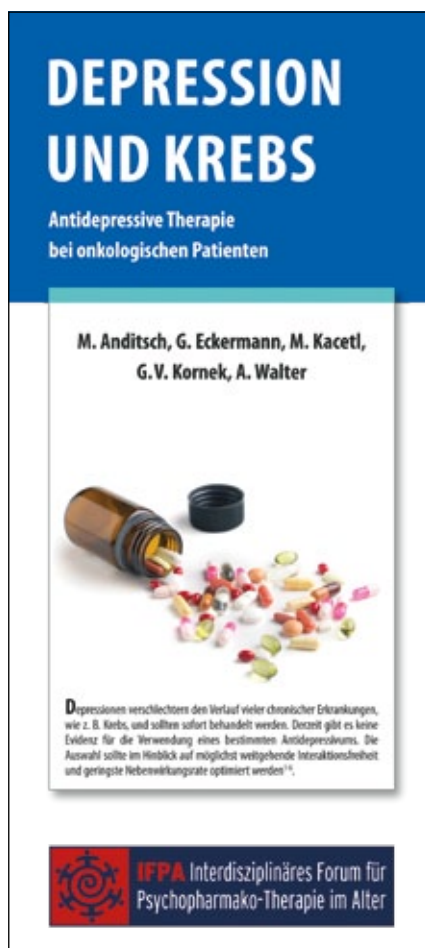
Tumor	Prozentsatz
Gehirntumor	41–93 %
Pankreaskarzinom	bis 50 %
Bronchialkarzinom	11–44 %
Mammakarzinom	4,5–37 %
Uterus-, Zervix-, Tubenkarzinome	23 %
Prostatakarzinom	15–24 %
Kolonkarzinom	13–35 %
Lymphom	8–19 %

(adaptiert nach: Massie MJ et al. The prevalence of depression in people with cancer. In: Issane D, Maj M, Sartorius N (Eds): Depression and Cancer. Wiley, Chichester 2010 [4])

Die Prävalenz psychischer Erkrankungen ist bei onkologischen Patienten gehäuft (Tabelle 1). In erster Linie stellen Depressionen und Angsterkrankungen schwerwiegende Probleme dar, die – im Vergleich zu organisch gesunden Menschen – zwei bis drei Mal häufiger bei Tumorkranken gefunden werden. Das ist zum Einen der Erkrankung an sich geschuldet, die mit belastenden Therapien, deutlichen Einschränkungen in der gewohnten Lebensführung und nicht selten Todesangst einhergeht. Aber auch bestimmte Tumoren, wie etwa ZNS-Tumoren, können selbst eine depressive Symptomatik generieren, ebenso wie einige zur Tumorthherapie verwendete Medikamente (z. B. Tamoxifen). Zudem produzieren bestimmte Tumoren proinflammatorische Zytokine, die zu Veränderungen im Hippokampus und am limbischen System führen und Depressionen auslösen oder verstärken können.

■ Depression erhöht Mortalität

Keinesfalls sollte eine depressive Symptomatik, die im Gefolge einer Krebserkrankung auftritt, unbeachtet bleiben. Denn nicht nur ist die Lebensqualität der Erkrankten durch eine zusätzli-



che Depression verschlechtert, vielmehr konnten mehrere wissenschaftliche Studien inzwischen zeigen, dass eine unbehandelte Depression erhebliche Auswirkungen auf den somatischen Outcome und die Mortalität zeigt. So wurden in einer Metaanalyse der British Columbia University aus 2009 mit rund 9.500 Patienten folgende Befunde erhoben [1]: Die Mortalität bei jenen Krebspatienten, die eine depressive Symptomatik aufwiesen, war gegenüber den Kontrollpersonen um 26 Prozent erhöht. Lag eine manifeste Major Depression vor, so erhöhte sich die Mortalität auf 39 Prozent.

„Depressionen verschlechtern den Verlauf von Krebserkrankungen und sollten daher immer behandelt werden“, erläuterte **Dr. Gabriel Eckermann**, Facharzt

für Psychiatrie und Psychopharmakologie in Berlin im Rahmen des Interaktiven Herbstsymposiums für Psychopharmakologie, am 8. Oktober in Wien. „Die Auswahl sollte im Hinblick auf möglichst weitgehende Interaktionsfreiheit und geringste Nebenwirkungsrate optimiert werden.“

Allerdings kann die Auswahl des geeigneten Antidepressivums das Behandlungsteam vor erhebliche Herausforderungen stellen. Dies zeigte sich nicht zuletzt in einer großen kanadischen Studie mit 25.000 Brustkrebspatientinnen, die 2010 im British Medical Journal publiziert wurde [2]. Die Studienteilnehmerinnen erhielten eine Therapie mit Tamoxifen, um das Rezidivrisiko zu senken. Tamoxifen unterdrückt die Östrogenproduktion vollständig. Dies führt zu einem unmittelbaren Eintritt in die Menopause, was das Risiko für das Auftreten einer Depression weiter verstärkt. Studien zufolge erkrankt rund ein Viertel aller Patientinnen mit Mammakarzinom an einer klinisch manifesten Depression [3].

■ Exkurs: Cytochrom P450-System

Sämtliche fettlöslichen Medikamente werden über das CYP450-System, das hauptsächlich in der Leber angesiedelt ist, verstoffwechselt. Tamoxifen ist zudem ein Prodrug, das erst, nachdem es über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6 in die aktiven Metaboliten 4-Hydroxytamoxifen sowie 4-Hydroxy-Ndesmethyltamoxifen (Endoxifen) verstoffwechselt wurde, therapeutisch ausreichend wirken kann. „Fast alle antidepressiven Substanzen, die derzeit auf dem Markt sind, insbesondere Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), sind ebenfalls fettlösliche Substanzen, von denen manche das Isoenzym CYP2D6 hemmen, z. B. Fluoxetin, aber auch Bupropion, das kein SSRI ist“, berichtete Eckermann. „Wird ein

Antidepressivum mit CYP2D6-blockierender Wirkung wie Paroxetin gleichzeitig mit einer Tamoxifen-Behandlung verabreicht, wird die Bildung des aktiven Metaboliten Endoxifen verhindert und damit dessen Wirksamkeit bis zur weitgehenden Wirkungslosigkeit herabgesetzt.“

Dies zeigte sich sehr deutlich in den Ergebnissen der bereits zitierten retrospektiven Kohortenstudie mit 25.000 Patientinnen. Alle Studienteilnehmerinnen waren zuvor noch nicht mit Tamoxifen therapiert worden. 7.489 Teilnehmerinnen erhielten während der Studie zusätzlich mindestens ein SSRI. Von der Analyse ausgeschlossen wurden jene Patientinnen, die mehrere SSRI einnahmen, deren Tamoxifen-Adhärenz gering war und jene, bei denen die Todesursache nicht zu ermitteln war. Die Primäranalyse inkludierte 2.430 Frauen. Die Studienteilnehmerinnen waren mindestens 66 Jahre alt, zwischen 1993 und 2005 mit Tamoxifen behandelt und erhielten gleichzeitig mindestens ein SSRI-Präparat.

25,9 Prozent der Frauen (n = 630), die in die Primäranalyse eingeschlossen werden konnten, erhielten den SSRI Paroxetin zur Behandlung ihrer depressiven Symptomatik. In dieser Studie war Paroxetin das am häufigsten verordnete Antidepressivum. An zweiter Stelle lag Sertralin (22,3 %), gefolgt von Citalopram (19,2 %), Fluoxetin (10,4 %) und Fluvoxamin (7,2 %).

30,2 Prozent der Patientinnen erhielten zusätzlich mindestens ein Antidepressivum einer anderen Substanzgruppe. Der primäre Endpunkt der Studie war Tod durch Brustkrebs oder Tod durch andere Ursache.

■ Das richtige Antidepressivum wählen

Insgesamt verstarben 1.074 Frauen bis zum Ende des Follow-ups (mittleres Follow-up 2,38 Jahre). Je nachdem, wie lange Tamoxifen und Paroxetin gleichzeitig eingenommen worden waren, erhöhte sich das Mortalitätsrisiko aufgrund von Mammakarzinom unter dieser Kombination je nach Dauer der Einnahme um 24, 54 und 91 Prozent. Die Studienautoren berechneten, dass es – bei gleichzeitiger Einnahme von Tamo-

xifen und Paroxetin während mehr als 41 Prozent der Zeit der Behandlungsdauer mit Tamoxifen – innerhalb von fünf Jahren zu einem zusätzlichen Todesfall unter 19,7 Frauen kommt. Die „Number needed to harm“ beträgt 6,9. Für die anderen in dieser Studie verabreichten Antidepressiva konnte dieses Ergebnis nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der absoluten CYP2D6-Hemmung, die von Paroxetin bei der Verstoffwechselung verursacht wurde, wurde offenbar die therapeutische Wirkung von Tamoxifen praktisch außer Kraft gesetzt. Wichtig ist hier noch anzumerken, dass die Zahl der Fluoxetin-Patientinnen (und das gilt auch für Fluvoxamin) in dieser Studie zu klein war, um statistisch ein Signal zu generieren. Denn es gilt unbestritten, dass auch Fluoxetin als starker CYP2D6-Inhibitor nicht bei Tamoxifentherapie eingesetzt werden darf.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wird von Experten wie Gabriel Eckermann, aber auch vom österreichischen Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen explizit von der gleichzeitigen Verordnung von Tamoxifen plus Paroxetin sowie anderer, stark CYP2D6-hemmender SSRI, wie etwa Fluoxetin, Chinidin, Cinacalcet oder Bupropion, abgeraten. Die Fach- und Gebrauchsinformation für Tamoxifen wurde ebenfalls um diesen Passus ergänzt.

Eckermann fügt noch hinzu, dass auch der SNRI Duloxetin, der ein CYP2D6-Inhibitor ist, nicht bei Tamoxifen eingesetzt werden sollte.

Wie soll nun aber eine depressive Symptomatik, die im Rahmen einer Krebstherapie auftritt, richtig therapiert werden? Den Empfehlungen zufolge sollen Substanzen zum Einsatz kommen, die wenig oder gar nicht über das CYP450-System verstoffwechselt werden. „Es existieren inzwischen mehrere Datenbanken im Internet, die frei zugänglich sind und rasch zur richtigen Substanz leiten“, sagt Eckermann. Dazu gehört etwa die Plattform <http://depression-krebs.at>, die Ärzte, eine Pharmazeutin und Arzneimittelsicherheitsexperten aus Wien erarbeitet haben und an der Eckermann ebenfalls mitwirkte. Die Datenbank ist auf dieser Website auch als Booklet mit dem Titel „Antidepressivatherapie bei onkologischen Patienten“ be-

stellbar. Auch unter <http://www.psiac.de> und <http://mediQ.ch> finden Interessierte eine umfangreiche Datenbank, die Interaktionen unterschiedlichster Medikamente auflistet und optimale Substanzkombinationen vorschlägt.

■ Das CYP450-System umgehen

Allgemein empfiehlt Eckermann bei Patienten mit Polymedikation, so auch bei Krebspatienten, Milnacipran als First-line-Therapie: „Dieser Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ist nicht primär fett-, sondern wasserlöslich“, erklärt Eckermann. „Daher tangiert Milnacipran das CYP450-System nicht, die Ausscheidung erfolgt weitgehend renal.“ Die Substanz weist keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen auf, sie hat keine inhibitorischen Eigenschaften bzgl. einer Komedikation und auch keine Induktionseffekte sowie keine QTc-verlängernde Wirkung, die von vielen Onkologika ausgeht.

Dies ist auch insofern von Bedeutung, als ältere Patientinnen und Patienten mit Krebs sich meist nicht nur einer onkologischen Therapie unterziehen, sondern auch Medikamente gegen eine Reihe anderer Erkrankungen des höheren Lebensalters einnehmen müssen. „Je mehr Medikamente eine Patientin oder ein Patient einnimmt, desto höher ist selbstverständlich das Interaktionsrisiko“, so Eckermann abschließend. „Deshalb sollte bei jeder geplanten Neumedikation das Risiko für Interaktionen und unerwünschte Nebenwirkungen genau unter die Lupe genommen, und es sollten ganz primär, wann immer möglich, interaktionsarme Medikamente gewählt und eingesetzt werden.“

Literatur:

1. Satin JR et al. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer* 2009; 115: 5349–61.
2. Kelly CM et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c693.
3. Fann JR et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30:112–26.
4. Diplomfortbildung Psychoonkologie 1/2014, Seite 4.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at



Dual Action Against Depression

Besonders geeignet für:



Patienten mit Polypharmazie



Typ 2-Diabetiker



Onkologische Patienten

Mit Vorteilen hinsichtlich:



Leber^{1,2}



Schmerz³



Herz⁴



Gewicht^{5,6,7}



Sexualität⁸



Sicherheit^{9,10}

**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 Seite 156

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

**GRÜNE
BOX**

GERMANIA
PHARMAZEUTIKA

Rückfallprophylaxe: Die Rolle von Revia®

Aufgrund des biochemischen Mechanismus, auf dem ‚Craving‘ beruht, ist der Einsatz eines Opioidantagonisten zur Rückfallprophylaxe nach Alkoholabhängigkeit sinnvoll.

Bei Alkoholabhängigkeit kommt es zu einer Sensibilisierung der sogenannten mesolimbischen Suchtachse. Das Endorphinsystem im Suchtzentrum wartet gewissermaßen auf die Alkoholaufnahme. Tritt diese nicht ein, so entsteht durch Endorphinausschüttung und konsekutive Dopaminfreisetzung im Belohnungssystem das ‚Craving‘, d.h. das Verlangen nach Zufuhr des Suchtmittels, z. B. Alkohol. Diese Endorphinpulsationen können durch Stress oder bestimmte Schlüsselreize ausgelöst werden [1, 2].

Das DSM-5, das im Mai 2013 erschien, trägt diesem wesentlichen Mechanismus Rechnung, indem es das Craving als ein Kriterium für die nunmehr vereinheitlichte Diagnose „Alcohol Use Disorder“, also Alkohol-bezogene Störung, definiert.

Die Datenlage

Zum Einfluss von Naltrexon (Revia®) auf Craving und Rückfallrisiko liegen zwei Schlüsselstudien vor. An der Studie von Volpicelli et al. nahmen 70 alkoholranke Männer mit einer mittleren Krankheitsdauer von 20 Jahren teil [3]. Der Anti-Craving-Effekt von Naltrexon, der sehr früh nach Einnahme auftrat, war gegenüber Placebo signifikant und hielt über die gesamte Studiendauer von zwölf Wochen hinweg an. Ein Rückfall nach drei Monaten war bei 23 % unter Naltrexon, jedoch bei 54 % unter Placebo zu verzeichnen.

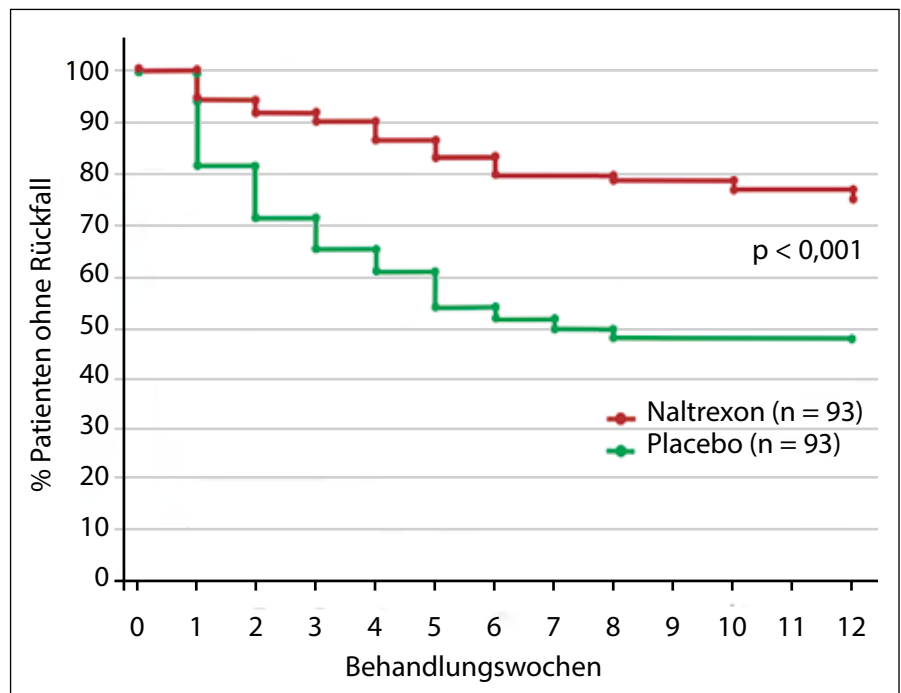


Abbildung 1: Rückfallsraten unter Naltrexon vs. Placebo (mod. nach [5])

Die Studie von O'Malley et al. wies ein ähnliches Design auf, hatte jedoch auch einen Anteil von 26 % weiblichen Teilnehmerinnen [4]. Auch hier zeigte sich unter Naltrexon eine signifikante Craving-Reduktion, die in der Gruppe, die gleichzeitig Verhaltenstherapie bekam, am ausgeprägtesten war.

Eine kombinierte Analyse beider Studien umfasste 186 Patienten [5]. Hier zeigte sich nach drei Monaten eine kontinuierliche Abstinenzrate von 54 % unter Naltrexon und 31 % unter Placebo. Die Rückfallsraten betrugen 25 % unter Naltrexon und 52 % unter Placebo (Abb. 1).

Eine Behandlungsdauer von mindestens drei Monaten wird empfohlen, wobei die Wirksamkeit für den Zeitraum von bis zu 12 Monaten in klinischen Studien belegt ist [6].

Literatur:

1. Cunningham et al. Conditioned activation induced by ethanol: role in sensitization and conditioned place preference. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43: 307–13.
2. Robinson et al. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993; 18: 247–91.
3. Volpicelli et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 876–80.
4. O'Malley et al. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 881–7.
5. O'Malley et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a combined analysis of two trials. *Psychiatric Annals* 1995; 25: 681–8.
6. FI Revia14-05-201

Weitere Information:



Mag. Manfred Rameseder
Chiesi Austria
A-1010 Wien, Gonzagagasse 16/16
Tel. 01/407 39 19-437
E-mail: M. Rameseder@chiesi.com

Aricept® (Donepezil) – Bei leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz

Das Antidementivum Donepezil ist ein Arzneistoff aus der pharmakotherapeutischen Gruppe der Cholinesterase-Hemmer und ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ. Die Wirkung beruht auf der reversiblen Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase, der im Gehirn überwiegenden Cholinesterase. Donepezil wird sowohl in unveränderter Form im Harn als auch in Form von Metaboliten nach Verstoffwechselung über das Cytochrom P450-System ausgeschieden. Durch die Halbwertszeit von 70 Stunden ist eine einmal tägliche Gabe ausreichend.

Formulierung und Dosierung

Aricept® steht als Film- und Schmelztablette in den Dosierungen 5 und 10 mg zur Verfügung. Die 5 mg (7 und 28 Stück) sowie 10 mg (28 Stück) Aricept® Filmtabletten sind in der Gelben Box (RE2) frei verschreibbar (Rückerstattung Aricept® MMSE 26–10*). Für beide Dosierungen der Filmtabletten sind auch 3-Monatspackungen (84 Stück) in der „No Box“ erhältlich.

*NHS NICE technology appraisal guidance 217



Die Aricept® Evess-Schmelztabletten 5 mg (7 und 28 Stück) und 10 mg (28 Stück) sind ebenfalls in der Gelben Box (RE2) gelistet. Sie sind vor allem bei Patienten mit Schluckbeschwerden eine geeignete Darreichungsform, da sich die Aricept® Evess-Schmelztablette rasch auf der Zunge auflöst und ohne Wasser eingenommen werden kann.

Für Aricept® spricht seine einfache Dosierung, einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten. Überdies ist mit Aricept® keine Auftritierung erforderlich und ein signifikantes Therapieansprechen vs. Placebo wurde bereits bei 5 mg gezeigt.

Relevanter Nutzen nachgewiesen

Aus einer von Winblad et al. im Jahr 2006 publizierten Studie ging hervor, dass bei einem frühen Therapiebeginn mit Aricept® die Verschlechterung der Symptome verlangsamt werden konnte, im Vergleich zu einem um ein Jahr verzögerten Therapiebeginn [1].

Bei Aricept® wurde ein relevanter Nutzen in Kernbereichen, die bei einer Alzheimer-Demenz betroffen sind (neuropsychiatrische Funktionen, kognitive Funktionen und Verhaltenssymptome), nachgewiesen [2].

Literatur:

1. Winblad B et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 353–63.
2. Carrasco M et al. Safety and Effectiveness of Donepezil on Behavioral Symptoms in Patients With Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 25: 333–40.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:



Pfizer Corporation Austria
Simone Doppler, BSc
A-1210 Wien,
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-mail: Simone.Doppler@pfizer.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Aricept® 5 mg/10 mg-Filmtabletten / Aricept® Evess 5 mg/10 mg-Schmelztabletten. Zusammensetzung: **Filmtabletten:** 1 Filmtablette enthält 5 mg/10 mg Donepezil Hydrochlorid entsprechend 4,56 mg/9,12 mg Donepezil als freie Base. 1 Filmtablette enthält 87,17 mg/174,33 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** 5 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Macrogol, Hypromellose, Titandioxid (E171). 10 mg: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Macrogol, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisenoxid gelb (E172). **Schmelztabletten:** 1 Schmelztablette enthält 5 mg/10 mg Donepezil Hydrochlorid entsprechend 4,56 mg/9,12 mg Donepezil als freie Base. **Liste der sonstigen Bestandteile:** 5 mg: Mannitol, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carrageen, Polyvinylalkohol. 10 mg: Mannitol, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carrageen, Polyvinylalkohol, Eisenoxid (gelb) „E172“. **Anwendungsgebiete:** Aricept Filmtabletten/Aricept Evess Schmelztabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ. **Gegenanzeigen:** Aricept ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Donepezil Hydrochlorid, Piperidinderivate oder einen der anderen Inhaltsstoffe der Filmtabletten/Schmelztabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidementiva; Cholinesterase-Hemmer; ATC-Code: N06DA02. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** 01/2013. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Rivaroxaban (Xarelto®): Neue Daten [1] bestätigen das positive Nutzen-Risiko-Profil von Rivaroxaban im Vergleich zu VKA

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) sollen zur Schlaganfallprophylaxe bevorzugt nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien (NOAK) erhalten, sofern keine Kontraindikationen vorliegen [2]. Diese Empfehlung ist in den soeben aktualisierten entsprechenden europäischen Leitlinien [2] mit dem Evidenzgrad 1A versehen. So geht beispielsweise aus einer Metaanalyse [3] hervor, dass NOAK das Risiko für Schlaganfall oder systemische Embolien bei nvVHF-Patienten um 19 % gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (RR 0,81; 95 % CI: 0,73–0,91; $p < 0,0001$) und das Risiko für intrakranielle Blutungen (ICH) um 48 % versus VKA verringern (RR 0,48; 95 % CI: 0,39–0,59; $p < 0,0001$).

Signifikant weniger intrakranielle Blutungen [4, 5]

Für das NOAK Rivaroxaban (Xarelto®) liegen inzwischen ausreichend Daten vor, die Wirksamkeit und Sicherheit auch unter Praxisbedingungen bestätigen. So wurden beim europäischen Kardiologenkongress ESC 2016 Daten aus dem „National Swedish Patient Register“ zur Inzidenz von schwerwiegenden Blutungen unter Rivaroxaban und Warfarin vorgestellt [4]. Der Auswertung von 5.165 bzw. 4.395 nvVHF-Patienten unter Rivaroxaban bzw. Warfarin zufolge waren die Inzidenzraten für schwere Blutungskomplikationen vergleichbar (3,40 unter Rivaroxaban und 3,32 unter Warfarin, jeweils bezogen auf 100 Patientenjahre; HR 0,88; 95 % CI 0,72–1,09). Allerdings traten unter Rivaroxaban signifikant seltener intrakranielle Blutungen auf (0,62 pro 100 Patientenjahre), verglichen mit dem VKA (0,88 intrakranielle Blutungen pro 100 Patientenjahre; HR 0,62; 95 % CI 0,39–0,98). Alle Patienten waren zuvor noch nie oral antikoaguliert worden.

Die signifikant geringere Rate an intrakraniellen Blutungen unter Rivaroxaban

versus VKA wird auch in der US-Datenbankanalyse REVISIT US dargestellt [5]. Mittels „Propensity Score Anpassung“ wurden unter anderem zwei vergleichbare Gruppen mit je 11.411 neu auf Rivaroxaban oder den VKA Warfarin eingestellten nvVHF-Patienten gebildet. Demnach traten unter Rivaroxaban numerisch weniger ischämische Schlaganfälle (HR = 0,71; 95 % CI 0,47–1,07) und signifikant weniger intrakranielle Blutungen (HR = 0,53; 95 % CI 0,35–0,79), jeweils versus VKA, auf.

Zudem zeigen die Ergebnisse der prospektiven nicht-interventionellen XANTUS-Studie [6], dass 96,1 % der 6.784 nvVHF-Patienten, die Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe erhalten hatten, ereignisfrei in Bezug auf Schlaganfall, systemische Embolie, schwerwiegende Blutungen und Todesfälle geblieben waren. Die Ereignisrate von Schlaganfall/systemischer Embolie unter Rivaroxaban betrug 0,8 pro 100 Patientenjahre, die Rate behandlungsassoziierter schwerer Blutungen 2,1 pro 100 Patientenjahre, davon 0,7 kritische Organblutungen pro 100 Patientenjahre. Die schweren Blutungen konnten zumeist konservativ behandelt werden. In der zulassungsrelevanten ROCKET-AF-Studie [7] war die Rate behandlungsassoziierter schwerer Blutungen bei 3,6 pro 100 Patientenjahre [8] gelegen.

Positives Nutzen-Risiko-Profil [1]

Schließlich stellt eine ebenfalls beim ESC 2016 vorgestellte Publikation [1] das positive Nutzen-Risiko-Profil von Rivaroxaban im Vergleich zu VKA dar. Dieses wurde, basierend auf dem ROCKET-AF-Datensatz [7], aus der

Differenz der Risiken für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen und des 1,5-fachen Risikos für intrakranielle Blutungen errechnet. Demnach gab es unter Rivaroxaban um 64,2 Ereignisse pro 10.000 Patientenjahre weniger als unter dosisangepasstem Warfarin (95 % CI -109,5, -19,0) [1, 9].

Literatur:

1. Piccini J et al. Net clinical benefit of rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. Abstract P2566, ESC 2016, Rom.
2. Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw210 (e-pub ahead of print).
3. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383: 955–62.
4. Friberg L. Major bleeding among patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin in Sweden. Interim results from an ongoing postauthorization study. Abstract P2067, ESC 2016, Rom.
5. Coleman CI et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Curr Med Res Opin 2016; Sep 20: e-pub ahead of print.
6. Camm AJ et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016; 37: 1145–53.
7. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.
8. Rivaroxaban war hinsichtlich der Wirksamkeit (primärer Endpunkt Schlaganfall/SE) in den per-Protokoll- und ITT-Auswertungen gegenüber dem VKA Warfarin nicht unterlegen. Es gab eine vergleichbare Rate schwerer und nicht schwerer klinisch relevanter Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) unter Rivaroxaban versus VKA und eine vergleichbare Rate schwerer Blutungen unter Rivaroxaban versus VKA [7].
9. Häufigere Blutungen [1] unter Rivaroxaban: nicht tödliche, nicht mit Schlaganfällen assoziierte schwere Blutungen (3,15 vs. 2,71 /100 Patientenjahre) sowie Blutungen mit Hb-Abfall > 2 g/dl.

Fachkurzinformation siehe S. 161

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



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 161

* Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10):883-91; Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466; Coleman CI et al., REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation – The RELIEF study. Int J Cardiol 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

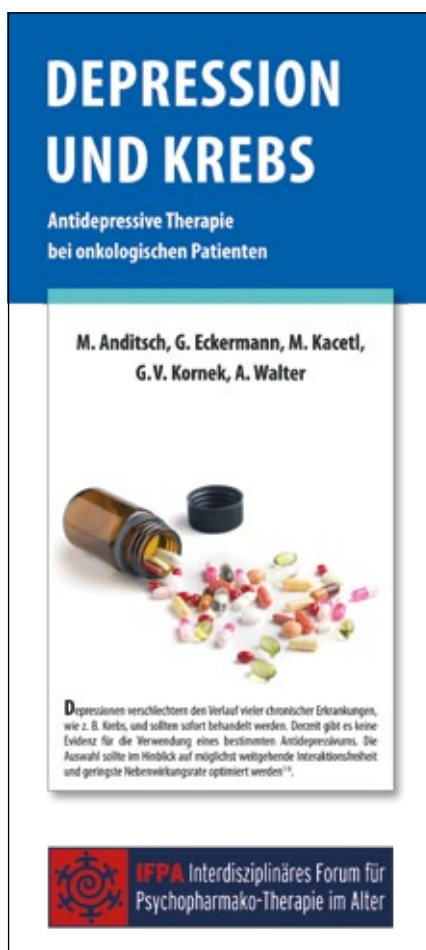
Antidepressive Therapie bei onkologischen Patienten

Depressionen verschlechtern den Verlauf vieler chronischer Erkrankungen, wie z. B. Krebs, und sollten sofort behandelt werden. Derzeit gibt es keine Evidenz für die Verwendung eines bestimmten Antidepressivums. Die Auswahl sollte im Hinblick auf möglichst weitgehende Interaktionsfreiheit und geringste Nebenwirkungsrate optimiert werden.

Depressionen treten bei onkologischen Patienten 2- bis 3mal so häufig auf wie in der Durchschnittsbevölkerung, wobei die Prävalenz zwischen 5 und 50 % liegt, je nach Art des Tumors [1]. Neben psychologischer und psychotherapeutischer Unterstützung ist bei Vorliegen einer Depression eine Behandlung mit einem Antidepressivum zumeist unumgänglich, wobei das Antidepressivum aufgrund seines Wirkprofils die ohnehin vorhandenen Probleme (z. B. Fatigue) nicht verstärken, sondern nach Möglichkeit lindern sollte.

Besonders streng muss aber darauf geachtet werden, dass keine unerwünschte Beeinflussung der onkologischen Therapie, etwa durch Arzneimittelinteraktionen oder eine Verlängerung der QTc-Zeit, eintritt. Dass pharmakokinetische Interaktionen das Leben onkologischer Patienten bedrohen, zeigte eine große kanadische Studie mit rund 25.000 Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden [2]. Paroxetin hat dabei durch eine irreversible Blockade des CYP450 2D6-Enzyms die Umwandlung in den aktiven Metaboliten Endoxifen verhindert und so eine hochsignifikant höhere Todesrate bei diesen Patientinnen verursacht.

Neben dem CYP450-System bildet bei onkologischen Patienten das als



P-gp (Permeability glycoprotein 1) oder MDR-1 (Multidrug-Resistance-Protein-1) bezeichnete zelluläre Entgiftungssystem eine Quelle klinisch relevanter Interaktionen. Die physiologische Aufgabe des P-gp ist es, Fremdstoffe aktiv, d. h. unter ATP-Verbrauch, aus der Zelle zu entfernen. Dieser Entgiftungsvorgang betrifft auch viele Onkologika und kann deren Wirkung maßgeblich beeinflussen. Eine Induktion des P-gp kann die Wirkung vieler Onkologika bis hin zur Wirkungslosigkeit senken, während eine Hemmung die Toxizität der verwendeten Onkologika dramatisch erhöhen kann.

Eine Hilfestellung bei diesen Fragen bietet die zweite und erweiterte Aufla-

ge des IFPA-Booklet „Depression und Krebs – Antidepressive Therapie bei onkologischen Patienten“ der Autoren M. Anditsch, G. Eckermann, M. Kacetl, G. Kornek und A. Walter. Eine Online-Version liegt als Datenbank unter der Adresse depression-krebs.at vor. Zu diesem Thema finden sich unter dieser Adresse auch Vorträge von Univ.-Prof. Dr. Gabriela Kornek und Prim. Dr. Georg Psota.

Bei Unsicherheiten bietet Milnacipran (Ixel®) eine wirksame und risikoarme Therapiemöglichkeit. Da Milnacipran weder in das CYP450- noch in das P-gp-System eingreift, kann eine pharmakokinetische Beeinflussung der onkologischen Therapie praktisch ausgeschlossen werden – und zwar nicht nur der aktuell verordneten. Immerhin werden Monat für Monat neue Onkologika zugelassen und auch die Therapie laufend an die aktuellen Erfordernisse angepasst. Milnacipran gehört daher zu den Antidepressiva, die für den Einsatz bei onkologischen Patienten ausdrücklich empfohlen werden [3].

Webpage:
depression-krebs.at / www.germania.at

Literatur:

1. Carlson et al. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. Br J Cancer 2004; 90: 2297–304.
2. Kelly CM et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ. 2010; 340: c693.
3. Miguel C, Albuquerque E. Drug interaction in psycho-oncology: antidepressants and antineoplastics. Pharmacology 2011; 88: 333–9.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Germania Pharmazeutika GmbH
Dr. Karl Nekrep
A-1150 Wien, Schuselkagasse 8
E-mail: nekrep@germania.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 151

Bezeichnung: 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. 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

Den Schlaf regulieren

Melatonin ist ein wichtiger Zeitgeber für den zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus, es öffnet das „Tor“ zum Schlaf. Die Melatoninausschüttung nimmt mit zunehmendem Alter ab. Durch die besondere Retardformulierung von Circadin® wird die körpereigene Melatoninfreisetzung bestmöglich nachgeahmt [1].

In den Studien zeigte sich Circadin® 2 mg als wirksames Mittel zur Verbesserung der Schlafqualität, der nächtlichen Erholung sowie der Lebensqualität insgesamt. Das Medikament ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren [2, 3].

Circadin® sorgt für die Wiederherstellung des optimalen Schlaf-Wach-Rhythmus, eine Verkürzung der Einschlafzeit, weniger nächtliche Aufwachperioden sowie eine gesteigerte morgendliche Aufmerksamkeit [3]. Denn nur ein erholsamer Schlaf bedeutet, dass der Patient am nächsten Tag wach und leistungsfähig ist.

Circadin® hat keinerlei Abhängigkeits- oder Suchtrisiko. Es beeinträchtigt weder die Gedächtnisleistung, noch kommt es zu einer Erhöhung des Risikos von nächtlichen Stürzen [2, 3].

Aufgrund des besonders positiven Nutzen-Risiko-Profiles wird Circadin® von der Britischen Vereinigung für Psychopharmakologie als Therapie der 1. Wahl bei Patienten mit primärer Insomnie ab 55 Jahren empfohlen [4].

Circadin® 2 mg wird etwa ein bis zwei Stunden vor dem Zubettgehen und nach der letzten Mahlzeit eingenommen. Diese Dosierung kann bis zu 13 Wochen



beibehalten werden. Bei einem Teil der Patienten tritt die Wirkung nach der 1. Einnahme auf, im Unterschied zu anderen Schlafmitteln kann es aber ein bis drei Wochen bis zum vollen Wirkeintritt dauern [2].

Keine Beeinträchtigung der Kognition

Essenziell in der Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Patienten ist, dass die kognitiven Fähigkeiten nicht weiter beeinträchtigt werden. In einer Studie wurden die Auswirkungen von verzögert freigesetztem Melatonin 2 mg (PR-M, Circadin®), 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 [5].

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. 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®) anders als Zolpidem keinen negativen Effekt auf die psychomotorische Funktion, das Gedächtnis und die Fahrtüchtigkeit aufweist.

Literatur:

1. EPAR Circadin® Stand 05/2010.
2. Circadin® Fachinformation, Stand 5 / 2014.
3. Wade AG et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Res Opin* 2011; 27: 87–98.
4. British Association for Psychopharmacology. Consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1577–600.
5. Otmami 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.

Weitere Information:

Sanova Pharma GmbH
Gerhard Leopold
A-1110 Wien, Haidestraße 4
E-mail: gerhard.leopold@sanova.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 124

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, neurim@neurim.com. **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.**

Trigelan®: Seit 1.7.16 in der grünen Box [1]

Mit Trigelan® erweitert Gerot Lannach seine Parkinson-Produktpalette, bestehend aus Calmolan®, Calmolan® retard und Rasigerolan®, um ein weiteres Markenarzneimittel zum Generikapreis [1].

Aller guten Dinge sind Trigelan®!

Trigelan® enthält die Wirkstoffe Levodopa, Carbidopa und Entacapon in einer Filmtablette. Trigelan® ist zur Behandlung von M. Parkinson-Patienten mit „End-of-Dose“-Fluktuationen indiziert (keine ausreichende Stabilisierung durch Levodopa + Dopadecarboxylase-Hemmer) [2]. Diese Wirkstoffkombination wird von nationalen und internationalen Leitlinien als Mittel erster Wahl für M. Parkinson im Spätstadium empfohlen [3, 4].

Ähnliches Aussehen der Tabletten und zusätzliche Wirkstärke

Die Filmtabletten von Trigelan® sind dem Referenzprodukt in Größe, Form



und Farbe sehr ähnlich. Außerdem ist Trigelan® zusätzlich in der Wirkstärke 200 mg/50 mg/200 mg erhältlich (weitere Wirkstärken: 50 mg/12,5 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, jeweils zu 30 & 100 Stück) [5].

Trigelan® Preisvorteil

Zum Referenzprodukt bietet Trigelan® sogar einen Preisvorteil von bis zu € 49,65/Packung [6].

Referenzen:

1. WVZ 11/2016
2. FI Trigelan®, Stand 01/16
3. Auff et al. ÖPG: Leitlinien zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (Teil 1). Neurologisch, Supplementum 3/2012.
4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians, London, 2006.
5. Austria Codex Fachinformationen, Stand 10/2016
6. Preisvergleich (KP) Trigelan® 150/37,5/200 mg Filmtabletten (100 Stk.), Grüne Box vs. Stalevo® 150/37,5/200 mg Filmtabletten (100 Stk.), No Box, WVZ 11/2016

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

Mag. (FH) Birgit Diestler

G.L. Pharma GmbH

A-8502 Lannach, Schloßplatz 1

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

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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

Trigelan 50 mg/12,5 mg/200 mg-Filmtabletten Trigelan 100 mg/25 mg/200 mg-Filmtabletten Trigelan 150 mg/37,5 mg/200 mg-Filmtabletten Trigelan 200 mg/50 mg/200 mg-Filmtabletten Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 50/100/150/200 mg Levodopa, 12,5/25/37,5/50 mg wasserfreies Carbidopa (entsprechend 13,5/27/40,48/54 mg Carbidopa-Monohydrat) und 200/200/200/200 mg Entacapon. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Croscarmellose-Natrium (E 468), Magnesiumstearat (E 470b), Mikrokristalline Cellulose (E 460), Poloxamer 188, Hydroxypropylcellulose (E 463), Lactose-Monohydrat (112/139/166/194 mg). *Filmüberzug:* 50 mg/12,5 mg/200 mg; 100 mg/25 mg/200 mg; 150 mg/37,5 mg/200 mg: Hypromellose Typ 2910, Titandioxid (E 171), Glycerol (E 422), Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Magnesiumstearat (E 407b), Polysorbat 80 (E 433), Hydroxypropylcellulose (E 463). 200 mg/50 mg/200 mg: Hypromellose Typ 2910, Titandioxid (E 171), Glycerol (E 422), Eisenoxid rot (E 172), Magnesiumstearat (E 407b), Polysorbat 80 (E 433), Hydroxypropylcellulose (E 463). **Anwendungsgebiete:** Trigelan wird bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „end-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer) nicht ausreichend stabilisiert sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere Leberinsuffizienz; Engwinkelglaukom; Phäochromozytom; Gleichzeitige Anwendung von Trigelan mit nicht-selektiven Monoaminooxidase- (MAO-A- und MAO-B-) Hemmern (z.B. Phenelzin, Tranylcypromin); gleichzeitige Anwendung mit einem selektiven MAO-A- und einem selektiven MAO-B-Hemmer; malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) und/oder traumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopa und Dopa-Derivate. ATC-Code: N04BA03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 30 und 100 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **update:** 01/2016

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

– **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.

– **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

– **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

– **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

– **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

– **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

– **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

– **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

– **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage:
www.kup.at/
JNeuroNeurochirPsychiatr

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: GILENYA 0,5 mg Hartkapseln QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Magnesiumstearat (Ph.Eur.) Mannitol (Ph.Eur.) Kapselhülle: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) Titandioxid (E171) Gelatine **Druckfarbe:** Schellack (E904) Ethanol 2-Propanol (Ph.Eur.) Butan-1-ol Propylenglycol Gereinigtes Wasser Konzentrierte Ammoniak-Lösung Kaliumhydroxid Eisen(II,III)-oxid (E172) Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) Titandioxid (E171) Dimeticon **Anwendungsgebiete:** Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: – Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). oder – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. **Gegenanzeigen:** Bestehendes Immundefizienzsyndrom. Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächter 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

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 x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VER-SCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 03/2016

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

Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat, entsprechend 18 mg Glatiramer Base pro Fertigspritze. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig bezüglich der Aminosäuresequenz charakterisiert werden, jedoch ist die vollständige Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. **Anwendungsgebiete:** Copaxone ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Population, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Copaxone ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Glatirameracetat oder Mannitol; Schwangeren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe, Andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03A X13. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Eine Fertigspritze mit Copaxone-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml langen Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer Polypropylen(optional Polystyren)-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Copaxone ist in Packungen mit 7, 28 und 30 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 90 (3 × 30) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** Teva GmbH, Graf-Arco-Straße, 389079 Ulm, Deutschland **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 08/2016.

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

Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Glatirameracetat*, entsprechend 36 mg Glatiramer Base pro Fertigspritze. *Glatirameracetat ist das Acetatsalz eines synthetischen Polypeptids, das vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthält: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, mit einer Molfraktion zwischen 0,129 – 0,153, 0,392 – 0,462, 0,086 – 0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. **Anwendungsgebiete:** Copaxone ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Population, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Copaxone ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; Schwangeren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Zytokine und Immunmodulatoren; ATC-Code: L03A X13. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Eine Fertigspritze mit Copaxone 40 mg/ml-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml langen Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer blauen Kunststoff-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Copaxone 40 mg/ml ist in Packungen mit 3 und 12 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 36 (3 × 12) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** Teva GmbH, Graf-Arco-Straße, 389079 Ulm, Deutschland **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 08/2016.

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

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, Natriumdoodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01 **Anwendungsgebiete:** **10 mg:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **15 mg/20 mg:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Besondere Patientengruppen: Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg / 20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; **15 mg / 20 mg zusätzlich:** - bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; da keine Daten vorliegen. **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedon behandelt werden; **15 mg/20 mg:** bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Emboliebehandlung 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, Hämatoeme, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämorrhoiden, 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

Cymbalta®

Duloxetine



Dulasolan®

Duloxetine



WICHTIGE ÄNDERUNGEN seit WVZ 9/2016

Stalevo®

Levodopa/Carbidopa/Entacapon



Trigelan®

Levodopa/Carbidopa/Entacapon

