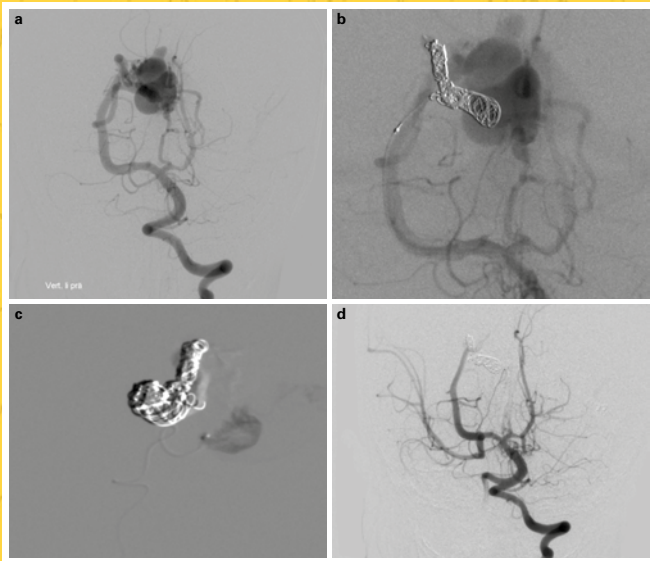


Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



Trends und Perspektiven: Wie interessant sind die Neurofächer?

K. Ungersböck

NEUROLOGIE

Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose und anderen autoimmunen Erkrankungen des zentralen Nervensystems

F. Paul

NEUROCHIRURGIE

Therapie der Vena-Galen-Malformation

A. Hosmann, A. Gruber

PSYCHIATRIE

Online-/Internet-Programme zur Psychotherapie bei Depression – eine Zwischenbilanz

G. Laux

RUBRIKEN

News-Screen Psychiatrie

News-Screen Neurologie

Für Sie gelesen

Pharma-News

www.kup.at/JNeuroINeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Member of the



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

GILENYA® ...

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

www.**MS-**experts.at



GILENYA® – Die bewährte RRMS-Therapieoption...^{2,5}

-  mit guter Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit^{3,5}
-  mit langjähriger Erfahrung^{4,5}
-  mit hoher Patientenzufriedenheit⁶
-  einmal täglich, eine Kapsel⁷



 **NOVARTIS**

Fachkurzinformation siehe Seite 10

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 Khatri BO. Ther Adv Neurol Disord 2016, Vol.9 (2) 130-147 | 6 Studie durchgeführt in Deutschland von Produkt + Markt marketing research (10/2013-02/2014). <http://www.novartispharma.at/Produkte/Informationen-fr/Fachkreise/MedikamenteA-Z/Fachkreise/gilenya-at.shtml> | 7 Gilenya Fachinformation: Stand 12/2016

Novartis Pharma GmbH, Stalla-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 16369, www.novartis.at
Datum der Erstellung: 01/2017, AT1701581371

Trends und Perspektiven: Wie interessant sind die Neurofächer?	3
K. Ungersböck	
NEUROLOGIE	
Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose und anderen autoimmunen Erkrankungen des zentralen Nervensystems	4
F. Paul	
NEUROCHIRURGIE	
Therapie der Vena-Galen-Malformation	11
A. Hosmann, A. Gruber	
PSYCHIATRIE	
Online-/Internet-Programme zur Psychotherapie bei Depression – eine Zwischenbilanz	16
G. Laux	
RUBRIKEN	
News-Screen Psychiatrie	26
News-Screen Neurologie	30
Für Sie gelesen	34
Pharma-News	36
Impressum	28

Titelbild: Embolisationstechniken: Die Angiographie zeigt eine murale VGM mit prominenten Feedern aus den Aa. choroidea posteriores und einer transmesenzephalen A. perforans (2a). Nach Reduktion des arteriovenösen High-flow-Shuntvolumens durch Embolisation des Haupt-Feeders mittels Coils (2b) wurden die restlichen zwei Feeder komplett mittels Histoacryl embolisiert (2c). Die Abschluss-Angiographie (2d) zeigt eine Totalembolisation der VGM. Durch die Beendigung des Steal-Phänomens kommt es zu einer Blutflussumkehr in der rechten A. communicans posterior mit Füllung der rechten A. cerebri media über die hintere Zirkulation. Aus A. Hosmann, A. Gruber, Therapie der Vena-Galen-Malformation, Abb. 2, Seite 13.

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

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

Perscleran®

Glatirameracetat

Referenzprodukt: Copaxone®

**Die EINZIGE MS-Therapie
in der hellgelben Box¹**

KEINE chefärztliche Vorabbewilligung erforderlich¹



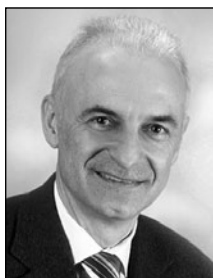
Äquivalente Wirksamkeit,
Sicherheit und Tolerabilität
von Perscleran® und Copaxone®
20 mg/ml auf Basis einer
Phase III Zulassungsstudie³

Echte Monatspackung
zu 30 Stück¹

Wie interessant sind die Neurofächer?

K. Ungersböck

Fast schon haben wir uns daran gewöhnt, dass es zunehmend schwierig wird, bei bedrohlichen neurologischen Erkrankungen im gebotenen Zeitintervall Experten zu finden, die neurochirurgische oder neuro-radiologische Interventionen kompetent durchführen. Die Suche nach Behandlungsmöglichkeit an einer spezialisierten Einrichtung – sei es Abteilung oder Klinik – ist für Personen im Rettungswesen, Ärztinnen und Ärzte immer wieder recht zeitaufwendig. In den letzten Monaten haben wiederholt personelle Versorgungsengpässe zu langen Transportwegen und Transportzeiten geführt.



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Karl Ungersböck

Oberflächlich betrachtet mögen die Vorgaben im ÖSG (Österreichischer Strukturplan Gesundheit) stimmen, die festlegen, innerhalb welcher Zeit die nächste Fachabteilung für den Patienten erreichbar sein muss. Erreichbarkeit bedeutet aber nicht (mehr) Behandlungsexpertise. Verschiedene Faktoren haben im letzten Jahrzehnt dazu geführt, dass komplexe neuroradiologische Interventionen oder neurochirurgische Operationen nicht mehr täglich möglich sind, weil die durchführenden Personen nicht verfügbar sind. Berücksichtigt man zudem die Tatsache, dass eine nicht geringe Anzahl von Experten in den nächsten 10 Jahren durch Pensionierung in den Ruhestand gehen wird, so kommen Zweifel auf, ob in Zukunft ausreichend personelle Ressourcen für die Fächer Neurochirurgie und Neuroradiologie vorhanden sein werden. In rezenten wissenschaftlichen Publikationen wird die Meinung vertreten, dass angesichts der zu erwartenden demographischen Veränderungen, insbesondere der älter werdenden Bevölkerung und zu erwartenden Zunahme neurologischer Erkrankungen, Spezialisten in Neurofächern unterrepräsentiert sein werden.

Dieser Trend scheint nicht nur eine persönliche Wahrnehmung, regionales Problem oder nationale Entwicklung zu sein. Flanagan hat für diese Entwicklung den Begriff „Neurophobie“ geprägt. Verschiedene Faktoren werden diskutiert, wie zum Beispiel die Komplexität neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, das notwendige neuroanatomische und neurophysiologische Wissen wie auch die Schwierigkeit, Beschwerden und Symptome eines Patienten rasch zu erkennen und zu interpretieren, wenn eben derselbe durch seine Erkrankung in seiner Kommunikationsfähigkeit oder durch Störung der Bewusstseinslage eingeschränkt ist. Wie können wir dieser Entwicklung entgegenwirken?

Mehrere rezente Studien haben klar gezeigt, dass die Anzahl der Bewerberinnen und Bewerber für die Neurofächer signifikant zugenommen hat, wenn Medi-

zinstudenten bereits im 2. und 3. Ausbildungsjahr klinische Ausbildungsmodulare in Neurofächern zu absolvieren hatten. Ganz besonders hat ein persönliches „Mentorship“ die Studierenden motiviert, Neurologie oder Neurochirurgie als ihre zukünftige Berufslaufbahn einzuschlagen. Digitale Medien sind unverzichtbar geworden und haben die Möglichkeit zur Vernetzung und den Zugang zur Literatur enorm verbessert. E-Learning, digitale Bi-

bliotheken und zertifizierte Trainingsprogramme sind für den Wissenserwerb wertvoll, aber offenbar wenig geeignet, Interesse und Begeisterung durch einen persönlichen Mentor zu ersetzen. Dem Trend einer Depersonalisierung der Medizin wird jedenfalls von den Neurowissenschaften relativ unverblümt eine Absage erteilt.

Wenn wir in unserem Gesundheitssystem auch in Zukunft lebensbedrohliche Hirnblutungen behandeln und Thrombektomien bei akuten Hirnschämien im knappen Zeitfenster zwischen Diagnose und irreversibler Hirnschädigung durchführen wollen, brauchen wir Menschen, die diese ärztliche Kunst beherrschen. Die besten medizinischen High-End-Geräte sind nur dann wertvoll, wenn ärztliche Kunst und Expertise im gleichen Maße vorhanden sind. Die Rekrutierung solcher Spezialisten beginnt während der Ausbildung.

Viele Perspektiven unseres Gesundheitssystems zur Versorgung der Bevölkerung verlangen politische Entscheidungen. Die Förderung der zukünftigen Ärztegeneration durch Bereitschaft zur Mentor-Tätigkeit hingegen obliegt weitgehend uns. Die in der Literatur angeführten Studien zur Ausbildung in den Neurofächern sollten uns ermutigen, unseren Beitrag aktiv zu leisten.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungersböck
Editor Neurochirurgie

Literatur:

- Agarwal N, Norrman-Smith IO, Tomei KL, Prestigiacomo CJ, Ghandi CD. Improving medical student recruitment into neurological surgery: a single institution's experience. *World Neurosurg* 2014; 80: 745–50.
- Batjer HH, Ban VS. The 2016 AANS Presidential address: Leading the way. *J Neurosurg* 2016; 125: 1325–36.
- Flanagan E, Walsh C, Tubridy N. 'Neurophobia' – attitudes of medical students and doctors in Ireland to neurological teaching. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1109–12.
- Selden NR. Mentorship: service, education, progress. The 2015 NCS Presidential Address. *J Neurosurg* 2017; 126: 158–64.
- Tienaber AD, Readdy WJ. Remodeling neuroscience education in medical student training: how early exposure and mentorship are promoting student interest in neurology and neurosurgery. *Neural Regen Res* 2016; 11: 1064–6.
- Zuckerman SL, Mistry AM, Hanif R, Chambliss LB, et al. Neurosurgery elective for preclinical medical students: early exposure and changing attitudes. *World Neurosurg* 2016; 86: 120–6.

Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose und anderen autoimmunen Erkrankungen des zentralen Nervensystems

F. Paul

Kurzfassung: Kognitive Störungen sind ein sehr häufiges Symptom bei Multipler Sklerose; bis zu 70 % der Patienten sind im Verlauf ihrer Erkrankung betroffen, vor allem bei progressiver MS. Die pathophysiologischen Mechanismen sind bislang unvollständig verstanden, zahlreiche Studien mit Magnetresonanztomographie legen Assoziationen mit strukturellem Schaden des ZNS (insbesondere der grauen Substanz in Kortex und Thalamus) nahe. In jüngerer Zeit wird die MS zunehmend als „Netzwerkerkrankung“ angesehen, bei der u.a. Läsionen oder mikrostrukturelle Schädigungen strategisch relevanter Faserverbindungen der weißen Substanz zu gestörter anatomischer und funktioneller Konnektivität führen, die als ursächlich für die kognitive Dysfunktion angesehen werden. Wichtig ist das aktive Erfragen und die standardisierte Untersuchung kognitiver Störungen im klinischen Alltag. Dies kann z. B. mit Hilfe des BICAMS oder SDMT erfolgen, die jedoch eine ausführliche neuropsychologische Testung, etwa im Falle gutachterlicher Fragestellungen, nicht ersetzen können.

Die Pharmakotherapie kognitiver Störungen ist bislang unbefriedigend, auch der Effekt der verlaufsmodifizierenden Therapie auf die Kognition ist unzureichend untersucht. Gegenwärtige The-

rapieansätze zielen auf kognitive Rehabilitation und individuelle Bewältigungsstrategien, auch Internet-basierte kognitive Trainingsprogramme könnten in Zukunft vermehrt zum Einsatz kommen. Bei wichtigen Differentialdiagnosen der MS wie Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen ist die Datenlage zu kognitiven Störungen bislang dürrig.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen, Susac-Syndrom, kognitive Dysfunktion, Magnetresonanztomographie

Abstract: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis and other autoimmune disorders in central nervous system. Cognitive dysfunction is a frequent symptom in people with multiple sclerosis, affecting up to 70 % of patients, in particular with progressive disease. The pathophysiology of cognitive impairment is not fully understood, multiple magnetic resonance imaging studies suggest associations of structural brain damage (especially of the cortical and deep grey matter [thalamus]) with cognitive dysfunction. In recent years MS is increasingly viewed as network disorder where lesions in or microstructural

damage to strategic white matter tracts may cause a „multiple disconnection syndrome“ leading to impaired cognition. A brief assessment of cognitive function, for example by the BICAMS or SDMT, should be incorporated in patient management in daily clinical care. However, these brief test batteries cannot fully replace an extensive neuropsychological assessment that may be necessary in some circumstances, for example impending loss of employment.

Pharmacotherapeutic options of cognitive impairment in MS are scant, and the impact of immunomodulatory therapy on cognition has not been systematically investigated. Current therapeutic approaches comprise cognitive rehabilitation programs as well as individual coping strategies. Internet-based cognitive rehabilitation could be a feasible and supplementary therapeutic tool in the future. Data on cognition in important MS differential diagnoses such as neuromyelitis optica spectrum disorders are sparse. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (1): 4–10.**

Keywords: multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, Susac syndrome, cognitive dysfunction, magnetic resonance imaging

■ Einleitung

Bei der Multiplen Sklerose (MS) als häufigster Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems sind kognitive Störungen schon seit vielen Jahren als typisches Problem von hoher Prävalenz bekannt, ihre Assoziation mit der durch den Autoimmunprozess verursachten entzündlich-neurodegenerativen Gewebeschädigung zumindest durch querschnittliche Untersuchungen recht gut untersucht und ihre Auswirkungen auf Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit wenigstens in Teilen verstanden. Dem steht ein nach wie vor rudimentäres Verständnis der Pathophysiologie kognitiver Dysfunktionen bei MS sowie limitierte Behandlungsoptionen, seien sie medikamentöser oder nicht-medikamentöser Art, gegenüber. Bei anderen, in der klinischen Präsentation der MS ähnlichen und daher häufig fehldiagnostizierten neuroimmunologischen Erkrankungen wie etwa Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD), MOG-Antikörper-assoziierte Enzephalomyelitis (MOG-AK-EM) oder dem Susac-Syndrom (SuS) sind die Kenntnisse über Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit deutlich limitierter bzw. werden erst seit

kurzem überhaupt beforscht, was sicher der relativen Seltenheit dieser Erkrankungen zuzuschreiben ist. Dieser Übersichtsartikel fasst die wichtigsten Erkenntnisse zu Häufigkeit, Ursachen, klinischer Präsentation, Auswirkungen und Behandlungsmöglichkeiten bei MS, NMOSD, MOG-AK-EM und SuS zusammen.

■ Multiple Sklerose

Vor allem die bildgebende Forschung zur Pathophysiologie der MS hat in den letzten Jahren gezeigt, dass es entgegen früherer Annahmen bereits sehr früh im Verlauf der Erkrankung (u.a. in Stadien des radiologisch-isolierten Syndroms [RIS] sowie des klinisch-isolierten Syndroms [KIS]) zu einem mutmaßlich inflammatorisch bedingten neuroaxonalen Schaden der kortikalen grauen Substanz (GS), der Kerngebiete des Thalamus und angrenzender GS-Strukturen sowie der Netzhaut kommt, der neben neurologischen Defiziten mit für bereits früh in der Erkrankung auftretende kognitive Probleme verantwortlich ist [1–12].

Abhängig von den angelegten Kriterien für die Definition kognitiver Störungen, den verwendeten Testverfahren sowie den Auswahlkriterien der (gesunden) Vergleichskollektive leiden zwischen 40 und 70 % der Patienten mit MS an kognitiven Beeinträchtigungen [1, 13, 14]. Obwohl die Häufigkeit kognitiver Störungen mit der Dauer der Erkrankung zuzunehmen scheint (mit dem Resultat einer höheren Prävalenz bei

Eingelangt am 02.01.2017, angenommen am 14.02.2017

Aus dem NeuroCure Clinical Research Center, AG Klinische Neuroimmunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Friedemann Paul, Leiter AG Klinische Neuroimmunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, D-10117 Berlin, Charitéplatz 1, E-mail: friedemann.paul@charite.de

Patienten mit sekundär chronisch-progressiver MS (SPMS)), sind auch in erheblichem Maße bereits Patienten mit erst kürzlich diagnostizierter MS sowie Betroffene mit RIS oder KIS betroffen [1, 15–19]. Auch bis zu 50 % der Patienten mit sog. „benigner“ MS, also mit einer neurologischen Behinderung von nicht mehr als 3 Punkten auf dem EDSS („Expanded Disability Status Scale“), nach einer Krankheitsdauer von 10 Jahren oder mehr zeigen kognitive Störungen [20, 21]. Zudem haben Patienten mit kognitiven Störungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko, nach 10 Jahren einen EDSS von 4 oder mehr zu erreichen und ein mehr als doppelt so hohes Risiko für eine Konversion zur SPMS als kognitiv unbeeinträchtigte Patienten [22]. Neben einer erheblichen negativen Beeinflussung der Lebensqualität und des Beschäftigungsstatus durch kognitive Probleme bei MS dürfen die erheblichen sozio-ökonomischen Kosten sowie die ungünstigen Auswirkungen auf den Erfolg rehabilitativer Maßnahmen nicht außer Acht gelassen werden [23–27].

Die typischerweise bei adulter MS beeinträchtigten kognitiven Domänen sind verbales und visuelles Kurzzeitgedächtnis und Lernen, kognitive Flexibilität und Aufmerksamkeit sowie Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit [23, 28, 29]. Seltenere sind Exekutivfunktionen betroffen, sprachliche Fähigkeiten sind ebenfalls kaum beeinträchtigt und eine klassische Demenz ist bei MS sehr ungewöhnlich [14].

Erwähnenswert ist ferner das häufig gleichzeitige Auftreten von kognitiven Störungen mit Fatigue, einem bei MS sehr häufigen Gefühl abnormer Erschöpfbarkeit (bis zu 90 % der Patienten betroffen, ca. 1/3 beklagen Fatigue als das am stärksten belastende Symptom der Erkrankung), und depressiven Symptomen (über 50 % der Patienten betroffen) [30–37]. Aufgrund der Häufigkeit all dieser Symptome ist das Auftreten im selben Patienten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erwarten, woraus nicht zwangsläufig auf wechselseitige Kausalität geschlossen werden darf. Allerdings zeigten einige Arbeiten, dass subjektiv empfundene Fatigue mit Aufmerksamkeit und Vigilanz, jedoch weniger oder gar nicht mit Gedächtnisleistungen (u.a. Arbeitsgedächtnis), selektiver Aufmerksamkeit oder sprachlichen Fähigkeiten assoziiert war [35, 37, 38]. Mehrere Veröffentlichungen haben einen Einfluss depressiver Symptome auf verschiedene neuropsychologische Tests zeigen können, die etwa das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit oder die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit prüfen [30, 39–41]. Es gilt jedoch als plausibler, dass depressive Symptome zur Exazerbation oder Verstärkung bereits vorhandener kognitiver Defizite führen, als dass eine Depression als kausal für die kognitiven Störungen anzusehen ist [30].

Wichtig ist auch der Einflussfaktor von Schlafstörungen (etwa obstruktive Schlafapnoe, Restless-Legs-Syndrom etc.), die sowohl als Ursache oder Verstärker von Fatigue infrage kommen als auch die kognitive Leistung (u.a. visuelles und verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen) ungünstig beeinflussen können [42–48]. Daher ist die Abklärung und ggf. spezifische Behandlung von Schlafstörungen, die von Patienten oder Bettpartnern oft nicht bemerkt werden (bzw. sich als Fatigue manifestieren und dann oft vorschnell der MS zugeschrieben werden), von großer Bedeutung, da sich hier-

durch möglicherweise sowohl die Fatigue reduzieren als auch kognitive Leistungen verbessern lassen [46, 49].

Eine Fülle von zumeist querschnittlichen Arbeiten hat die Assoziation von kognitiven Störungen mit bildgebenden Befunden der fokalen oder diffusen Gewebeschädigung mittels konventioneller oder nicht-konventioneller Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) (u.a. T2-Läsionen der weißen Substanz, Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen, kortikale Läsionen, Atrophie der grauen und weißen Substanz inklusive der sog. „deep gray matter nuclei“ wie dem Thalamus) untersucht und – wenig überraschend – allerlei Korrelationen zwischen beiden Modalitäten gefunden (siehe Übersicht in [2]). Fokale T2- und Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen [50] können die kognitive Dysfunktion nicht hinreichend erklären, sog. „mikrostruktureller“ Gewebeschaden, der nur durch nicht-konventionelle Verfahren wie etwa die Diffusions-Tensor-Bildgebung detektierbar ist, sowie Atrophie der grauen Substanz spielen eine wahrscheinlich ebenso große Rolle bei der Entstehung kognitiver Defizite. Problematisch ist die meist fehlende Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien hinsichtlich der neuropsychologischen Tests und der MRT-Untersuchungen sowie die oft kleine Fallzahl, die kaum eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse ermöglicht. Es muss zudem betont werden, dass statistische Korrelationen keinesfalls Schlüsse hinsichtlich einer möglichen Kausalität zulassen.

In jüngerer Zeit gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass die MS als „Netzwerk“-Erkrankung gesehen werden muss, bei der multiple, funktionell interkonnektierte Hirnregionen (Konnektom) affiziert sein können und hierdurch neben neurologischen Defiziten kognitive Störungen, Fatigue oder depressive Symptome verursacht werden können [51–60], so dass Bildgebungsstudien, die sich mit nur 1 oder 2 Modalitäten (z.B. T2-Läsionen oder T1-hypointense Läsionen („black holes“)) und ihrer Assoziation mit kognitiven Störungen befassen, der Komplexität der Problematik nicht gerecht werden.

Wenige longitudinale Studien haben sich mit der Assoziation von kognitiven Leistungen und bildgebenden Befunden beschäftigt: Hohol et al. fanden eine Korrelation von neuropsychologischen Tests zu Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit der Veränderung des Gesamtläsionsvolumens nach einem Jahr [61]. Sperling et al. [62] zeigten in einer Studie über 4 Jahre eine Korrelation zwischen Testleistungen im Bereich Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und verbalem Gedächtnis mit frontalen und parietalen T2-Läsionsvolumina bei Studieneinschluss sowie nach 1 und 4 Jahren. Zwei andere Arbeiten berichteten über den prädiktiven Wert von T1-hypointensen Läsionen („black holes“) zu Studieneinschluss für die kognitive Leistung (Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit) nach 5 bzw. 7 Jahren bei Patienten mit KIS und schubförmiger MS [63, 64]. Im Gegensatz dazu war die Veränderung des T2-Läsionsvolumens über die Zeit ein weniger wichtiger Faktor für die kognitive Verschlechterung bei Patienten mit schubförmiger MS [63, 65]. In einer Kohorte von PPMS-Patienten war jedoch die Veränderung der T2-Läsionslast der beste Prädiktor für die kognitive Beeinträchtigung nach 5 Jahren [66]. Auch die Bedeutung kortikaler Läsionen für die kognitive Leistungsfähig-

keit konnte in einer großen italienischen Studie mit über 300 MS-Patienten mit verschiedenen Verlaufsformen gezeigt werden: Das Volumen kortikaler Läsionen zu Studieneinschluss war ein signifikanter Prädiktor des kognitiven Status nach 5 Jahren und hatte eine stärkere Assoziation mit Kognition und EDSS als das Läsionsvolumen der weißen Substanz [67].

Weitere Arbeiten unterstreichen die Bedeutung der Schädigung der grauen Substanz für die kognitive Leistungsfähigkeit: Amato et al. fanden einen signifikant höheren Verlust neo-kortikalen Volumens über im Mittel 2,5 Jahre bei MS-Patienten mit kognitiver Verschlechterung im Vergleich zu kognitiv stabilen Patienten [68]. In einer anderen Studie mit 73 MS-Patienten, die über 13 Jahre nachbeobachtet wurden, war eine erniedrigte MTR (Magnetisations-Transfer-Ratio) der grauen Substanz bei Studieneinschluss der einzige Bildgebungsparameter, der mit der langfristigen kognitiven Beeinträchtigung assoziiert war [69]. Trotz der großen Heterogenität der Ergebnisse haben manche dieser Bildgebungs-Studien eindrucksvoll die Bedeutung fokaler Läsionen in sog. strategischen Faserverbindungen der weißen Substanz gezeigt, die zu einer anatomischen oder funktionellen Störung der Konnektivität mit konsekutiven kognitiven Störungen führen können [70, 71].

Trotz der hohen Prävalenz kognitiver Störungen und der Bedeutung fokaler und diffuser Schädigung der grauen und weißen Substanz bei MS für die kognitiven Funktionen ist es unbestritten, dass mindestens ein Drittel der Patienten nicht offensichtlich kognitiv beeinträchtigt ist, trotz zum Teil erheblicher struktureller Schädigung des Hirngewebes. Aktuell werden mögliche protektive Faktoren, die trotz ZNS-Schädigung vor kognitivem Abbau schützen könnten (wie etwa die sog. „cognitive reserve“ und die „brain reserve“), intensiv beforscht [72, 73].

Bezüglich weiterer pathophysiologischer Erklärungsmodelle für kognitive Störungen bei MS gibt es neue interessante Ergebnisse zur Beeinflussung kognitiver Funktionen durch das Immunsystem im allgemeinen sowie speziell auch des fehlgeleiteten Immunsystems bei MS; aus Platzgründen wird auf einen rezenten Übersichtsartikel hierzu verwiesen: [74].

Die Erhebung des kognitiven Status sollte regulärer Bestandteil der klinischen Untersuchung und Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit MS sein, parallel zu einer Befragung und ggf. Fragebogen-Erhebung zu Fatigue, Depression und Schlafstörungen. Dieser Anspruch kollidiert im Praxis- bzw. Klinikalltag meist mit den limitierten zeitlichen Ressourcen, weshalb kurze „Screeningtests“ für die kognitive Leistungsfähigkeit entwickelt wurden, die innerhalb von etwa 20 Minuten durchführbar sind, wie z. B. der BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) [75]. Dieser Test kann auch von geschultem nicht-psychologischen Personal durchgeführt werden und eignet sich für längsschnittliche Untersuchungen [23]. Der BICAMS prüft mit seinen Untertests vor allem Arbeitsgedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, verbales und visuo-spatiales Kurzzeitgedächtnis und Lernen. Es muss allerdings klar gesagt werden, dass ein kurzer neuropsychologischer Test, so sinnvoll und praktikabel er im klinischen Alltag anwendbar sein mag, keinesfalls eine umfas-

sende, u.U. mehrstündige, detaillierte, neuropsychologische Testung ersetzen kann, die immer dann erforderlich ist, wenn ein Patient (oder das persönliche und berufliche Umfeld) über kognitive Einbußen klagt und Fragen der beruflichen Leistungsfähigkeit oder möglichen Erwerbsminderung sowie Berentung zu klären sind.

Die Therapie kognitiver Störungen bei MS umfasst die folgenden Ansätze: i) verlaufsmodifizierende Therapie, ii) symptomatische Therapie mit z. B. Anti-Dementiva und Psychostimulanzien und iii) nicht-medikamentöse Therapien.

Bisher gibt es keine randomisierten und methodisch hochwertigen Studien, die die Wirkung von älteren und neueren Immuntherapeutika auf die Kognition in einem adäquaten Studiendesign untersucht hätten. Somit muss ehrlicherweise festgestellt werden, dass der Effekt der verlaufsmodifizierenden Therapie auf die kognitive Leistungsfähigkeit schlichtweg unbekannt ist [76], mit der möglichen Ausnahme von Interferon beta-1a [77]. In dieser Phase 3-Studie zu intramuskulärem Interferon beta-1a wurde eine 6-stündige neuropsychologische Testbatterie zu Studienbeginn und nach 104 Wochen angewandt. Nur etwa 60 % der Patienten komplettierten die neuropsychologischen Untersuchungen, so dass die Verallgemeinerbarkeit sicherlich limitiert ist. Allerdings zeigte sich, dass die Patienten im Verum-Arm einen signifikanten Nutzen bezüglich Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnisleistungen hatten.

Alle Folgestudien wiesen erhebliche methodische Limitationen auf [78]; postuliert wurde hiernach eine positive Wirkung einer frühen versus verzögerten Therapie mit Interferon beta-1b auf das Abschneiden im PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) [79] oder eine Verbesserung im SDMT (Symbol Digit Modalities Test, auch Teil des BICAMS, s.o., der in jüngerer Zeit als bessere Alternative zum PASAT vorgeschlagen wurde [80]) unter Behandlung mit Natalizumab [81]. Wichtig zu beachten ist, dass in diesen und weiteren Studien, in denen meist post hoc und explorativ z. B. PASAT-Daten aus dem MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) berechnet wurden, nur ein Teil der Patienten (ca. 30 bis 50 % [76]) kognitiv beeinträchtigt war, so dass sich aus diesen Ergebnissen keine belastbaren Schlüsse hinsichtlich eines Effektes der jeweiligen Immuntherapien auf die kognitiven Funktionen bei MS ziehen lassen.

Zahlreiche Antidementiva (u.a. Donepezil, Rivastigmin, Memantin) und Psychostimulanzien (Methylphenidat, L-Amphetamin, Lisdexamfetamine dimesylate [Amphetamin prodrug]) sowie weitere Substanzen (z. B. Modafinil, Ginkgo biloba, Cannabinoide) wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Kognition bei MS untersucht [76]. Bezüglich der meisten Präparate ergaben sich inkonsistente Ergebnisse, die mutmaßlich mit den unterschiedlichen Studien-Designs, Patientenkohorten und kognitiven Testbatterien erklärt werden können. Es muss auch unterschieden werden zwischen rasch wirksamen Psychostimulanzien wie etwa Methylphenidat einerseits, die ihre Wirkung innerhalb weniger Stunden entfalten können, und Antidementiva andererseits, die Wochen bis zum möglichen Wirkeintritt benötigen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für keines der Präparate ein hoher Evidenzgrad

bezüglich der Wirkung auf die Kognition bei MS vorliegt und im Übrigen diese Präparate auch keine spezifische Zulassung zur Behandlung kognitiver Störungen bei MS haben.

Erwähnenswert sind die möglichen positiven Effekte von Alfacalcidol, einem synthetischen Vitamin D-Analogon, auf die Fatigue bei MS, was in einer methodisch soliden Studie untersucht wurde [82], sowie die möglicherweise negativen Effekte von Cannabis und Cannabinoiden auf kognitive Funktionen bei MS [83].

In den letzten Jahren wurden in zunehmender Zahl nicht-pharmakologische, neuropsychologische bzw. kognitive Trainings- und Rehabilitationsprogramme wissenschaftlich untersucht [84]. Hier muss unterschieden werden zwischen individuellen Therapieansätzen, die nach einer gezielten Evaluation der individuellen kognitiven Probleme eines Patienten vor allem auch auf Bewältigungsstrategien im Alltag abzielen, und gezielten Interventionen (z. B. kognitives (Re-)Training von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis etc.). Ein rezenter systematischer Übersichtsartikel [85] konkludierte, dass trotz positiver Effekte kognitiver Rehabilitation in der Mehrzahl der Studien die Datenlage insgesamt noch nicht ausreichend schlüssig ist, vor allem bezüglich der Effekte unterschiedlicher Interventionsprotokolle auf andere Endpunkte neben der kognitiven Leistungsfähigkeit wie Fatigue, Stimmung, Depressivität, Lebensqualität oder Selbstwahrnehmung kognitiver Defizite. Erfreulicherweise konnten zwei neuere Studien mit beachtlicher Fallzahl positive Effekte eines kognitiven Re-Trainings (n = 86) auf Lern- und Gedächtnisleistungen [86] und einer multimodalen neuropsychologischen Rehabilitation (n = 102) auf die Eigenwahrnehmung kognitiver Defizite zeigen [87]. Trotz heterogener Datenlage und zukünftig notwendiger, vor allem methodisch besserer Studien sind kognitive und neuropsychologische Rehabilitationsprogramme völlig zu Recht in vielen spezialisierten Rehabilitationseinrichtungen fester Bestandteil des Therapiekonzeptes. Dies wird unterstrichen durch Ergebnisse aus Studien mit funktioneller Kernspintomographie im „Ruhezustand“ des Gehirns („resting state“ fMRI), denen zufolge kognitiv-rehabilitative Interventionen die bei MS oft gestörte funktionelle zerebrale Konnektivität (s.o.) günstig beeinflussen können und so evtl. zu einer Verbesserung der „Netzwerkfunktion“ und damit auch der kognitiven Leistungsfähigkeit beitragen können [88–90].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass kognitive Störungen ein erhebliches Problem in allen Stadien der MS (besonders aber bei sekundär progredienten Verläufen) darstellen, jedoch häufig übersehen oder erst spät bemerkt werden. Daher sind gezielte kognitive Screening-Tests wie etwa der BICAMS (oder als Minimalversion der SDMT) von Beginn der Erkrankung an regelmäßig (jährlich und jederzeit bei berichteten Problemen) durchzuführen, können aber eine aufwendige und individualisierte neuropsychologische Untersuchung z. B. im Rahmen gutachterlicher Fragestellungen keinesfalls ersetzen. Bei der Anamnese und Abklärung kognitiver Probleme ist auf konkomitante Symptome wie Fatigue, Depression, Schlafstörungen etc. zu achten und diese ggf. spezifisch zu behandeln.

Kognitive Störungen schon früh im Verlauf der MS erhöhen die Dringlichkeit des Beginns einer adäquaten verlaufsmodifi-

zierenden Therapie. Symptomatische medikamentöse Therapieversuche mit Antidementiva oder Psychostimulanzien können im Rahmen sog. individueller Heilversuche bei insgesamt dürftiger Evidenz unter Beachtung der „Off label“-Situation versucht werden. Vielversprechender erscheinen jedoch die in letzter Zeit intensiv beforschten kognitiven und neuropsychologischen Rehabilitationsprogramme, die in vielen Rehabilitationskliniken Standard sind, aber zunehmend auch von zu Hause Internet-basiert durchgeführt werden können. Begleitend zu allen voran genannten Maßnahmen sollten individuelle Bewältigungsstrategien inkl. Umstrukturierungen am Arbeitsplatz, besseres Zeit-Management etc. mit dem Patienten entwickelt und umgesetzt werden.

■ Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen

Seit der Entdeckung eines hochspezifischen Serum-Biomarkers, Antikörper gegen den astrozytären Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4) (AQP4-AK), ist es unstrittig, dass es sich bei Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) um von der MS immunpathologisch distinkte nosologische Entitäten handelt, die zwar in der klinischen Präsentation mit der MS verwechselt werden können, jedoch eine tendenziell schlechtere Prognose haben und immuntherapeutisch in der Regel anders zu behandeln sind [91–104]. Die resultierende neurologische Behinderung scheint anders als bei der MS im wesentlichen Schub-assoziiert zu sein und auch eine progressive Atrophie des Gehirns und der Retina scheint nicht charakteristisch zu sein [105, 106].

Da NMOSD erst seit wenigen Jahren als eigenständige neuroimmunologische Erkrankungen angesehen werden, gibt es bislang nur wenig Arbeiten zu kognitiven Störungen sowie hiermit überlappenden Symptomen wie Fatigue, Depressionen, Schlafstörungen etc. Diese zeigen, dass alle diese Symptome ein mindestens ebenso häufiges Problem darstellen wie bei der MS und die Lebensqualität in erheblichem Maße beeinträchtigen [107–110]. Eine rezente Meta-Analyse zu kognitiven Störungen bei NMOSD, in die 8 Einzelarbeiten einfließen, kam zu dem Ergebnis, dass NMOSD-Patienten erheblich schlechter als gesunde Kontrollen in den Bereichen Aufmerksamkeit, sprachliche Fähigkeiten, Gedächtnisleistungen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie Exekutivfunktionen abschneiden, jedoch vergleichbar sind mit demographisch ähnlichen MS-Kohorten [111]. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Fallzahlen zum Teil sehr klein waren und die Patientenkohorten heterogen mit sowohl AQP4-AK-positiven als auch AK-negativen Patienten. Spezifische Untersuchungen zu therapeutischen Interventionen bei kognitiver Dysfunktion in NMOSD liegen nicht vor.

MOG-AK-assoziierte Enzephalomyelitis

Vor wenigen Jahren stellte sich heraus, dass eine kleine Subgruppe von Patienten mit einem NMOSD-Phänotyp (einmalige oder rekurrende Optikusneuritiden, [langstreckige] Myelitiden oder Hirnstammenzephalitiden), die auch in sehr sensitiven Assays negativ für Serum-AK gegen AQP4 getestet wurden, oder auch wenige MS-Patienten Serum-Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) aufweisen [112–120]. Hinweise auf einen möglicherweise

gutartigen Verlauf im Vergleich zu Patienten mit NMOSD und AQP4-AK bedürfen der Bestätigung in größeren Kohorten. Aktuell ist es Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion, ob Patienten mit Nachweis von MOG-AK und einem NMOSD-Phänotyp mit einer Neuromyelitis optica-Spektrum-erkrankung diagnostiziert werden sollten oder ob es sich um eine eigenständige Krankheitsentität handelt [121, 122]. Spezifische Untersuchungen zu kognitiven Störungen bei diesem Krankheitsbild liegen bislang nicht vor.

■ Susac-Syndrom

Das Susac-Syndrom ist eine sehr seltene, mutmaßlich immunvermittelte Erkrankung, bei der es zu Okklusionen von kleinen Arteriolen des Gehirns, Innenohrs und der Retina kommt. Die typische klinische Trias, die selten zeitgleich auftritt, sind retinale Arterienastverschlüsse, Innenohrschwerhörigkeit und Enzephalopathie [123–130]. Weltweit sind maximal 500 Fälle beschrieben, wobei die Zahl der Fehldiagnosen wegen der klinischen und paraklinischen Überlappung mit der Multiplen Sklerose erheblich sein dürfte. Eine rechtzeitige Diagnosestellung ist jedoch von enormer Bedeutung, da übliche MS-Immunmodulatoren bei diesem Krankheitsbild nicht zum Einsatz kommen sollten [131]. Beim SuS sind kognitive Störungen im Stadium der Enzephalopathie häufig (bis zu 50 % der Fälle) und manifestieren sich meist als mnestiche Störungen, Konzentrationsstörungen und Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen, seltener sind auch psychiatrische Symptome wie emotionale und Verhaltensstörungen oder auch Apathie und Psychosen beschrieben [126]. Spezifische kognitive Therapieansätze gibt es nicht, entscheidend sind die rasche Diagnosestellung und Behandlung der Enzephalopathie [132].

Literatur:

- Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, Buckley J, et al. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e102.
- Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. *Acta Neurol Scand* 2016; 134 (Suppl 200): 24–33.
- Krieger SC, Cook K, De Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis: A dynamic visualization of disease course. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e279.
- Bergman J, Dring A, Zetterberg H, Blennow K, et al. Neurofilament light in CSF and serum is a sensitive marker for axonal white matter injury in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e271.
- Zivadinov R, Cerza N, Hagemeier J, Carl E, et al. Humoral response to EBV is associated with cortical atrophy and lesion burden in patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e190.
- Pérez-Miralles FC, Sastre-Garriga J, Vidal-Jordana A, Río J, et al. Predictive value of early brain atrophy on response in patients treated with interferon β . *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e132.
- Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Young KL, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011; 134(Pt 11): e193; author reply e194.
- Mikolajczak J, Zimmermann H, Kheirkhah A, Kadas EM, et al. Patients with multiple sclerosis demonstrate reduced subbasal corneal nerve fibre density. *Mult Scler* 2016; pii: 1352458516677590. [Epub ahead of print].
- Sinnecker T, Oberwahrenbrock T, Metz I, Zimmermann H, et al. Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning—an ultrahigh-field MR pilot study. *Eur Radiol* 2015; 25: 122–31.
- Scheel M, Finke C, Oberwahrenbrock T, Freig A, et al. Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: a combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study. *Mult Scler* 2014; 20: 1904–7.
- Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, Deuschle K, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013; 19: 1887–95.
- Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J, Pfeuffer CF, et al. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2012; 69: 739–45.
- Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, et al. MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 302–17.
- Chiaravallotti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–51.
- Hankomäki E, Multanen J, Kinnunen E, Hämäläinen P. The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 184–91.
- Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, et al.; Italian RIS/MS Study Group. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012; 78: 309–14.
- D'Anna L, Lorenzini S, Perelli A, Zanchettin B, et al. The contribution of assessing cognitive impairment in radiologically-isolated syndrome (RIS): a single case report follow-up study. *Mult Scler* 2014; 20: 1912–5; discussion 1916–7.
- Tortorella C, Romano R, Drenzo V, Taurisano P, et al. Load-dependent dysfunction of the putamen during attentional processing in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 1153–60.
- Tortorella C, Drenzo V, Taurisano P, Romano R, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament tracks fMRI correlates of attention at the first attack of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 396–401.
- Correale J, Peirano I, Romano L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. *Mult Scler* 2012; 18: 210–8.
- Rovaris M, Riccitelli G, Judica E, Possa F, et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1521–6.
- Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler* 2016; 22: 659–67.
- Penner IK. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. *Acta Neurol Scand* 2016; 134 (Suppl 200): 19–23.
- Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Rózsa C, Komoly S, et al. The effects of fatigue, depression and the level of disability on the health-related quality of life of glatiramer acetate-treated relapsing-remitting patients with multiple sclerosis in Hungary. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 7: 26–32.
- Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 332–42.
- Strober L, Chiaravallotti N, Moore N, DeLuca J. Unemployment in multiple sclerosis (MS): utility of the MS Functional Composite and cognitive testing. *Mult Scler* 2014; 20: 112–5.
- Krause I, Kern S, Horntrich A, Ziemssen T. Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors. *Mult Scler* 2013; 19: 1792–9.
- Portaccio E, Goretti B, Lori S, Zipoli V, et al.; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. The brief neuropsychological battery for children: a screening tool for cognitive impairment in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 620–6.
- Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, et al. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 93–9.
- Portaccio E. Differential diagnosis, discerning depression from cognition. *Acta Neurol Scand* 2016; 134 (Suppl 200): 14–8.
- Finke C, Pech LM, Sömmers C, Schlichting J, et al. Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2012; 259: 2656–63.
- Paul F, Veauthier C. Fatigue in multiple sclerosis: a diagnostic and therapeutic challenge. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 791–3.
- Veauthier C, Paul F. [Therapy of fatigue in multiple sclerosis: A treatment algorithm]. *Nervenarzt* 2016; 87: 1310–21.
- Veauthier C, Hasselmann H, Gold SM, Paul F. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J* 2016; 7: 25.
- Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. Is there a cognitive signature for MS-related fatigue? *Mult Scler* 2015; 21: 376–81.
- Hasselmann H, Bellmann-Strobl J, Ricken R, Oberwahrenbrock T, et al. Characterizing the phenotype of multiple sclerosis-associated depression in comparison with idiopathic major depression. *Mult Scler* 2016; 22: 1476–84.
- Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, Pfeuffer CF, et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1134–40.
- Strober LB, Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 631–46.
- Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011; 17: 1276–81.
- Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci* 2006; 245: 63–6.
- Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, et al. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology* 1999; 13: 546–56.
- Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke KD, Paul F. Poor Sleep in Multiple Sclerosis Correlates with Beck Depression Inventory Values, but Not with Polysomnographic Data. *Sleep Disord* 2016; 2016: 8378423.
- Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Sieb JP, Wernecke KD, Paul F. Periodic limb movements during REM sleep in multiple sclerosis: a previously undescribed entity. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 2323–9.
- Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke KD, Paul F. Sleep Disorders Reduce Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis). *Int J Mol Sci* 2015; 16: 16514–28.
- Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. *Sleep Med* 2014; 15: 5–14.
- Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Gottschalk S, Wernecke KD, Paul F. Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 1826–30.
- Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, Pfeuffer CF, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler* 2011; 17: 613–22.
- Veauthier C, Paul F. Fatigue in multiple sclerosis: which patient should be referred to a sleep specialist? *Mult Scler* 2012; 18: 248–9.
- Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N, Chervin RD. Sleep and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. *Sleep* 2016; 39: 1525–33.
- Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Aktas O, Dörr J, et al. Poor PASAT performance correlates with MRI contrast enhancement in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 1624–7.
- Filippi M, van den Heuvel MP, Fornito A, He Y, et al. Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1189–99.
- Bonavita S, Sacco R, Esposito S, d'Ambrosio A, et al. Default mode network changes in multiple sclerosis: a link between depression and cognitive impairment? *Eur J Neurol* 2017; 24: 27–36.
- Sbardella E, Upadhyay N, Tona F, Prosperini L, et al. Dentate nucleus connectivity in adult patients with multiple sclerosis: functional changes at rest and correlation with clinical features. *Mult Scler* 2016; pii: 1352458516657438 [Epub ahead of print].
- Fleischer V, Gröger A, Koirala N, Drobny A, et al. Increased structural white and grey

- matter network connectivity compensates for functional decline in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; pii: 1352458516651503 [Epub ahead of print].
55. Pravatà E, Zecca C, Sestieri C, Caulo M, et al. Hyperconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex following mental effort in multiple sclerosis patients with cognitive fatigue. *Mult Scler* 2016; 22: 1665–75.
56. Fauré A, Robinet E, Guye M, Rousseau C, et al. Depletion of brain functional connectivity enhancement leads to disability progression in multiple sclerosis: A longitudinal resting-state fMRI study. *Mult Scler* 2016; 22: 1695–708.
57. Colasanti A, Guo Q, Giannetti P, Wall MB, et al. Hippocampal Neuroinflammation, Functional Connectivity, and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis. *Biol Psychiatry* 2016; 80: 62–72.
58. Riccelli R, Passamonti L, Cerasa A, Nigro S, et al. Individual differences in depression are associated with abnormal function of the limbic system in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2016; 22: 1094–105.
59. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler* 2015; 21: 925–34.
60. Rocca MA, De Meo E, Filippi M. Functional MRI in investigating cognitive impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2016; 134 (Suppl 200): 39–46.
61. Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, Mackin GA, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1018–25.
62. Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, Warfield SK, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol* 2001; 58: 115–21.
63. Summers M, Fisniku L, Anderson V, Miller D, Cipolotti L, Ron M. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler* 2008; 14: 197–204.
64. Summers M, Swanton J, Fernando K, Dalton C, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 955–8.
65. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, et al. TuSCIMS Study Group. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler* 2010; 16: 1474–82.
66. Penny S, Khaleeli Z, Cipolotti L, Thompson A, Ron M. Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 545–52.
67. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain* 2012; 135 (Pt 10): 2952–61.
68. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 1157–61.
69. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology* 2013; 81: 1759–67.
70. Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, Kostic J, et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 78: 969–75.
71. Jones DT, Mateen FJ, Lucchinetti CF, Jack CR Jr, Welker KM. Default mode network disruption secondary to a lesion in the anterior thalamus. *Arch Neurol* 2011; 68: 242–7.
72. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 1122–7.
73. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, et al. Reading, writing, and reserve: Literacy activities are linked to hippocampal volume and memory in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 1621–5.
74. Berger T. Immunological processes related to cognitive impairment in MS. *Acta Neurol Scand* 2016; 134 (Suppl 200): 34–8.
75. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012; 18: 891–8.
76. Roy S, Benedict RH, Drake AS, Weinstock-Guttman B. Impact of Pharmacotherapy on Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2016; 30: 209–25.
77. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000; 48: 885–92.
78. Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RH, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol* 2013; 260: 1452–68.
79. Penner IK, Stemper B, Calabrese P, Freedman MS, et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1466–71.
80. Benedict RH, Walton MK. Evaluating cognitive outcome measures for MS clinical trials: what is a clinically meaningful change? *Mult Scler* 2012; 18: 1673–9.
81. Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH, Goodman AD, et al. Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Mult Scler* 2010; 16: 1385–92.
82. Achiron A, Givon U, Magalashvili D, Dolev M, et al. Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler* 2015; 21: 767–75.
83. Feinstein A, Banwell E, Pavisian B. What to make of cannabis and cognition in MS: In search of clarity amidst the haze. *Mult Scler* 2015; 21: 1755–60.
84. Hämläinen P, Rosti-Otjärvi E. Cognitive impairment in MS: rehabilitation approaches. *Acta Neurol Scand* 2016; 134 (Suppl 200): 8–13.
85. Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharack B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci* 2015; 354: 1–9.
86. Chiaravalloti ND, Moore NB, Niekshur OM, DeLuca J. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology* 2013; 81: 2066–72.
87. Mäntynen A, Rosti-Otjärvi E, Koivisto K, Liija A, et al. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. *Mult Scler* 2014; 20: 99–107.
88. Rocca MA, De Meo E, Filippi M. Functional MRI in investigating cognitive impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2016; 134 (Suppl 200): 39–46.
89. Parisi L, Rocca MA, Mattioli F, Copetti M, et al. Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 686–94.
90. Cruz-Gómez AJ, Ventura-Campos N, Belenguer A, Ávila C, Forn C. The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. *Mult Scler* 2014; 20: 338–48.
91. Metz I, Beißbarth T, Ellenberger D, Pache F, et al. Serum peptide reactivities may distinguish neuromyelitis optica subgroups and multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e204.
92. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 149–64.
93. Melamed E, Levy M, Waters PJ, Sato DK, et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e134.
94. Hertwig L, Pache F, Romero-Suarez S, Stürner KH, et al. Distinct functionality of neutrophils in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2016; 22: 160–73.
95. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, et al. GJCFC-ICC&BR. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler* 2015; 21: 678–88.
96. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, et al. Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015; 84: 1165–73.
97. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, et al. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014; 261: 1–16.
98. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e225.
99. Majed M, Fryer JP, McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e231.
100. Steinman L, Bar-Or A, Behne JM, Benitez-Ribas D, et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica: Part I. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e276.
101. Bar-Or A, Steinman L, Behne JM, Benitez-Ribas D, et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica: Part II. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e277.
102. Daneman R. Finding NMO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 4: e313.
103. Takeshita Y, Obermeier B, Coteleur AC, Spampinato SF, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 4: e311.
104. Sinnecker T, Schumacher S, Mueller K, Pache F, et al. MRI phase changes in multiple sclerosis vs neuromyelitis optica lesions at 7T. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e259.
105. Finke C, Heine J, Pache F, Lacheta A, et al. Normal volumes and microstructural integrity of deep gray matter structures in AQP4+ NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e229.
106. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, et al. Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *PLoS One* 2013; 8: e66151.
107. Chavarro VS, Mealy MA, Simpson A, Lacheta A, et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e286.
108. Chanson JB, Zéphir H, Collongues N, Outterlyck O, et al. Evaluation of health-related quality of life, fatigue and depression in neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2011; 18: 836–41.
109. Zhao S, Mutch K, Elson L, Nurmikko T, Jacob A. Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life. *Mult Scler* 2014; 20: 1658–61.
110. Song Y, Pan L, Fu Y, Sun N, et al. Sleep abnormality in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e94.
111. Meng H, Xu J, Pan C, Cheng J, et al. Cognitive dysfunction in adult patients with neuromyelitis optica: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2016; [Epub ahead of print].
112. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisov N, et al. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 279.
113. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisov N, et al. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 280.
114. Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, et al. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 282.
115. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, et al. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 281.
116. Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e257.
117. Kim SM, Woodhall MR, Kim JS, Kim SJ, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e163.
118. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, et al. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e131.
119. Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, Reindl M, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e89.
120. Morris KA, Waters P, Woodhall MR, Kuker W, et al. A 41-year-old woman with acute weakness and encephalopathy associated with MOG antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e88.
121. Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e62.
122. Reindl M, Rostasy K. MOG antibody-associated diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e60.
123. Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, Sastre-Garriga J, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 46.
124. Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I, Böhn B, et al. Retinal pathology in Susac syn-

drome detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Neurology* 2015; 85: 610–8.

125. Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Costello F, Fielden M, et al. Retinal Lesion Evolution in Susac Syndrome. *Retina* 2016; 36: 366–74.

126. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 307–16.

127. Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB, Jarius S, et al. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1592–9.

128. Brandt AU, Zimmermann H, Kaufhold F, Promesberger J, et al. Patterns of retinal damage facilitate differential diagnosis between Susac syndrome and MS. *PLoS One* 2012; 7: e38741.

129. Dörr J, Radbruch H, Bock M, Wuerfel J, et al. Encephalopathy, visual disturbance and hearing loss-recognizing the symptoms of Susac syndrome. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 683–8.

130. Dörr J, Jarius S, Wildemann B, Ringelstein EB, et al. [Susac syndrome: an interdisciplinary challenge]. *Nervenarzt* 2011; 82: 1250–63.

131. Zhovtis Ryerson L, Kister I, Snuderl M, Magro C, Bielekova B. Incomplete Susac syndrome exacerbated after natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e151.

132. Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, Gross CC, et al.; for the European Susac Consortium (EuSaC). Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1287–95.

Prof. Dr. med. Friedemann Paul

Friedemann Paul ist Professor für klinische Neuroimmunologie im Klinischen Forschungszentrum des Exzellenzclusters NeuroCure und Leiter der Hochschulambulanz für Neuroimmunologie im Experimental and Clinical Research Center der Charité Universitätsmedizin Berlin und des Max-Debrück-Centrums für Molekulare Medizin in Berlin. Forschungsschwerpunkte sind die Differenzialdiagnose autoimmuner Erkrankungen des ZNS vor allem mittels bildgebender Verfahren, die Assoziation bildgebend nachgewiesener ZNS-Schädigung mit klinischen und kognitiven Symptomen und neuroprotektive und regenerative Therapieansätze bei Multipler Sklerose.



Fachkurzinformation zur Titelflappe

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 (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). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 11/2016 **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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: GILENYA 0,5 mg Hartkapseln QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **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 Gadolinum anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. **Gegenanzeigen:** Bestehendes Immundefizienzsyndrom. Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind). Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose). Bestehende aktive maligne Erkrankungen. Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC Code: L04AA27 **INHABER DER ZULASSUNG** Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** Version: 11/2015

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 2

Perscleran 20 mg/ml-Injektionslösung in einer Fertigspritze. 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. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Glatirameracetat ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS). Glatirameracetat ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Glatirameracetat ist kontraindiziert bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Schwangeren. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03AX13. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 4 und 30 Fertigspritzen.

Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

update: 06.2016

Therapie der Vena-Galen-Malformation

A. Hosmann¹, A. Gruber^{1, 2}

Kurzfassung: Die Vena-Galen-Malformation (VGM) ist eine seltene kongenitale zerebrovaskuläre Erkrankung, welche sich durch einen arterio-venösen Shunt mit massiver venöser Ektasie im Bereich der Vena Galeni auszeichnet. Die Säuglinge bzw. Kleinkinder entwickeln dabei meist eine ausgeprägte kardiorespiratorische Insuffizienz aufgrund des hohen Shuntvolumens oder einen Hydrozephalus auf Basis der zerebralen venösen Hypertension.

Die VGM erlebte in den letzten Jahrzehnten einen Paradigmenwechsel in der Behandlungsstrategie. Während bis in die 1980er Jahre versucht wurde, die VGM offen chirurgisch zu verschließen, ist heutzutage primär die rein endovaskuläre Embolisation indiziert. Bei hämodynamisch stabilen Patienten stellt die Gamma-Knife-Behandlung

eine Second-line-Therapieoption dar. Wir berichten über unsere Erfahrungen mit Diagnose und Therapie dieser seltenen Erkrankungen mit besonderem Augenmerk auf die endovaskuläre Therapie.

Schlüsselwörter: Vena-Galen-Malformation, endovaskulär, Embolisation, Gamma-Knife

Abstract: Therapy of Vein of Galen Malformation. The Vein of Galen Malformation (VGM) is a rare congenital arterio-venous fistula, consisting of a massive venous dilatation at the area of the Vein of Galen. Whereas infants present with severe high output cardiac failure and cardio-pulmonary instability, children mostly dem-

onstrate signs of increased intracranial pressure due to venous hypertension.

Advances in medical management and endovascular techniques led to an entirely change in therapeutic strategies within the last decades. Initially, it was attempted to treat the lesion by microsurgical clipping of the arterial feeders. Today, trans-arterial embolization is the therapy of choice. Gamma-knife radiosurgery can be considered as safe and effective second-line therapy in stable patients. We report and discuss our experience with diagnosis and treatment of this rare disease. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (1): 11–5.**

Keywords: Vein of Galen Malformation, endovascular, embolization, gamma-knife

■ Definition

Die Vena-Galen-Malformation (VGM) ist ein seltener kongenitaler arterio-venöser Shunt des choroidalen Gefäßsystems im Bereich der Vena Galeni. Die Bezeichnung „Vena Galeni (aneurysmatische) Malformation“ ist jedoch aus mehreren Gründen irreführend. Erstens ist die Vena Galeni in diesen Patienten nicht ausgebildet, sondern der arterio-venöse Shunt drainiert in deren embryonalen Vorläufer, die Vena prosencephalica mediana (Vena Markowski). Zweitens handelt es sich trotz der sakkulär anmutenden Gefäßdilatation viel mehr um eine Erweiterung der Vena prosencephalica mediana im Sinne einer venösen Ektasie als um ein arterielles Aneurysma. Zu guter Letzt entspricht die Läsion aufgrund des fehlenden Nidus eher einer arterio-venösen Fistel als einer Malformation, weswegen der Name „Vena prosencephalica mediana arterio-venöse Fistel“ nomenklatorisch besser geeignet wäre.

■ Klassifikation

Die VGM kann in primäre und sekundäre Formen eingeteilt werden [1]. Die primäre VGM ist ein direkter arterio-venöser Shunt zwischen Choroidalarterien und der Vena prosencephalica mediana (Abb. 1a–b). Bei der sekundären VGM handelt es sich um eine sekundäre Dilatation der echten Vena Galeni durch die Drainage einer vorgeschalteten arterio-venösen Malformation, auch Vena Galeni aneurysmatische Dilatation genannt (Abb. 1c). Da es sich bei der sekundären Form um eine eigene Krankheitsentität handelt, wird in diesem Beitrag nur die primäre VGM behandelt.

Nach Lasjaunias lassen sich die VGM anhand des arterio-venösen Shunts und ihrer Angioarchitektur in choroidale und murale Typen einteilen [2]. Beim muralen Typ münden meist

1 bis 2 kaliberstarke arterielle Feeder direkt in die Wand der Vena prosencephalica mediana (Abb. 1a). Beim choroidalen Typ handelt es sich um ein Netzwerk multipler Feeder aus den Choroidalarterien, Aa. thalamoperforantes und Aa. pericallosae, welche am vorderen Aspekt der Vena prosencephalica mediana konvergieren und von dort in diese drainieren (Abb. 1b).

■ Epidemiologie

Die VGM repräsentiert mit einer Inzidenz von 1:25000 nur 1 % aller intrazerebralen arterio-venösen Malformationen. Bei pädiatrischen Patienten zählt sie hingegen zu 30 % aller zerebrovaskulären Malformationen [1–5]. Eine geschlechtsspezifische oder geographische Verteilung konnte bis dato nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Der Krankheitsbeginn liegt beim choroidalen Typ in den ersten Lebenswochen bis -monaten, wohingegen Patienten mit muralen Typ meist erst im späteren Kleinkindesalter symptomatisch werden.

■ Klinische Manifestation

Das Leitsymptom bei Neugeborenen ist die Herzinsuffizienz. Der zerebrale arterio-venöse Shunt, welcher bis zu 80 % des Herzminutenvolumens einnehmen kann, führt in fast allen Säuglingen zu kardiorespiratorischen Symptomen. Diese reichen von einer asymptomatischen Kardiomegalie bis hin zur Herzinsuffizienz mit drohendem Multiorganversagen. Insbesondere Kinder mit choroidaler VGM entwickeln innerhalb der ersten Lebenstage eine Herzinsuffizienz [6].

Bei älteren Kindern steht die neurologische Symptomatik im Vordergrund der Erstmanifestation. Hierbei kommt es vor allem beim muralen Typ zu Liquorzirkulationsstörungen mit Makrozephalie und Hydrozephalus [2]. Dies kann aufgrund der direkten Kompression des mesencephalen Aquädukts durch die venöse Ektasie oder durch eine verminderte Liquorresorption im Rahmen des erhöhten venösen Drucks hervorgerufen werden.

Eingelangt am 13.01.2017, angenommen am 17.01.2017

Aus der ¹Univ.Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, ²Univ.Klinik für Neurochirurgie, Kepler Universitätsklinikum, Johannes Kepler Universität Linz

Korrespondenzadresse: Dr. Arthur Hosmann, Universitätsklinik für Neurochirurgie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: arthur.hosmann@meduniwien.ac.at

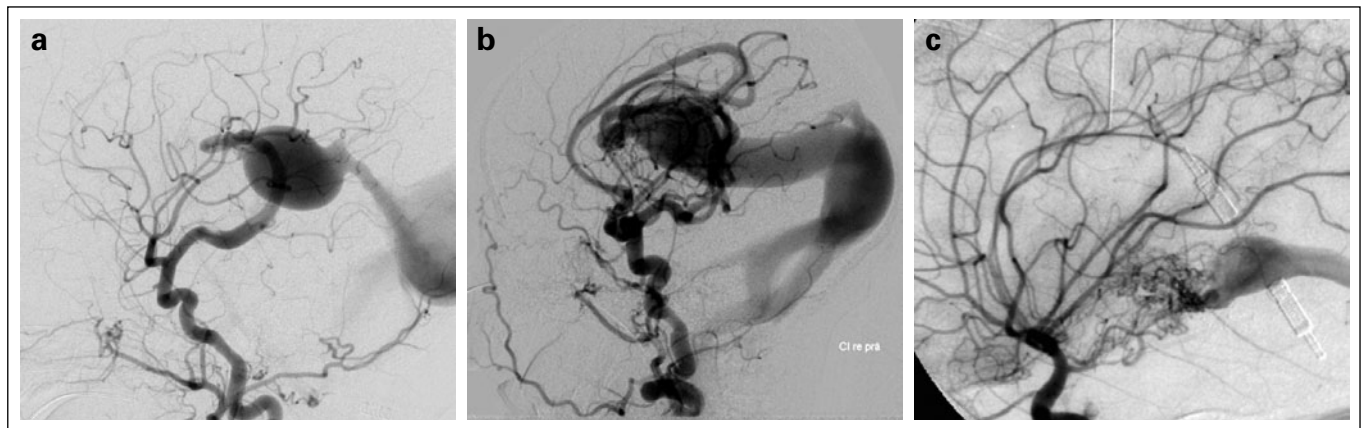


Abbildung 1: Klassifikation: Angiographien der A. carotis interna in lateraler Projektion. **1a** zeigt eine primäre VGM vom muralen Typ mit Einmündung eines großen Feeder (A. choroidea posterior) direkt in die Wand der venösen Ektasie. In **1b** kommt das charakteristische Bild einer choroidalen VGM mit multiplen Feedern aus den hinteren Choroidealarterien, Aa. perforantes sowie A. pericallosa zur Darstellung. Bei **1c** handelt es sich um eine sekundäre VGM mit sekundärer Erweiterung der Vena Galeni durch Drainage einer vorgeschalteten arterio-venösen Malformation.

Trotz des oft eindrucksvollen angiographischen Befundes mit einer massiven Erweiterung der drainierenden Vene kommt es nur sehr selten zu einem Blutungsgeschehen. Hierbei rupturiert jedoch niemals die venöse Ektasie, sondern die arterialisierten fragilen kortikalen Venen mit konsekutiver intraventrikulärer, subarachnoidaler oder intrazerebraler Blutung [4]. Diese Hämorrhagien finden sich häufiger beim muralen Typ und können auch als Folge der hämodynamischen Umstellung nach einer endovaskulären Intervention als Komplikation auftreten.

Die neurologische Symptomatik entsteht einerseits durch den vorherrschenden Hydrozephalus oder die zerebrale Blutung. Weiters kann es im Rahmen des Steal-Phänomens bei High-flow-Fisteln zu lokalen Ischämien bis hin zum Vollbild eines „melting brain“-Syndroms mit Atrophie und Kalzifikation großer Hirnareale kommen [2, 7].

■ Diagnostik

Die primäre Diagnostik stützt sich auf den Herz- und Kopf-ultraschall inklusive Dopplermessung. In akuten Fällen dient die CCT zum Ausschluss von Blutungen und Darstellung ischämischer Areale. Die MRT liefert nähere Informationen über die Konfiguration und die involvierten Hirnareale, wird jedoch hauptsächlich in der Pränataldiagnostik oder als Verlaufskontrolle angewendet.

Den Goldstandard stellt die digitale Subtraktionsangiographie dar. Aufgrund der Invasivität und der erschwerten Gefäßpunktion im Kleinkindesalter soll diese nie rein diagnostisch, sondern in der selben Sitzung auch therapeutisch zur Embolisation genutzt werden.

■ Therapie

Besonderes Augenmerk gilt dem prä-interventionellen Management und der intensivmedizinischen Betreuung der oft kardiorespiratorisch instabilen Säuglinge [6]. Erst nach hämodynamischer Stabilisierung können die Patienten einer weiteren kurativen Therapie zugeführt werden.

Bei einer vorherrschenden Liquorzirkulationsstörung darf auf keinen Fall primär eine Ventrikeldrainage angelegt werden,

da im Rahmen der Umstellung des venösen Flusses die Gefahr einer Blutung, Ischämie oder eines Anfallgeschehens besteht. Vielmehr gilt es die Ursache, d.h. die VGM, zu behandeln. Bereits nach Teilembolisation bildet sich der Hydrozephalus oft spontan zurück. Sollte der Hydrozephalus persistieren, kann eine Shuntanlage oder eine Ventrikulostomie im Verlauf indiziert sein [6].

Die Behandlung der VGM selbst erlebte in den letzten Jahrzehnten einen Paradigmenwechsel. Während bis in die 1980er Jahre versucht wurde, die VGM offen chirurgisch zu verschließen, ist heutzutage die endovaskuläre Embolisation die Therapie der Wahl [3, 6, 8–10].

Mikrochirurgische Therapie

Die ersten chirurgischen Behandlungen erreichten durch Ligatur, Koagulation oder Clipping großer zerebraler Arterien bzw. Feeder lediglich eine Drosselung des Blutflusses im Bereich des arterio-venösen Shunts [11–13]. Das Outcome in diesen Patienten konnte bei hoher perioperativer Morbidität und Mortalität nur minimal verbessert werden [14–16].

Endovaskuläre Therapie

Mit dem Aufkommen der endovaskulären Therapie und Verbesserung der Embolisationstechniken rückte die mikrochirurgische Behandlung seit den 1980er Jahren immer mehr in den Hintergrund. Dabei werden nach Punktion der Arteria oder Vena femoralis transarteriell/-venös unter Durchleuchtung selektiv die VGM-speisenden Feeder katheterisiert und mit Embolisationsmaterial verschlossen. Durch diese Behandlungsstrategie konnte die Mortalität von > 90 % auf 10 % gesenkt werden. Die endovaskuläre Therapie ist je nach Art und Anzahl der Eingriffe mit einer erhöhten Morbidität von bis zu 37 % behaftet [3].

Postoperative Komplikationen beinhalten Blutungen oder Ischämien. Diese entstehen einerseits durch direkte Gefäßverletzungen und Thromboembolien, andererseits durch die hämodynamische Umstellung nach Fistelverschluss. Diesbezüglich ist auch die Wahl des endovaskulären Zugangs entscheidend. Die meisten Zentren bevorzugen den transarteriellen Zugang und direkten Verschluss der arteriellen Feeder [2, 5, 17–19] (Abb. 2). Diese Vorgangsweise hat die höchste Verschluss- und niedrigste Komplikationsrate. Die transvenöse

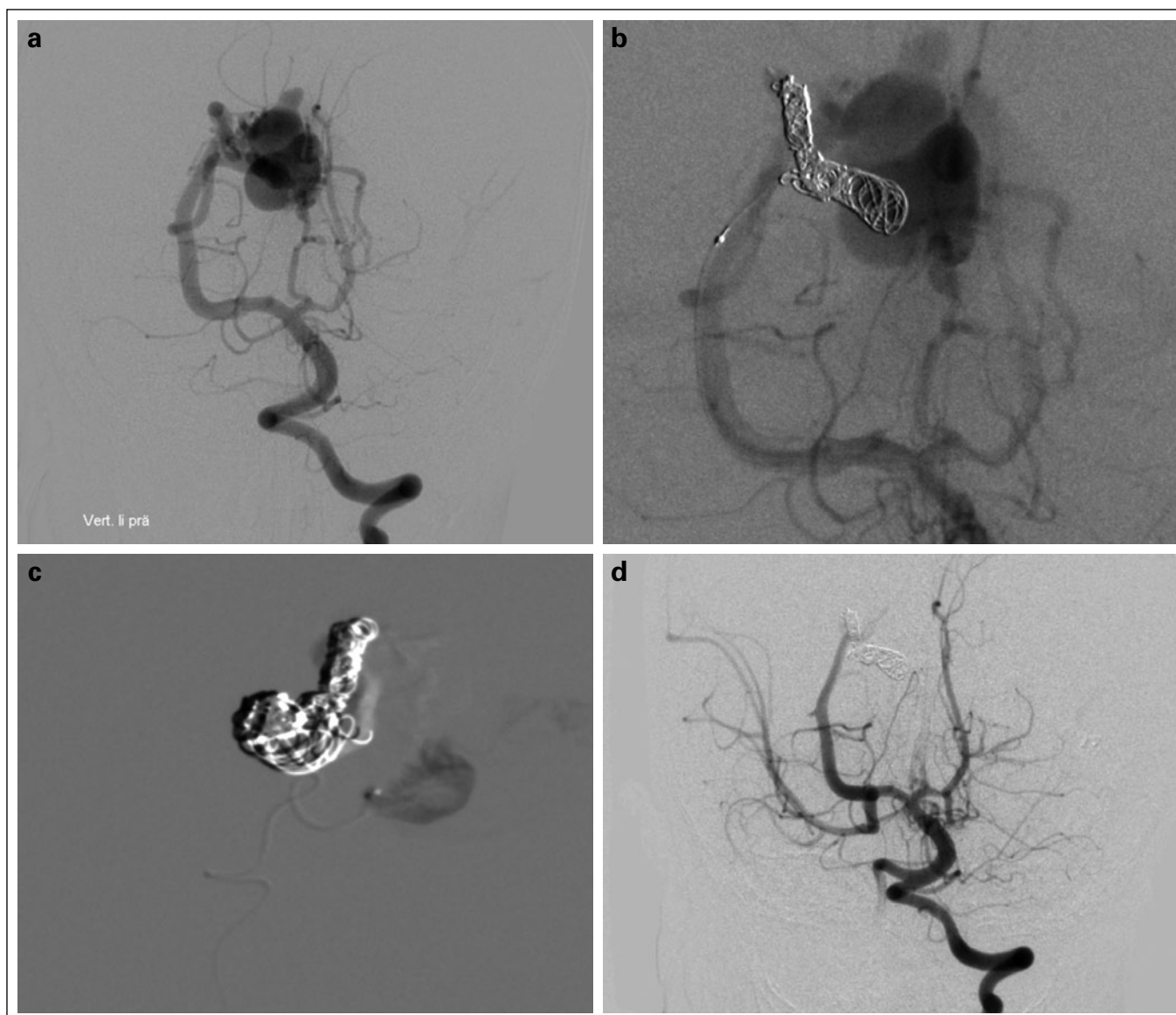


Abbildung 2: Embolisierungstechniken: Die Angiographie zeigt eine murale VGM mit prominenten Feedern aus den Aa. choroidea posteriores und einer transmesenzephalen A. perforans (**2a**). Nach Reduktion des arteriovenösen High-flow-Shuntvolumens durch Embolisierung des Haupt-Feeders mittels Coils (**2b**) wurden die restlichen zwei Feeder komplett mittels Histoacryl embolisiert (**2c**). Die Abschluss-Angiographie (**2d**) zeigt eine Totalembolisierung der VGM. Durch die Beendigung des Steal-Phänomens kommt es zu einer Blutflussumkehr in der rechten A. communicans posterior mit Füllung der rechten A. cerebri media über die hintere Zirkulation.

Embolisation der venösen Ektasie ist hingegen mit einer erhöhten Inzidenz an Thrombosen, Gefäßperforation, Blutung, Infarkten, sowie Hämolyse und disseminierter intravasaler Koagulopathie verbunden [7, 18–20].

Aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität ist die transvenöse Behandlung jenen VGM vorbehalten, in denen die transarterielle Embolisierung nicht durchführbar ist. Dies wäre der Fall in High-flow-Fisteln, in welchen aufgrund des erhöhten Blutflusses und der Gefahr der Materialverschleppung kein Embolisat abgesetzt werden kann. Hier wird zuerst der Blutfluss durch eine transvenöse Embolisierung gedrosselt und anschließend die Feeder transarteriell embolisiert. Im akuten Setting bei kardialer Dekompensation kann eine transvenöse Embolisierung eine kurzfristige Symptomkontrolle erzielen. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass die transvenöse Behandlung einen nahezu Totalverschluss der venösen Ektasie benötigt, um die selben Resultate zu erzielen wie bei der transarteriellen Intervention, wo die Embolisierung von 2–3 großen Feedern bereits eine deutliche Symptomminderung bewirkt [21].

Ein weiterer Therapieansatz ist die kombinierte transarterielle/transvenöse Embolisierung, auch als „kissing microcatheter technique“ bezeichnet. Die retrograde Katheterisierung der Feeder über den venösen Weg mit transvenöser endoarterieller Embolisierung zeigt in einzelnen Zentren vielversprechende Ergebnisse [22]. Hierbei darf jedoch nicht die erhöhte Komplikationsrate durch die venöse Manipulation außer Acht gelassen werden.

Als Embolisationsmaterial werden entweder Coils oder Histoacryl bzw. Onyx verwendet (Abb. 2b–c). Coils kommen zum Verschluss oder Flussreduktion in großen High-flow-Feedern und im venösen Pouch zur Anwendung. Der Vorteil von Coils ist die exakte Positionierung sowie die Möglichkeit des Zurückholens, sollte es während der Applikation zu einer Dislokation der Coils kommen. Histoacryl/Onyx wird hauptsächlich in kleineren Feedern oder zur kompletten Embolisierung von nur teils gecoilten Arterien angewendet. Aufgrund der geringeren Rate an Reperfusion der Feeder ist Histoacryl das Material der Wahl [5].

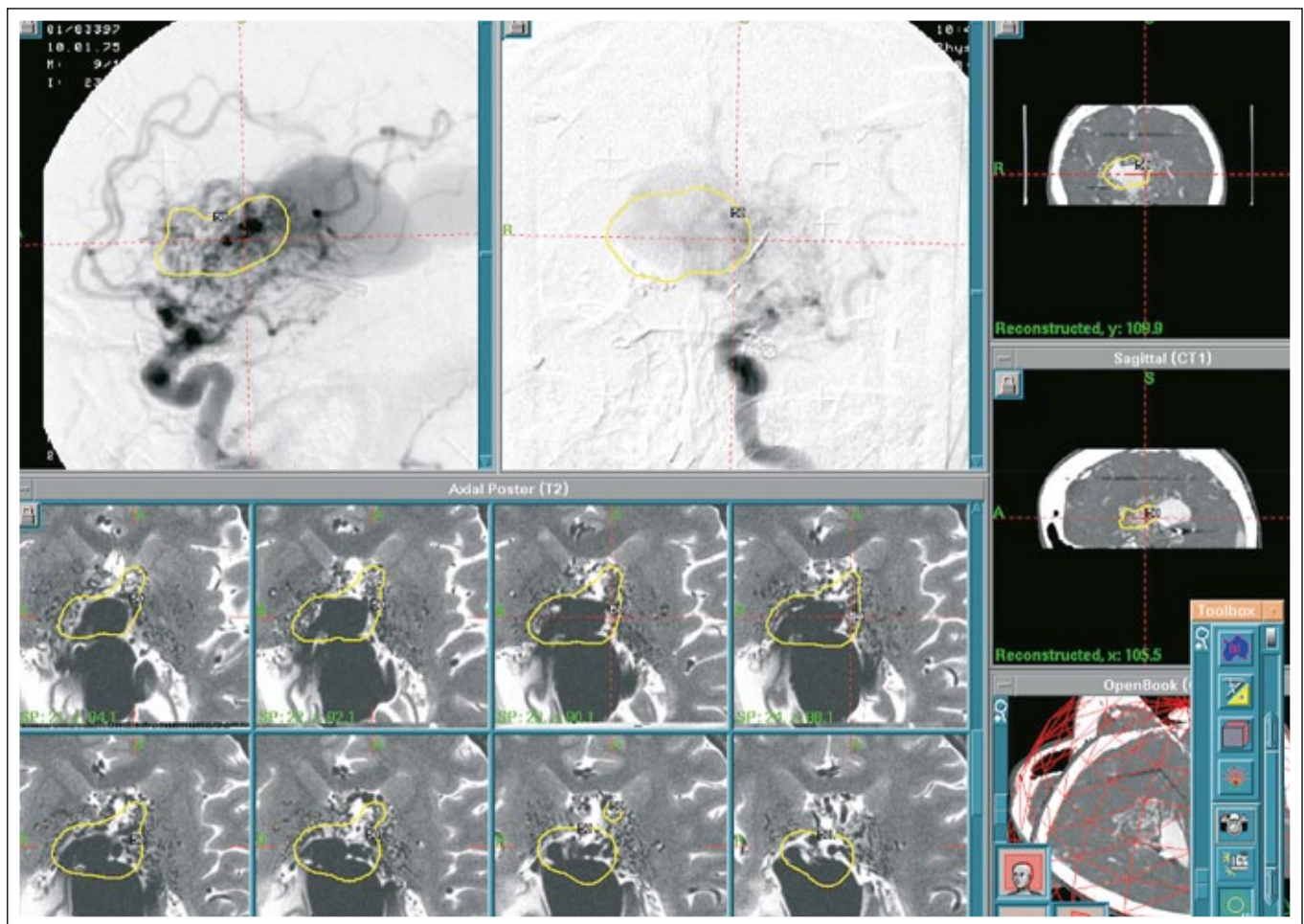


Abbildung 3: Gamma-Knife-Behandlung: Zur bestmöglichen Darstellung der zuführenden Feeder werden stereotaktische Angiographie-, MRT- und CCT-Bilder angefertigt. Dies ermöglicht eine gezielte Bestrahlung mit konsekutiver Endothelzellproliferation und Gefäßverschluss nach Monaten bis Jahren (Bildmaterial dankend zur Verfügung gestellt von Dr. Gatterbauer, Univ.-Klinik für Neurochirurgie, AKH Wien)

Oft ist es nicht möglich, die VGM mit einer Embolisation komplett zu verschließen. Während der murale Typ meist nur 1–2 Interventionen bedarf, benötigt der choroidale Typ multiple Eingriffe, um einen akzeptablen (Teil-) Verschluss zu erzielen. Die Anzahl der Eingriffe und die Entscheidung zur Reintervention richten sich nach der klinischen Symptomatik. Eine Totalembolisation der VGM ist nur in 57 % aller Fälle möglich [3], wobei beim muralen Typ die VGM in > 90 % komplett embolisiert werden kann. Das primäre Ziel der Behandlung ist jedoch nicht zwingend eine Wiederherstellung der physiologischen Gefäßverhältnisse, sondern vielmehr die Reduktion des Shuntvolumens, um eine normale kardiale und neurologische Entwicklung zu ermöglichen [7]. Eine Shuntreduktion von 30–50 % hat bereits signifikante systemische Effekte und ermöglicht eine kardiorespiratorische Stabilisierung des Patienten [5]. Ein kompletter Verschluss der VGM in einer Sitzung ist sogar mit der höchsten Inzidenz an Komplikationen wie Ischämie oder Blutung beschrieben [3]. Generell muss dem behandelten Arzt klar sein, dass alleine aufgrund der Konfiguration des choroidalen Typs dieser mit einer niedrigeren Verschlussrate und somit auch schlechterem Outcome als der murale Typ vergesellschaftet ist [23].

Wie bereits anfangs erwähnt konnte die Mortalität mit der Einführung der endovaskulären Therapie von > 90 % [15] auf 10–15 % reduziert werden [5, 8]. Dabei kann ein gutes neu-

rologisches Outcome ohne grobe Defizite bei 50–70 % der Fälle erreicht werden [3, 6, 23]. Neben der choroidalen Konfiguration ist vor allem das Alter bei Erstmanifestation ein entscheidendes Outcome-Kriterium [3]. Insbesondere Säuglinge in den ersten Lebensmonaten haben das schlechteste Outcome aufgrund der bereit prä-interventionellen kardiorespiratorischen Instabilität und der erhöhten Morbidität durch den Eingriff selbst [6]. Als optimales Zeitfenster für die Behandlung von Säuglingen wird ein Zeitraum zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat angegeben [2, 6, 7]. Während eine frühere Intervention mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergeht, besteht bei zu langem Zuwarten die Gefahr der progredienten neurologischen Schädigung des reifenden Gehirns. Bezüglich der Therapieentscheidung wurde von Lasjaunias et al. der „Bicêtre neonatal evaluation score“ (0–21 Punkte) entwickelt. Mit diesem kann anhand der Organfunktionen (Herz, Gehirn, Lunge, Leber, Niere) evaluiert werden, ob bis zum 5. Lebensmonat zugewartet werden kann, eine sofortige Intervention notwendig ist oder keine Therapie mehr indiziert ist [6]. Mortazavi et al. entwickelten einen vereinfachten Score (0–3 Punkte), welcher anhand von Alter, Herzinsuffizienz und der beteiligten Feeder eine Therapieentscheidung abgibt [5].

Radiochirurgie

Die Behandlung von VGM mittels Gamma-Knife zählt zu den jüngsten Therapieoptionen (Abb. 3). Durch gezielte Bestrah-

lung der Feeder kommt es zu einer Endothelzellproliferation mit konsekutivem Gefäßverschluss. Dieser Prozess findet mit einer Verzögerung von mehreren Monaten bis Jahren statt. In dieser Latenzzeit ist das reifende Gehirn durchgehend der pathologischen Hämodynamik ausgesetzt, weswegen diese Therapie nur bei stabilen Patienten indiziert ist. In Fällen mit multiplen frustrierten endovaskulären Teilembolisationen stellt das Gamma-Knife beim hämodynamisch stabilen Patienten eine effektive Komplementärbehandlung dar [5, 24, 25]. Im Sinne eines multimodalen Therapieansatzes kann daher die Radiochirurgie als Second- oder Third-line-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Schlussfolgerung

Bei Säuglingen oder Kleinkindern mit Herzinsuffizienz unklarer Genese muss auch an die seltene kongenitale VGM als Differentialdiagnose gedacht werden. Die erfolgreiche Behandlung bedarf einer optimalen prä-interventionellen kardiorespiratorischen Stabilisierung der oft schwerkranken Kleinkinder. Die Therapie der Wahl ist heutzutage die transarterielle Embolisation. Hierbei ist das primäre Ziel nicht die Totalembolisation, sondern die Stabilisierung der Patienten durch Reduktion des arterio-venösen Shuntvolumens. Während beim muralen Typ aufgrund der geringeren Anzahl an Feeder meist ein kompletter Verschluss der VGM gelingt, ist dies beim choroidalen Typ nur sehr selten möglich. Die höhere Verschlussrate, die geringer ausgeprägte Herzinsuffizienz und das höhere Patientenalter erklärt das bessere neurologische Outcome bei Patienten mit muralem Typ im Vergleich zum choroidalen Typ. Bei unzureichendem Behandlungserfolg, jedoch hämodynamisch stabilen Patienten kann die Gamma-Knife-Therapie als weitere Option herangezogen werden. Die offen-chirurgische Versorgung ist heutzutage aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität obsolet.

Relevanz für die Praxis

Bei Herzinsuffizienz unklarer Genese im Neugeborenenalter ist auch an die VGM zu denken.

Die transarterielle Embolisation ist die Therapie der Wahl. Das optimale Behandlungszeitfenster liegt zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat.

Bei Liquorzirkulationsstörungen soll die Shunt-Anlage erst nach Embolisation der VGM erfolgen.

Beim muralen Typ kann eine höhere Verschlussrate und ein besseres Outcome als beim choroidalen Typ erzielt werden.

Dr. Arthur Hosmann

Promotion an der Medizinischen Universität Wien 2013, Auslandsstudium an der Charité Berlin und Chulalongkorn University Bangkok. Laufendes PhD-Studium im Bereich „Neuroscience“ an der Medizinischen Universität Wien. Derzeit Facharztausbildung an der Univ.-Klinik für Neurochirurgie, AKH Wien.



Anerkennung

Embolisationen durchgeführt von:

Univ.-Prof. Dr. Bernd Richling

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Bavinzski

Univ.-Prof. Dr. Andreas Gruber

Gamma-Knife durchgeführt von:

Ass.-Prof. Dr. Klaus Kitz

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Yasargil M. Microsurgery IIIB. Thieme, New York, 1988; 323–57.
- Berenstein. Arteriovenous Fistulas of the Brain, in Surgical Neuroangiography. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1992; 273–308.
- Yan J et al. Outcome and complications of endovascular embolization for vein of Galen malformations: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg 2015; 123: 872–90.
- Lasjaunias PL et al. Aneurysmal malformations of the vein of Galen. Follow-up of 120 children treated between 1984 and 1994. Interv Neuroradiol 1996; 2: 15–26.
- Mortazavi MM et al. Vein of Galen aneurysmal malformations: critical analysis of the literature with proposal of a new classification system. J Neurosurg Pediatr 2013; 12: 293–306.
- Lasjaunias PL et al. The management of vein of Galen aneurysmal malformations. Neurosurgery 2006; 59 (5 Suppl 3): S184–94; discussion S3–13.
- Alvarez H et al. Vein of Galen aneurysmal malformations. Neuroimaging Clin N Am 2007; 17: 189–206.
- Khullar D, Andeejani AM, Bulsara KR. Evolution of treatment options for vein of Galen malformations. J Neurosurg Pediatr 2010; 6: 444–51.
- Gupta AK et al. Evaluation, management, and long-term follow up of vein of Galen malformations. J Neurosurg 2006; 105: 26–33.
- Hoang S et al. Vein of Galen malformation. Neurosurg Focus 2009; 27: E8.
- Hernesniemi J. Arteriovenous malformations of the vein of Galen: report of three microsurgically treated cases. Surg Neurol 1991; 36: 465–9.
- Yasargil MG et al. Arteriovenous malformations of vein of Galen: microsurgical treatment. Surg Neurol 1976; 3: 195–200.
- Pendl G. Pineal and Midbrain Lesions. Springer-Verlag Wien-New York, 1985; 204–7.
- Hoffman HJ et al. Aneurysms of the vein of Galen. Experience at The Hospital for Sick Children, Toronto. J Neurosurg 1982; 57: 316–22.
- Johnston IH et al. Vein of Galen malformation: diagnosis and management. Neurosurgery 1987; 20: 747–58.
- Ciricillo SF et al. Interventional neuroradiological management of vein of Galen malformations in the neonate. Neurosurgery 1990; 27: 22–7; discussion 27–8.
- Mitchell PJ et al. Endovascular management of vein of Galen aneurysmal malformations presenting in the neonatal period. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22: 1403–9.
- Nakano S et al. Limitations and technical considerations of endovascular treatment in neonates with high-flow arteriovenous shunts presenting with congestive heart failure: report of two cases. Childs Nerv Syst 2006; 22: 13–7.
- Lylyk P et al. Therapeutic alternatives for vein of Galen vascular malformations. J Neurosurg 1993; 78: 438–45.
- Charafeddine L, Numaguchi Y, Sinkin RA. Disseminated coagulopathy associated with transthoracic embolization of vein of Galen aneurysm in a neonate. J Perinatol 1999; 19: 61–3.
- terBrugge KG. Vein of Galen management in neonatal period. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22: 1236–7.
- Meila D et al. Vein of Galen aneurysmal malformation: combined transvenous and transarterial method using a „kissing microcatheter technique“. Neuroradiology 2012; 54: 51–9.
- Fullerton HJ et al. Neurodevelopmental outcome after endovascular treatment of vein of Galen malformations. Neurology 2003; 61: 1386–90.
- Triffo WJ et al. Definitive treatment of vein of Galen aneurysmal malformation with stereotactic radiosurgery. J Neurosurg 2014; 120: 120–5.
- Payne BR et al. Gamma surgery for vein of Galen malformations. J Neurosurg 2000; 93: 229–36.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas Gruber

Promotion an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien 1992, Additivfacharzt für Intensivmedizin und Notarzt, Habilitation 2001, Gastprofessor an den Universitäten Oxford und Helsinki, bis 2016 geschäftsführender 1. Oberarzt der Univ.-Klinik für Neurochirurgie, AKH Wien. Derzeit Vorstand der Univ.-Klinik für Neurochirurgie am Kepler-Universitätsklinikum der Johannes-Kepler-Universität Linz.



Online-/Internet-Programme zur Psychotherapie bei Depression – eine Zwischenbilanz

G. Laux^{1, 2}

Kurzfassung: Angesichts der Lücke zwischen psychotherapeutischem Versorgungsbedarf und verfügbaren Ressourcen und Kapazitäten gewinnen innovative internetbasierte psychologische Therapieprogramme bei Depressionen zunehmend an Bedeutung. Das Internet kann hierbei als Informationsmedium für Selbsthilfeprogramme und/oder als Kommunikationsmedium für den Austausch zwischen Therapeut und Patient – synchron in Echtzeit oder zeitversetzt asynchron – fungieren. Die Programme basieren zumeist auf den therapeutisch etablierten Prinzipien der kognitiven Verhaltenstherapie, sie variieren vor allem im Grad der Individualisierung, der medialen Gestaltung der Intervention und der Einbindung von Therapeut oder geschultem Personal.

Zur Wirksamkeit liegen inzwischen zahlreiche Studien und Meta-Analysen vor. Interventionen, die internetbasierte Elemente und strukturierte persönliche Kontakte kombinieren, können Effekte erzielen, die konventioneller Face-to-Face-Therapie gleichwertig sind, wobei nicht immer klar ist, ob die Wirksamkeit den jeweiligen Programmen oder der persönlichen Unterstützung zu attribuieren ist.

Bei einigen Programmen liegen auch replizierte Wirksamkeitsnachweise ohne persönliche Betreuung vor. Die Daten zum in Deutschland am meisten verbreiteten Programm deprexis24® werden vorgestellt. Vor- und Nachteile internetbasierter Therapien werden ebenso wie Datenschutzprobleme erörtert. Forschungsbedarf besteht vor allem hinsichtlich der Routineversorgung mit definierten klinischen Patientengruppen und bezüglich der Bedeutung der Therapeutenvariablen.

Schlüsselwörter: Internet-Psychotherapie, Depressionstherapie, deprexis24®

Abstract: Online-/Internet-based psychological therapies for depression – a summarizing report. In the face of the gap between demand of psychotherapy and limited availability internet-based psychological treatments for depression play an increasingly important role in Germany and Austria. Online-/Internet-based treatments can be divided in self-help programs for psychoeducation/ information and internet-based treatments with therapist support (guided

in different way (e-Mail, chat, real-time). Internet-based cognitive behaviour therapy (iCBT) has emerged the leading program varying in the degree of individual tailoring, therapist involvement and the use of different media.

Efficacy of iCBT for depression has been demonstrated in several randomized controlled trials and meta-analyses. In structured internet-based treatments with therapist support effect sizes are comparable to those obtained in face-to-face-psychotherapy, some programs show replicated efficacy without personal contact of therapists. Data of the most used program deprexis24® in Germany compared with others are presented. Advantages and disadvantages of internet-based therapies as well as problems of data protection are discussed. Further research is needed regarding iCBT use in clinically defined patients, routine psychiatric care and health care settings as well as how therapist factors may influence outcome. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (1): 16–24.**

Keywords: Depression, Internet, Cognitive behaviour therapy

■ Einleitung

Depressionen zählen mit 12-Monats-Prävalenzraten von ca. 6–8 % zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Sie sind für Betroffene und deren Angehörige mit erheblichem Leidensdruck verbunden und aufgrund der weiten Verbreitung, dem vielfach jungen Erkrankungsalter, der Tendenz zur Chronifizierung und der Komorbidität mit somatischen Erkrankungen von hoher sozio-ökonomischer Relevanz [1, 2].

Die Nationale Versorgungsleitlinie Depression (NVL) misst psycho- und pharmakotherapeutischen Interventionen einen gleichberechtigten Stellenwert bei und empfiehlt, in Abhängigkeit des Schweregrads der Depression und unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz, einen alternativen oder kombinierten Einsatz [3]. Die NVL beschreibt allerdings hinsichtlich der ambulanten psychotherapeutischen Versorgungssituation einen Idealstandard, der sich in der Versorgungsrealität derzeit leider nur unzureichend widerspiegelt [4]. Des Weiteren zeigte sich, dass die dort vorgegebenen Leitlinien bei drei von vier Patienten keine Anwendung finden.

Die „Unmet Needs“ in der Depressionsbehandlung sind vielfältig und umfassen – abhängig von den jeweiligen Interessensgruppen – verschiedene Faktoren, die vom Fehlen einer

Behandlung für viele Patienten über die Forderung nach besseren Diagnosekriterien und neuen Behandlungszielen bis hin zu patientenrelevanten Endpunkten reichen [5]. Allgemeiner Konsens besteht darin, dass vor allem die psychotherapeutische Versorgungssituation Optimierungsbedarf aufweist. Aktuellen Reviews zufolge erhält weniger als die Hälfte der von psychischen Erkrankungen Betroffenen eine adäquate Behandlung. Wesentlich geringer ist der Anteil bei Jugendlichen, Älteren, Patienten mit geringem sozioökonomischem Status oder solchen, die einer ethnischen Minderheit angehören [2].

Als mögliche Gründe für diese Versorgungsdefizite werden unter anderem eine unzureichende Versorgungsdichte mit Psychotherapeuten, regionale Ungleichverteilungen, insbesondere ein ausgeprägtes Stadt-Land-Gefälle, lange Wartezeiten auf einen Therapieplatz, aber auch individuelle und soziale Behandlungsbarrieren wie Stigmatisierungsängste der Betroffenen oder mangelnde Motivation diskutiert [4].

Evidenz-basierte Therapieverfahren für depressive Störungen

Psycho- und Pharmakotherapie sind in der Depressionsbehandlung nachgewiesen und gleichermaßen wirksam [6]. Der kombinierte Einsatz beider Verfahren kann zudem additive und langanhaltende Effekte erzielen [7].

Die Wirksamkeit antidepressiver Pharmakotherapie auf die akute Symptomatik ist durch eine Vielzahl von RCTs und Metaanalysen belegt. Als Kriterium wurden hierbei zumeist die Responderaten (mindestens 50 %ige Symptomreduktion anhand einer validierten Skala) herangezogen, die unter Antidepressiva bei etwa 50–70 % liegen und unter Placebo bei etwa 25–35 % [3, 8, 9].

Eingelangt am 23.11.2015, nach Review angenommen am 02.03.2016, Pre-Publishing Online am 08.08.2016

Aus dem ¹Institut für Psychologische Medizin (IPM), Soyen, und ²Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Gerd Laux, Institut für Psychologische Medizin (IPM), D-83564 Soyen, Nussbaumstraße 9, E-mail: ipm@ipm-laux.de

Betrachtet man die Evidenzlage spezifischer psychotherapeutischer Verfahren, ist die kognitive Verhaltenstherapie als eine der am besten evaluierten Behandlungsansätze einzustufen: Eine Vielzahl an RCTs und qualitätsgeprüften Metaanalysen belegt ihre Wirksamkeit in der Akutbehandlung von Depressionen. Wirksamkeitsnachweise in Form von RCTs und Metaanalysen liegen zudem für die psychodynamische Kurzzeittherapie und die interpersonelle Psychotherapie vor [3, 6].

■ Online-/Internet-Psychotherapieprogramme: Begriffe – Definitionen

Prinzipiell können digitale Medien den „Datenaustausch“ zwischen Arzt und Patient verbessern. Jedoch können nicht qualitätsgesicherte, ungefilterte Informationen über Krankheiten und ihre Behandlung im Internet die Arbeit von Ärzten erschweren (aktuelle Umfrage von Springer Medizin bei 491 Ärzten zum Thema „Der mündige Patient im Zeitalter des Internet“ [neues Phänomen „Cyberchondrie“]).

Für internetbasierte psychologische Interventionen werden verschiedene Termini verwendet, die sehr unterschiedliche Formen internetbasierter Interventionen beinhalten: „Internet-Psychotherapie, Online-Psychotherapie, E-Mail/Chat-Therapie, Cybertherapie“ u.a. Vor allem ist zu unterscheiden, ob das Internet als Informationsmedium genutzt wird, so dass therapeutische Techniken ohne persönliche Unterstützung vom Online-Programm „automatisiert“ im Sinne von Selbsthilfe dem Nutzer nahegebracht bzw. vermittelt werden oder ob es als Kommunikationsmedium zwischen Therapeut und Patient im Sinne einer „Psychotherapie auf Distanz“ genutzt wird [10]. Eine weitere Möglichkeit der Intervention ist die sog. gemischte Behandlung, wobei hier unterschiedliche Ausmaße der Vermischung möglich sind, von „minimally guided“ bis hin zu „intensively supported“ oder sogar „blended treatment“, bei der traditionelle persönliche Behandlungselemente (Face-to-Face – F2F) mit internetbasierten psychologischen Interventionen kombiniert und zum Teil eng miteinander verwoben werden. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass auch „Offline“-Elemente, wie z. B. persönliche diagnostische oder therapeutische Sitzungen, telefonische Gespräche oder die Nutzung von Büchern oder CDs, die „Online“-Intervention ergänzen können. Gerade bei der Interpretation der Studienergebnisse sind diese Differenzierungen wichtig, denn es macht einen grundlegenden Unterschied, ob eine Online-Intervention von speziell geschultem Personal intensiv begleitet und unterstützt wird (ggf. auch von zusätzlichen Elementen) oder ob eine Online-Intervention auch in „reiner Form“, ohne stützende Elemente, zur Symptomlinderung beitragen kann. Die Abbildung 1 gibt hierzu eine Übersicht.

■ Verbreitung, Indikationen, Wirksamkeit, Methodik

Online-/Internet-Psychotherapieprogramme stellen eine innovative und öko-

nomische Ergänzung zum konventionellen therapeutischen Setting dar. Ihre Einbindung in das ärztlich-psychotherapeutische Gesamtbehandlungskonzept kann dazu beitragen, die Lücke zwischen identifiziertem psychotherapeutischen Versorgungsbedarf und begrenzter Kapazität bzw. Ressourcen zu verkleinern [11].

Während Online-/Internet-Psychotherapieprogramme international weit verbreitet und in einigen Ländern, unter anderem den Niederlanden, Großbritannien, Norwegen, Schweden, Australien oder den USA, bereits in unterschiedlichem Umfang in Versorgungskonzepten implementiert sind, sind sie in Deutschland und Österreich noch wenig etabliert. In Großbritannien empfehlen beispielsweise die NICE- (National Institutes for Health and Clinical Excellence-) Leitlinien zur Behandlung der Depression einen „Stepped-Care“-Ansatz, der in zweiter Stufe auch computerisierte kognitive Verhaltenstherapie (cCBT) einbezieht [9, 12], und das australische NHMRC (National Health and Medical Research Council) stuft die Wirksamkeit von Internetbasierter kognitiver Verhaltenstherapie (iCBT) bei Depression und Angststörungen mit Level-I-Evidenz ein.

Die in den verschiedenen Ländern eingesetzten Programme variieren in Inhalt, Aufbau und Stil, Grad der Komplexität, Grad der Individualisierung, Ausmaß der Einbindung des Therapeuten sowie Ausmaß der Integration multimedialer Elemente. Vielfach basieren sie auf kognitiv-verhaltenstherapeutischen Methoden, die auf bewährte Elemente der traditionellen Psychotherapie „Face-to-Face“ (F2F) zurückgreifen und die aufgrund ihrer Strukturierung, Standardisierung und Direktivität für eine Online-Vermittlung gut geeignet sind. Die meisten Programme haben zudem eine störungsspezifische Ausrichtung [11, 13].

Mittlerweile wurden für diverse psychische Störungsbilder Online-Programme entwickelt und wissenschaftlich untersucht. Insbesondere Programme, die auf Depressionen und Angststörungen fokussieren, sind gut dokumentiert und eine Vielzahl randomisierter kontrollierter Studien, Metaanalysen und Reviews belegt ihre Wirksamkeit sowie mit F2F-Interventionen vergleichbare Effektstärken. Weitere Indikationen mit unterschiedlich fundierter Datenlage umfassen z. B. Schlaf-

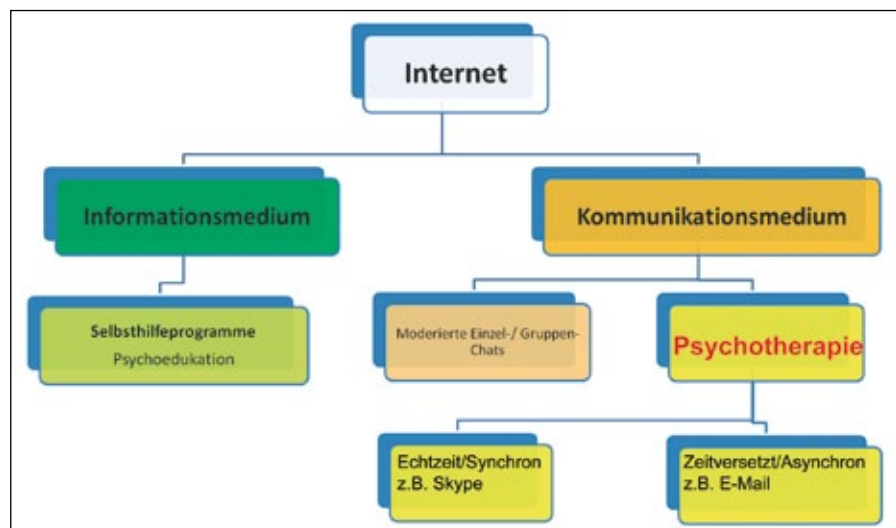


Abbildung 1: Internetbasierte psychologische Interventionen

störungen, Schmerz, Migräne, Bulimie, Fatigue, Spielsucht und Abhängigkeitsstörungen [14].

■ Wirksamkeit

Die Forschung zu internetbasierten Therapieangeboten ist noch verhältnismäßig jung, doch existieren bereits über 100 Wirksamkeitsstudien zu verschiedenen psychischen und psychosomatischen Störungen, deren Ergebnisse in mehreren systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zusammengefasst sind [14–16]. Dabei wurden über die verschiedenen Studien hinweg mittlere bis große Effekte im Vergleich zu Wartelisten- oder Placebokontrollgruppen gefunden, die mit Effekten von persönlichen Psychotherapien vergleichbar sind. Verschiedene Katamnesestudien belegen die Aufrechterhaltung der Effekte und in direkten Vergleichen zwischen internetbasierten und persönlichen Behandlungen konnten bisher keine Wirksamkeitsunterschiede gefunden werden [17].

Im Durchschnitt führt dies in Metaanalysen zu moderaten Effekstärken, wobei sich von Therapeuten unterstützte Selbsthilfeprogramme als wirksamer erweisen als nicht angeleitete Selbsthilfeprogramme ohne Kontakt zu Therapeuten [18, 19].

Wirksamkeit internetbasierter Nachsorgeinterventionen

In verschiedenen Studien wurde der Einsatz internetbasierter Interventionen zur Rückfallprävention und Erhaltung des Therapieerfolgs nach einer stationären oder auch ambulanten Therapie untersucht [17, 20]. Auch SMS- und E-Mail-basierte Nachsorgeprogramme haben sich als vielversprechend erwiesen [10]. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde gefunden, dass diagnoseunabhängig ein von Therapeuten geleitetes Selbsthilfeprogramm zur Aufrechterhaltung der Effekte einer stationären Therapie zu einer Verbesserung der Rezidivsymptomatik und zu weniger Rückfällen bis 12 Monate nach Ende der stationären Therapie führte [21]. Bei teilremittierten depressiven Patienten waren durch die Anwendung eines internetbasierten Nachsorgeangebots deutlich niedrigere Rückfallraten (10,5 %) im Vergleich zur üblichen ärztlichen Behandlung (37,8 %) zu belegen [22].

Die Wirksamkeit internetbasierter Therapieangebote beeinflussende Faktoren

Aus den verschiedenen Studien zur internetbasierten Therapie lassen sich Faktoren ableiten, die die Wirksamkeit dieser neuen Behandlungsform vermutlich beeinflussen [10].

Zugangsschwelle

Die Zugangsschwelle zu internetbasierten Angeboten kann hoch oder niedrig angesetzt werden. Niedrigschwellige Ansätze (z. B. MoodGym: <https://moodgym.anu.edu.au>) können anonym genutzt werden, was jedoch durch hohe Abbrecherquoten und eine reduzierte Wirkung erkauft wird. Für den therapeutischen Einsatz empfehlen sich Ansätze mit höherer Zugangsschwelle. Das sind Angebote, die eine umfangreiche Diagnostik mit persönlichen Interviews (telefonisch oder direkt) umfassen, wodurch die Anonymität aufgeben werden muss. Dabei scheint sich die Eingangsdiagnostik günstig auf die Compliance der Patienten und die Wirkung internetbasierter Behandlungen auszuwirken [23].

Therapeutischer Kontakt

Therapeuten scheint auch in internetbasierten Interventionen eine wichtige Rolle zuzukommen. Wie erwähnt, verweisen Metaanalysen auf die Überlegenheit von therapeutenunterstützten versus ungeleiteten Selbsthilfensätzen. Unterschiede in der Wirksamkeit geleiteter und ungeleiteter Selbsthilfeprogramme sind dabei wesentlich auf höhere Abbrecherquoten in ungeleiteten Selbsthilfeprogrammen zurückzuführen. Der therapeutische Kontakt in geleiteten Selbsthilfeprogrammen scheint bei Depressionen wichtiger zu sein als bei anderen Störungen [24]. Noch nicht geklärt ist die Frage, ob sich auch das Ausmaß bzw. die Intensität des therapeutischen Kontaktes auf die Ergebnisse auswirkt.

Therapeutische Beziehung

Verschiedene Studien zeigen, dass auch in internetbasierten Ansätzen eine gute therapeutische Beziehung aufgebaut werden kann. Die therapeutische Allianz wird sowohl von Patienten als auch von Therapeuten auf entsprechenden Fragebögen vergleichbar positiv bewertet wie in Face-to-Face-Therapien [25]. Weniger eindeutig sind die Ergebnisse zur Frage, ob die Güte der Therapiebeziehung wie in Face-to-Face-Therapien mit dem Therapieerfolg zusammenhängt.

Therapeutenmerkmale

Wenig untersucht ist die Frage, welche Qualifikation Therapeuten in internetbasierten Interventionen mitbringen müssen. In Studien zu geleiteten Selbsthilfeprogrammen wurden oft fortgeschrittene Psychologiestudenten oder Therapeuten in Ausbildung eingesetzt, die mit dem Behandlungsansatz und häufigen Fragen und möglichen Antworten vertraut waren und während der Durchführung unter Supervision standen. Es ist davon auszugehen, dass der Einfluss der Therapeuten auf das Therapieergebnis bei individuell gestalteten E-Mail-Therapien größer ist als bei geleiteten Selbsthilfeprogrammen, die nur einen kurzen, ergänzenden und relativ standardisierten Kontakt beinhalten [26].

Inhalte der internetbasierten Interventionen

Wie erwähnt, basieren die meisten internetbasierten Interventionen auf dem kognitiv-verhaltenstherapeutischen Ansatz (KVT). In direkten Vergleichen mit einem internetbasierten psychodynamischen Ansatz oder einer Intervention, die auf der interpersonellen Psychotherapie basiert, konnte für die Behandlung von Depressionen keine Überlegenheit der KVT festgestellt werden [27, 28]. Direkte Vergleiche zwischen Programmen mit unterschiedlichen Präsentationsformaten existieren bisher nicht.

Patientenmerkmale

Die Frage, für welche Patienten internetbasierte Angebote besonders erfolgsversprechend sind (und für welche nicht), kann noch nicht beantwortet werden. Patientenmerkmale wie Alter, Geschlecht, Bildung, Chronizität oder Schweregrad der Störung haben sich bisher nicht konsistent als Prädiktoren des Therapieerfolgs erwiesen. Relativ klar ist, dass der Schweregrad der Störung kein negativer Prädiktor des Therapieerfolgs ist. Patienten mit einer stärkeren Symptombelastung zu Beginn einer Behandlung scheinen eher stärker von internetbasierten Interventionen profitieren zu können als Patienten, die zu Beginn weniger stark belastet sind [29]. Als beste Prädiktoren des

Tabelle 1: Übersicht über derzeit verfügbare internetbasierte psychologische Informations-/Selbsthilfe-/Therapie-Programme

Name	Methodologie	Dauer	Gestützt	Zugang	Anbieter / Land / Kosten
Overcoming Depression on the Internet (ODIN)	7 Kapitel KVT				GB
Sadness	Illustrierte Geschichte von zwei Personen, 6 Sitzungen KVT	8 Wo	E-mail-Kontakt mit Psychologen		GB
E-Couch	KVT und IPT				Australien
DepNet	Information, Kommunikation				Versch. Sprachen nicht deutsch
MoodGYM	KVT				Australien, Univ. Leipzig
Get-on	KVT	6 Wo	Videochat mit eCoach	www.geton-training.de	Leuphana Universität Lüneburg, BARMER-GEK
Novego	KVT	12 Wo	Optional Feedback oder Telefonberatung	www.novego.de	Novego AG 59–119 €/Monat
Summit	Rezid. Depressionen				Univ. Heidelberg, Forschungsstelle Psychotherapie
iFight	Info, Selbstmanagement			www.ifightdepression.com/de	Europ. Bündnis gegen Depression (EAAD) Stiftung Deutsche Depressionshilfe, Univ. Leipzig
deprexis24®	Simulierte, individualisierte Dialoge, KVT, RCTs liegen vor	12 Wo	Optional („Cockpit-Funktion“ Arzt/ Psychotherapeut)	www.deprexis.de	Fa. GAIA, Fa. Servier, 250 €

Therapieerfolgs haben sich bisher die Erfolgserwartung und frühe Prozessprädiktoren wie die Compliance der Patienten zu Beginn einer internetbasierten Intervention erwiesen.

■ Internetbasierte Therapieangebote in der Routineversorgung

Zu den Einschränkungen der vorliegenden Studien gehört, dass sie vor allem im Rahmen kontrollierter Therapiestudien und damit an selektiven Stichproben realisiert wurden. Es stellt sich die Frage, ob internetbasierte Therapieangebote auch in der Praxis, d.h. in der routinemäßigen Anwendung funktionieren.

Aus Ländern wie Schweden, Australien und den Niederlanden stammen erste naturalistische Studien, die mit Patienten in der Routinepraxis durchgeführt wurden. In einer kürzlich erschienen Übersichtsarbeit wurden insgesamt 12 sogenannte „effectiveness“-Studien identifiziert [30]. In diesen naturalistischen Studien, die die Behandlung von Angststörungen, posttraumatischen Belastungsstörungen, Depressionen sowie die psychologische Behandlung von Tinnitus und des Reizdarmsyndroms umfassten, wurden vielversprechende Ergebnisse gefunden, die den von „efficacy“-Studien entsprachen. Internetbasierte Therapieangebote funktionieren also offensichtlich auch in der Routineversorgung.

■ Online-/Internet-Programme für Depressionen

Eine Übersicht über derzeit verfügbare internetbasierte psychologische Informations-/Selbsthilfe-/Therapie-Programme

gibt Tabelle 1. Bezüglich des Aufbaus können im Wesentlichen lineare und individualisierte Online-/Internet-Psychotherapieprogramme bei Depression unterschieden werden. Während lineare Programme weitestgehend digitalisierte Selbsthilfebücher darstellen, deren Inhalte in fixer Reihenfolge gelesen bzw. erarbeitet werden, sind individualisierte Programme in der Lage, sich flexibel an die Reaktionen und Bedürfnisse des jeweiligen Anwenders anzupassen [13, 31]. Dieses „Tailoring“-Prinzip versucht, den Prozess der Responsiveness zu simulieren, der eine entscheidende Variable in der Face-to-face-Therapie darstellt und als Fähigkeit des Therapeuten, sich auf die Besonderheiten eines Patienten im Therapieprozess einzustellen, definiert wird.

Online-/Internet-Psychotherapieprogramme für Depressionen basieren zumeist auf kognitiv-behavioralen Techniken und stellen ein geeignetes Instrument zu deren Vermittlung dar [15, 32]. Sie erzielen sowohl bei begleiteter als auch bei unbegleiteter Anwendung positive, in randomisierten kontrollierten Studien und Metaanalysen nachgewiesene Effekte auf die depressive Symptomatik, wobei die durchschnittlichen Effektstärken bei begleiteter Anwendung höher sind [15, 16, 30, 33]. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass die Begleitung oft durch spezifisch geschultes Fachpersonal oder Studienpersonal geleistet wird, das bei einem Einsatz der Programme in der Routineversorgung ggf. nicht zur Verfügung stehen würde.

Aktuellen Reviews zufolge wurden für begleitete internetbasierte Interventionen bei Depressionen Effektstärken von $d = 0,61$ gezeigt, was mit Effektstärken bei F2F-Interventionen vergleichbar ist. Die durchschnittliche Effektstärke für

Tabelle 2: Übersicht über die kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von deprexis®

Studie	Primäres Outcome	Baseline-Schweregrad	Gruppen	n	Persönlicher Kontakt	Abbruchquote	Hauptergebnis	Effektstärken
Meyer et al. (2009)	BDI	26,8 (mittelgradig bis schwer)	1. deprexis 2. Kontrollgruppe	320 76	Kein Kontakt	45 %	1 > 2	0,65
Berger et al. (2009)	BDI-II	29,3 (mittelgradig bis schwer)	1. deprexis unbegleitet 2. deprexis begleitet 3. Kontrollgruppe	25 25 26	(1) Telefonisches Prä-Interview (Diagnostik): Alle Teilnehmer (2) Wöchentliche E-Mails: nur begleitete Gruppe	9 %	(1 = 2) > 3	1:3 = 0,66 2:3 = 1,14
Moritz et al. (2012)	BDI	29,4 (schwer)	1. deprexis 2. Kontrollgruppe	105 105	Kein Kontakt	18 %	1 > 2	0,36
Schröder et al. (2014)	BDI	20,9 (leicht bis mittelgradig)	1. deprexis 2. Kontrollgruppe	38 40	Kein Kontakt	27 %	1 > 2	0,29
Meyer et al. (2015)	PHQ-9	16,9 (schwer)	1. deprexis 2. Kontrollgruppe	85 78	Telefonisches Prä-Interview (Diagnostik): Alle Teilnehmer	18 %	1 > 2	0,57
Fischer et al. (im Druck)	BDI	18,9 (leicht bis mittelgradig)	1. deprexis 2. Kontrollgruppe	45 45	Psychodiagnostisches Prä-Assessment in Subgruppe von 34 Teilnehmern (38 %)	21 %	1 > 2	1 > 2

unbegleitete Interventionen lagen bei $d = 0,28$ [15, 32]. Die Äquipotenz begleiteter internetbasierter Interventionen mit F2F-Interventionen bestätigt eine kürzlich veröffentlichte Pilotuntersuchung, die beide Settings verglich. Beide Interventionen führten nach 8 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der depressiven Symptomatik und erreichten hohe Effektstärken, die in der Online-Gruppe bei $d = 1,27$ und in der F2F-Gruppe bei $d = 1,37$ lagen. Die Follow-up-Ergebnisse nach 3 Monaten zeigten zudem eine größere Nachhaltigkeit zugunsten der internetbasierten Intervention [34].

Ein weiterer Review, der den Zusammenhang zwischen erzielter Effektstärke und dem Ausmaß des Supports untersuchte (keine Begleitung, Begleitung vor der Anwendung, Begleitung während der Anwendung, Begleitung vor und während der Anwendung), ergab, dass die Effektstärken mit dem Ausmaß des Supports zunahmen und am größten waren, wenn die Begleitung durch den Therapeuten vor und während der Anwendung einer internetbasierten Intervention erfolgte. Zugleich wurde aber auch deutlich, dass eine unbegleitete Anwendung mit durchschnittlich kleinen Effektstärken wirksam war [25]. Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede ergibt sich aus den deutlich geringeren Abbrecherquoten bei begleiteter Anwendung, die mit durchschnittlich 10 % den Abbrecherquoten bei F2F-Interventionen entsprechen. Die derzeitige Studienlage deutet insgesamt darauf hin, dass bereits kurze minimale Kontakte eine relativ große Wirkung im Hinblick auf Adhärenz und erzielte Effekte haben [35].

■ Online-/Internet-Therapieprogramm deprexis24®

Ein Beispiel für ein individualisiertes Online-Programm bei Depressionen, das zugleich als eines der am besten evaluierten Programme im deutschsprachigen Raum eingestuft wer-

den kann, ist deprexis24®. Es ist ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt und kann zur Therapieunterstützung von Patienten mit unipolarer Depression oder depressiver Verstimmung im Rahmen eines ärztlich-psychotherapeutischen Gesamtbehandlungskonzeptes eingesetzt werden.

deprexis24® umfasst schwerpunktmäßig Elemente der kognitiven Verhaltenstherapie sowie Weiterentwicklungen der sog. „dritten Welle“, beispielsweise achtsamkeitsbasierte Techniken, bezieht aber auch weitere Elemente wie interpersonelle oder problemlösende Ansätze sowie emotionsfokussierte Interventionen integrativ mit ein. deprexis24® ist interaktiv und besitzt einen hohen Grad der Individualisierung. Dabei werden die zu vermittelnden Inhalte sowie die Wahl der Darstellung bedarfsorientiert in einem dynamischen Dialog an die Reaktionen und Vorlieben des jeweiligen Anwenders adaptiert. Die Implementierung in den Alltag wird durch regelmäßige SMS und E-Mails sowie vielfältige Servicematerialien zum Ausdrucken unterstützt. Auf Wunsch kann zudem eine „Cockpit-Funktion“ für den Therapeuten aktiviert werden (www.deprexis.de), mit deren Hilfe die Programmnutzung sowie der Symptomverlauf im Sinne des Monitorings verfolgt werden kann.

Die Wirksamkeit von deprexis® wurde in bislang sieben publizierten, randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) an überwiegend aus der Bevölkerung rekrutierten, selbstberichteten Depressionen mit insgesamt über tausend Probanden bzw. Patienten nachgewiesen (Tabelle 2). Weitere Studien werden aktuell durchgeführt [36]. In den Studien führte deprexis® bei großer Akzeptanz und subjektiver Zufriedenheit gegenüber Wartekontrollgruppen zu signifikanter Verbesserung der depressiven Symptomatik anhand des BDI-II oder PHQ-9. Dabei ergaben sich mittlere bis große Prä-Post-Effektstärken (Cohen's d 0,58 bis 1,66) sowie je nach Setting kleine bis große Effektstärken des Gruppenunterschiedes (Cohen's d 0,29 bis 1,14) [24, 37,

38] (Tabelle 2, Abb. 2). Follow-up-Untersuchungen über 6 Monate belegen die Nachhaltigkeit der durch deprexis® erzielten positiven Effekte [24, 36, 37, 39]. deprexis® war sowohl bei begleiteter wie auch bei unbegleiteter Anwendung wirksam, in Übereinstimmung mit der derzeitigen wissenschaftlichen Datenlage [23] zeigte sich für die begleitete Anwendung ein Trend zur Überlegenheit (Abbildung 3) [24].

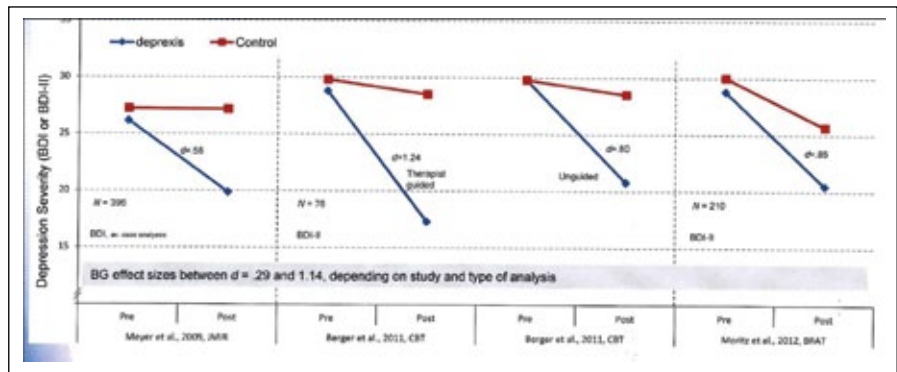


Abbildung 2: Wirksamkeitsnachweis des Online-Therapieprogrammes deprexis® in kontrollierten Studien

Moderatoranalysen ergaben zudem, dass Patienten mit mittelschwerer Depression, Patienten die gleichzeitig Antidepressiva einnahmen sowie Patienten ohne Psychotherapie am ausgeprägtesten von deprexis® profitierten [36, 38]. Jüngst wurden erste Ergebnisse von klinischen Patientengruppen vorgelegt: Schröder et al. [40] untersuchten die Wirksamkeit von deprexis® bei 78 Patienten mit Epilepsie und komorbider Depression vs. Wartekontrollgruppe. Mit dem BDI als primärem Outcome-Parameter wurde ein signifikanter Interventionseffekt mit einer kleinen bis mittleren Effektstärke nachgewiesen. Fischer et al. [39] führten eine randomisierte kontrollierte Studie an 90 Patienten mit multipler Sklerose (MS) und komorbider Depression durch. Anhand des BDI konnte ein signifikanter Interventionseffekt nachgewiesen werden, der einer mittleren Effektstärke entsprach ($d = 0,53$). Bei einer Subgruppe ($n = 34$) wurden persönliche („face to face“) diagnostische Interviews durchgeführt; in dieser Gruppe zeigte sich ein besonders starker Interventionseffekt ($d = 0,75$) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Im Rahmen der vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderten sog. EVIDENT-Studie untersuchten Meyer et al. [36] die Wirksamkeit von deprexis® bei Personen mit initial schwerer Depressivität (PHQ-9 [Patient Health Questionnaire, 9 items] Fragebogen > 15). Es wurden 163 Probanden aus verschiedenen Quellen rekrutiert (z. B. Internetforen, Presse-Artikel, Krankenkassen, Kliniken) und zufällig der deprexis®-Gruppe oder einer „Care-as-Usual“-Kontrollgruppe zugewiesen. 74 % der Patienten in der Gesamtstichprobe erhielten gleichzeitig andere Behandlungsformen inklusive Antidepressiva oder Psychotherapie. Nach 12 Wochen konnte ein statistisch signifikanter Interventionseffekt einer mittleren Effektstärke ($d = 0,57$) mittels PHQ-9 nachgewiesen werden. Bei Patienten mit diagnostizierter Depression und initial schwerer Symptomausprägung ($n = 109$) zeigte sich ein mittlerer bis starker Interventionseffekt (Zwischengruppen-Effektstärke: $d = 0,70$; Prä-Post-Effektstärke deprexis®: $d = 1,66$). Auch drei Monate nach Abschluss der Programmnutzung war die Depression in der Interventionsgruppe weiterhin niedriger als in der Kontrollgruppe. Eine signifikante Wechselwirkung zeigte, dass besonders starke Depressions-Reduktion bei Patienten auftrat, die gleichzeitig zur Programmnutzung mit Antidepressiva behandelt wurden. Dieser Synergie-Effekt weist darauf hin, dass die Wirksamkeit von Antidepressiva durch Nutzung des Online-Programms möglicherweise noch gesteigert werden kann. Die subjektive Zufriedenheit der Patienten mit dem Programm lag mit 80 % auch in dieser Studie ähnlich hoch wie in vorherigen Trials.

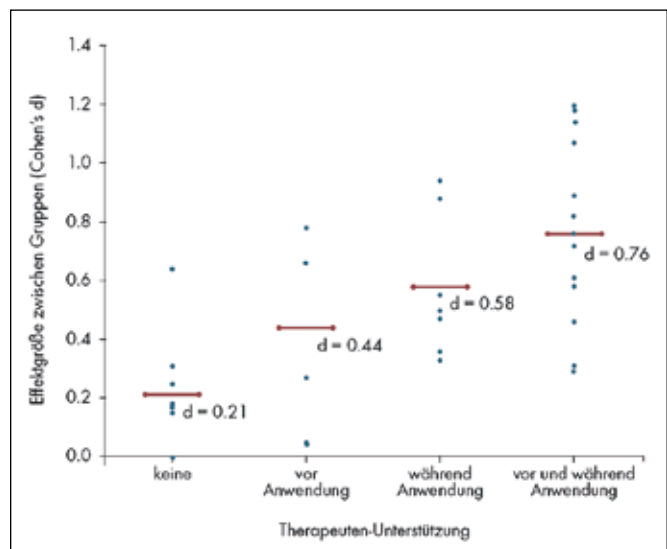


Abbildung 3: Zunehmende Effektstärken internetbasierter kognitiver Verhaltenstherapie je nach Therapeuten-Unterstützung (Support) (Reprinted by permission of Taylor & Francis Ltd., from [33])

Zusammenfassend untermauern diese neuen Studien die Wirksamkeit von deprexis® auch bei Patienten mit initial schwerer Depression und bei Patienten mit primär neurologischen Erkrankungen und komorbider Depression. In allen dieser Studien bedurfte das Programm keiner gesonderten persönlichen Unterstützung und es zeigte sich, dass ein Einsatz im Sinne eines Hilfsmittels, das zusätzlich zu anderen Behandlungsangeboten genutzt wird, zu guten Ergebnissen führen kann.

Insgesamt wurde die Wirksamkeit des Programms in nunmehr sieben publizierten RCTs mit einem durchschnittlichen mittelstarken Effekt auf Depressionsreduktion ($d = 0,6$; ungewichteter Mittelwert der in Tabelle 2 dargestellten Effektstärken) nachgewiesen; damit kann deprexis® als eine evidenzbasierte Depressions-Intervention angesehen werden. In einem kürzlich publizierten systematischen Review kamen Renton et al. [41] zu der gleichen Schlussfolgerung und klassifizierten deprexis® als derzeit einzige internetbasierte Depressions-Intervention aus Deutschland als evidenzbasiert.

■ Andere Online-Programme

Hierzu zählen beispielsweise die linearen internetbasierten Online-Hilfen von Novego, die für verschiedene Störungsbilder, unter anderem Herzerkrankungen, chronische Rückenschmerzen, Burnout, Ängste, aber auch Depressionen, kon-

Tabelle 3: Vor-/Nachteile von internetbasierten psychologischen Behandlungen**Vorteile**

Rasche, globale, orts- und zeitunabhängige Verfügbarkeit – Flexibilität
 Niederschwellig, leicht zugänglich, anonym. „Angst-frei“, kaum Stigmatisierung
 Erreichbarkeit großer Populationen
 Verkürzung von Wartezeiten auf Face-to-Face-Psychotherapie
 Visualisierung des Behandlungserfolges
 Vergleichsweise geringe Kosten
 Möglichkeit der intensiveren Dosierung therapeutischer Techniken (z. B. täglich, stündlich, abhängig vom Kontext)
 Möglichkeit der „In-vivo“-Anwendung therapeutischer Techniken (im Kontext der Symptomatik statt Behandlungsraum)

Nachteile

Fehlende Therapeutenbeziehung
 Terminliche Beliebigkeit → Non-Compliance
 Gefahr der „Übersorgung“ („Cyberchondrie“)
 Fehlende Studiendaten an klinischen Populationen mit Fremdratings
 Wenig Praxis-/Langzeit-Daten
 Rechtliche Unsicherheit, Datenschutz, Vertraulichkeit, Berufsordnungen

zipiert wurden. Die Module zielen in erster Linie auf psychoedukative Maßnahmen ab und basieren überwiegend auf Techniken der kognitiven Verhaltenstherapie. Es besteht zudem die Möglichkeit eines wöchentlichen Feedbacks durch einen Psychotherapeuten. Ergebnisse aus wissenschaftlichen Studien liegen derzeit nicht vor (www.novego.de).

Mit dem Fokus Prävention entwickelt die Leuphana-Universität verschiedene internetbasierte Gesundheitstrainings. Adressiert werden unter anderem Stressbewältigung, Regeneration für besseren Schlaf, Prävention depressiver Erschöpfung, weniger Alkohol sowie weitere Störungsbilder. Die Programme sind linear aufgebaut und stellen verschiedene Trainingsmodule zur Verfügung, denen Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie zugrunde liegen. In regelmäßigen Abständen erfolgt eine begleitende Rückmeldung durch einen sog. „eCoach“. Die Wirksamkeit der Online-Trainings soll in verschiedenen Studien untersucht werden, hierzu liegen jedoch noch keine Ergebnisse vor (www.geton-training.de).

Kein Online-Programm im engeren Sinne ist Net-Step. Es bietet Patienten mit sozialer Angst, Depression und Panikstörung im Rahmen eines Modellprojektes die Möglichkeit, eine verhaltenstherapeutische Psychotherapie über das Internet durchzuführen. Dabei wird das Internet nach einem ersten persönlichen Eingangsgespräch als Kommunikationsmedium genutzt. Eine begleitende Studie soll die Effektivität und Anwendbarkeit dieses neuen psychotherapeutischen Behandlungsformats bei verschiedenen Störungen evaluieren. Ergebnisse liegen derzeit noch nicht vor (www.net-step.de).

■ Anwendungsbereiche – Zwischenbilanz

Auf Basis der aktuellen Datenlage lässt sich ableiten, dass sich Online-/Internet-Psychotherapieprogramme bei Depressionen insgesamt als wirksam erwiesen haben, der Begleitung durch den Therapeuten bei deren Anwendung jedoch eine maßgebliche Rolle zukommt. Online-Programme sollten daher eine

F2F-Psychotherapie nicht ersetzen, sondern diese, ebenso wie eine Pharmakotherapie, im Sinne eines Gesamtbehandlungskonzeptes sinnvoll ergänzen.

Die potenziellen Einsatzbereiche sind vielfältig und erstrecken sich auf:

- präventive Maßnahmen bei Risikogruppen oder Personen mit entsprechender Prädisposition,
- die Überbrückung von Wartezeiten unter ärztlich/psychotherapeutischem Monitoring,
- die Ergänzung einer F2F-Psychotherapie und/oder einer Pharmakotherapie bzw. die Erweiterung traditioneller Behandlungsangebote im ambulanten, stationären oder tagesklinischen Setting,
- die Rückfallprävention und Nachsorge nach erfolgreicher F2F-Psychotherapie und/oder Pharmakotherapie,
- Patientengruppen, die aufgrund von Immobilität, weiten Wegen, Sprachbarrieren, kulturellen Besonderheiten oder Scham keinen Therapeuten aufsuchen können oder möchten und
- die Prognoseverbesserung bei Patienten mit somatischen Grunderkrankungen, z. B. koronare Herzkrankheit oder Diabetes mellitus, und komorbider Depression.

Die Vor- und Nachteile internetbasierter psychologischer Behandlungen sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

■ Sicherheits- und Datenschutzaspekte, Berufsrecht

Große Bedeutung kommt der Datensicherheit zu – die Datenschutzvorschriften des Bundesdatenschutzgesetzes sind einzuhalten, der Patient hat die Hoheit über seine Daten, der Zugang ist passwortgeschützt. Es muß sich um zertifizierte Medizinprodukte mit CE-Kennzeichnung handeln, Hinweistexte und Telefonnummern für Notfälle müssen deutlich gekennzeichnet sein. Zu beachten ist auch, daß nach dem sog. Fernbehandlungsverbot eine Therapie von Patienten ausschließlich über elektronische oder andere indirekte Kommunikationsmedien nicht statthaft ist. Der persönliche Kontakt ist für Diagnose und Therapie obligat [42].

■ Weiterentwicklung, Forschungsbedarf

Essentiell ist die Durchführung kontrollierter Studien an klar definierten und mit Fremdratings (HAMD, MADRS) diagnostizierten klinischen Depressionspopulationen, um valide Vergleichsdaten zu Studien mit Antidepressiva-Therapie zu erhalten.

Auch fehlen fundierte Vergleichsstudien zu traditioneller Psychotherapie. Bisher liegen nach einer aktuellen Metaanalyse erst zwei kleinere Studien vor, die direkt die Effekte eines Online-Programms versus einer F2F-Psychotherapie auf die Reduktion depressiver Symptome untersuchten [43, 44]. Bei einer der Studien handelte es sich um Probanden mit „subthreshold depression“ und die Vergleichsintervention war keine Einzel-F2F-Therapie [44].

Eingehender Forschungsbedarf besteht vor allem hinsichtlich der Frage, inwiefern Online-/Internet-Psychotherapiepro-

gramme bei Depressionen auch in der routineärztlichen Versorgung funktionieren, wie sie erfolgreich in „Real World Settings“ implementiert werden können und für welche Patienten sie am besten geeignet sind.

Eine Studie, die die Wirksamkeit begleiteter Online-basierter kognitiver Verhaltenstherapie bei verschiedenen psychischen Störungsbildern, unter anderem auch Depression, im routineärztlichen Einsatz untersuchte, konnte beispielsweise die Ergebnisse randomisierter kontrollierter klinischer Studien vergleichbar reproduzieren. Bezüglich der depressiven Symptomatik ergaben sich in der Evaluation der „Interapy“-Programme positive und nachhaltige Effekte anhand von BDI und DASS mit hohen Prä-Post-Effektstärken (Cohen's $d = 1,9$ und $1,6$). Die Autoren stufen Online-basierte kognitive Verhaltenstherapie als geeignete Intervention in der Routineversorgung ein [45]. Zu beachten ist, dass die Studie von geschulten klinischen Psychologen an einer spezialisierten „Internet-Therapieambulanz“ in den Niederlanden (Interapy PLC) durchgeführt wurde und das „Web-CBT“ viele Stunden an Therapeuten-Input pro Patient über eine Dauer von 16 Wochen impliziert. Die „gemischte“ („blended“) Behandlungsform ist nicht mit automatisierten Online-Programmen gleichzusetzen, welche von Ärzten oder Therapeuten im Sinne eines Hilfsmittels ohne erheblichen Aufwand eingesetzt werden könnten.

Eine aktuelle Kohortenstudie, die konsekutiv wegen Depression behandelte Patienten an einer Schwedischen „Internet-Therapieambulanz“ einbezog, zeigte ebenfalls eine deutliche und lang anhaltende Verbesserung der depressiven Symptomatik anhand von MADRS-S und PHQ-9 (beides Patienten-Selbst ratings-Fragebögen) (Cohen's $d = 1,27$ und $0,95$) und darüber hinaus eine Verminderung von suizidalen Gedanken und Schlafstörungen [46]. Zu beachten ist hier abermals, dass es sich um komplexe bzw. „gemischte“ Interventionen handelte, die verschiedene Elemente beinhaltet, unter anderem eine persönliche psychiatrisch-diagnostische Untersuchung, regelmäßige Kontakte (per E-Mail, ggf. auch telefonisch) mit geschulten Therapeuten und zehn textbasierte Online-Module, in denen kognitive-verhaltenstherapeutische Techniken vermittelt werden.

Aufgrund der Komplexität der an spezialisierten Instituten in den Niederlanden, Schweden und Australien eingesetzten Interventionen kann durchaus geschlussfolgert werden, dass die jeweiligen internetbasierten bzw. gemischten Therapieansätze in diesen Ländern gute Wirksamkeit erzielen. Es wäre jedoch abwegig, aus diesen Studien zu folgern, dass die jeweils verwendeten Internet-Programme an sich wirksam sind bzw. auch Wirksamkeit zeigen würden, wenn sie von Ärzten oder Therapeuten losgelöst von den spezialisierten Instituten eingesetzt werden würden.

Noch wenig untersucht ist die Rolle bzw. Qualität der therapeutischen Beziehung bei internetbasierten Interventionen. Unklar ist insbesondere, wodurch genau eine therapeutische Beziehung bei diesem Setting charakterisiert ist und wie sie sich von einer therapeutischen Beziehung bei F2F-Interventionen unterscheidet [35]. Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, dass der Aufbau einer guten therapeutischen Beziehung auch bei Anwendung von Online-/Internet-Psychotherapieprogrammen möglich ist [35, 47]. Eine Pilotstudie, die die

Qualität der therapeutischen Beziehung bei internetbasierter Intervention und F2F-Intervention mittels „Working Alliance Inventory“ evaluierte, kam beispielsweise zu dem Ergebnis, dass in beiden Settings eine vergleichbare therapeutische Beziehung etabliert wurde, deren Qualität seitens der Patienten mit hohen Scores bewertet wurde [47]. Insgesamt ist aber über die Rolle des Therapeutenfaktors bei ICBT wenig bekannt, es gibt Hinweise auf geringe Effekte und kaum Unterschiede zwischen einem Psychologen und administrativem Personal [31].

Bezüglich der therapeutischen Beziehung ist die Unterscheidung besonders wichtig, ob die Beziehung zwischen Patient und unterstützendem Therapeut gemeint ist oder die möglicherweise auch emotionale „Beziehung“, die der Programm-Nutzer zu dem Programm selbst aufbauen könnte.

Weitere Forschungsfelder erstrecken sich auf die Einbindung innovativer Technologien. Beispielsweise befindet sich mit „ICT4Depression“ eine Smartphone-Technologie in der Entwicklung, die mittels biomedizinischer Sensoren und einer App verschiedene physiologische Parameter, unter anderem die Herzfrequenz, situativ monitorisiert und darüber Rückschlüsse auf Verhalten und Stimmung des Patienten ableiten soll (Ecological Momentary Assessment, EMA). Die kontinuierlich generierten Informationen sollen in internetbasierte Module kognitiver Verhaltenstherapie integriert werden, die ebenfalls über die App verfügbar sind (www.ict4depression.eu) [11]. Eine Effektivitätssteigerung könnte auch durch den Einsatz von Alltagstechnologie (Smartphones) erzielt werden, z. B. könnten Aktivitätspläne mit automatischen Erinnerungen über Smartphone transferiert werden [23].

An fünf deutschen Universitätskliniken (Federführung Dresden) beginnt jetzt ein Smartphone-App-Forschungsprojekt: Patienten mit bipolarer affektiver Störung geben täglich Stimmung, Schlaf und Medikation ein. Anhand des erhobenen Aktivitätszustandes (Schlafverhalten, Bewegungsradius, SMS- und Anruhzählung) kann bei auffälligem Verhalten der behandelnde Arzt alarmiert werden, was zu einer Verbesserung der Therapie (Adhärenz, Frühintervention) führen soll.

Mit dem Ziel, evidenzbasierte Online-Interventionen durch Forschungskooperation und Erfahrungsaustausch weiter voran zu treiben, wurde im Mai 2013 die ESRII (European Society for Research on Internet Intervention) gegründet (www.esrii.eu) sowie ein neues Journal von Mitgliedern der ESRII etabliert („Internet Interventions“).

■ Interessenkonflikt

Im Zusammenhang mit den Inhalten der vorliegenden Arbeit bestehen keine Interessenkonflikte. GL hat Honorare für Vorträge und wissenschaftliche Tätigkeit in Advisory/Expert Boards sowie Drittmittelforschungsmittel von den Firmen Bayer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka und Servier erhalten.

Literatur:

1. Busch MA, Maske UE, Ryl L et al. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 733–39.

2. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS ONE 2010; 10: e1001547.

3. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. 2. Auflage 2015.
4. Möller HJ. Realität der ambulanten psychotherapeutischen Versorgung im Kontrast zur Nationalen Versorgungsleitlinie Depression. *Psychopharmakotherapie* 2014; 21: 12–20.
5. Laux G, Goemann C. „Unmet needs“ in der Antidepressiva-Therapie. *Psychopharmakotherapie* 2014; 21: 7–11.
6. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013; 12: 137–48.
7. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2014; 13: 56–67.
8. Arroll B, Elley CR, Fishman T et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007954.
9. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Depression. The treatment and management of depression in adults. NICE clinical guideline 90. Evidence update April 2012.
10. Berger T. Internetbasierte Interventionen bei psychischen Störungen. Hogrefe, Göttingen, 2015.
11. Lal S, Adair CE. E-mental health: a rapid review of the literature. *Psychiatr Serv* 2014; 65: 24–32.
12. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Computerized cognitive behavior therapy for depression and anxiety. NICE technology appraisal guidance 97. Last modified May 2013.
13. Klein JP, Berger T. Internetbasierte psychologische Behandlung bei Depression. *Verhaltenstherapie* 2013; 23: 149–59.
14. Hedman E, Ljotsson B, Lindefors N. Cognitive behavior therapy via the internet: A systematic review of applications, clinical efficacy and cost-effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012; 12: 745–64.
15. Andrews G, Cuijpers P, Craske MG et al. Computer therapy for the anxiety and depressive disorders is effective, acceptable and practical health care: a meta-analysis. *PLoS One* 2010; 5: e13196.
16. Cuijpers P, Donker T, Johansson R et al. Self-guided psychological treatment for depressive symptoms: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6: e21274.
17. Hedman E, Furmark T, Carlbring P, Ljotsson B, et al. Five-year follow-up of internet-based cognitive behaviour therapy for social anxiety disorder. *J Med Internet Research* 2011; 13: e39.
18. Arnberg FK, Linton SJ, Hultcrantz M et al. Internet-delivered psychological treatments for mood and anxiety disorders: A systematic review of their efficacy, safety, and cost-effectiveness. *PLoS one* 2014; 9: e98118.
19. Cuijpers P, Donker T, van Straten A et al. Is guided self-help as effective as face-to-face psychotherapy for depression and anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis of comparative outcome studies. *Psychol Med* 2010; 40: 1943–57.
20. Andersson G, Hesser H, Hummerdal D et al. A 3.5-year follow-up of internet-delivered cognitive behavior therapy for major depression. *J Ment Health* 2013; 22: 155–64.
21. Ebert D, Tarnowski T, Gollwitzer Met al. A transdiagnostic internet-based maintenance treatment enhances the stability of outcome after inpatient cognitive behavioral therapy: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosomat* 2013; 82: 246–56.
22. Holländare F, Johnsson S, Randestad M, et al. Randomized trial of internet-based relapse prevention for partially remitted depression. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 124: 285–94.
23. Johansson R, Andersson G. Internet-based psychological treatments for depression. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 861–70.
24. Berger T, Hammerli K, Gubser N et al. Internet-based treatment of depression: a randomized controlled trial comparing guided with unguided self-help. *Cogn Behav Ther* 2011; 40: 251–66.
25. Klasen M, Knaevelsrud C, Böttche M. Die therapeutische Beziehung in internetbasierten Therapieverfahren. Ein Überblick. *Nervenarzt* 2013; 84: 823–31.
26. Andersson G, Carlbring P, Furmark T and the SOFIE Research Group. Therapist experience and knowledge acquisition in internet-delivered CBT for social anxiety disorder. *PLoS One* 2012; 7: e37411.
27. Andersson G, Paxling B, Roch-Norlund P, Ostman G, et al. Internet-based psychodynamic versus cognitive behavioral guided self-help for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2012; 81: 344–55.
28. Donker T, Bennett K, Bennett A et al. Internet-delivered interpersonal psychotherapy versus internet-delivered cognitive behavioral therapy for adults with depressive symptoms: randomized controlled non inferiority trial. *J Med Internet Res* 2013; 15: e82.
29. Bower P, Kontopantelis E, Sutton AP, Kendrick T, et al. Influence of initial severity of depression on effectiveness of low intensity interventions: meta-analysis of individual patient data. *Brit Med J* 2013; 346: f540.
30. Andersson G, Hedman E. Effectiveness of guided internet-based cognitive behavior therapy in regular clinical settings. *Verhaltenstherapie* 2013; 23: 140–8.
31. Titov N. Internet-delivered psychotherapy for depression in adults. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24: 18–23.
32. Andersson G, Cuijpers P. Internet-based and other computerized psychological treatments for adult depression: a meta-analysis. *Cognitive Behaviour Therapy* 2009; 38: 196–205.
33. Johansson R, Andersson G. Internet-based psychological treatments for depression. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 861–70.
34. Wagner B, Horn AB, Maercker A. Internet-based versus face-to-face cognitive-behavioral intervention for depression: A randomized controlled non-inferiority trial. *J Affect Disord* 2014; 152–154: 113–21.
35. Klein JP, Moritz S, Berger T. Internetbasierte psychologische Behandlungen bei Depressionen und Angststörungen. *Nervenheilk* 2014; 33: 278–84.
36. Meyer B, Bierbrodt J, Schröder J et al. Effects of an internet intervention (deprexis) on severe depression symptoms: Randomized controlled trial. *Internet Interventions* 2015; in press.
37. Meyer B, Berger T, Caspar F et al. Effectiveness of a novel integrative online treatment for depression (Deprexis): Randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2009; 11: e15.
38. Moritz S, Schilling L, Hauschildt M et al. A randomized controlled trial of internet-based therapy in depression. *Behav Res Therapy* 2012; 50: 513–21.
39. Fischer A, Schröder J, Vettorazzi E et al. Efficacy of an internet-based treatment program for depression in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 217–23.
40. Schröder J, Brückner K, Fischer A et al. Efficacy of a psychological online intervention for depression in people with epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 2069–76.
41. Renton T, Tang H, Ennis N et al. Web-based intervention programs for depression: a scoping review and evaluation. *J Med Internet Res* 2014; 16.
42. Rautschka-Rücker J. Internetpsychotherapie – Rechtslage, Einordnung, Regelungsbedarf. In: Krieger A, Winter H, Müller UA, Ochs M, Broicher W (Hrsg). *Geht die Psychotherapie ins Netz? Möglichkeiten und Probleme von Therapie und Beratung im Internet*. Psychosozial-Verlag, Gießen, 2015; 125–32.
43. Andersson G, Cuijpers P, Carlbring P, Riper H, Hedman E. Guided Internet-based vs. Face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and metaanalysis. *World Psychiatry* 2014; 13: 288–95.
44. Spek V, Nklyckec I, Smits N et al. Internet-based cognitive behavioural therapy for sub-threshold depression in people over 50 years old: a randomized controlled clinical trial. *Psychol Med* 2007; 37: 1797–806.
45. Ruwaard J, Lange A, Schrieken B et al. The effectiveness of online cognitive behavioral treatment in routine clinical practice. *PLoS ONE* 2012; 7: e40089.
46. Hedman E, Ljotsson B, Kaldö V et al. Effectiveness of internet-based cognitive behaviour therapy for depression in routine psychiatric care. *J Affect Disord* 2014; 155: 49–58.
47. Preschl B, Maercker A, Wagner B. The working alliance in a randomized controlled trial comparing online with face-to-face cognitive-behavioral therapy for depression. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 189.
48. Sikorski C, Lupp M, Kersting A et al. Effektivität computer- und internetgestützter kognitiver Verhaltenstherapie bei Depression. Ein systematischer Literaturüberblick. *Psychiatr Prax* 2011; 38: 61–8.

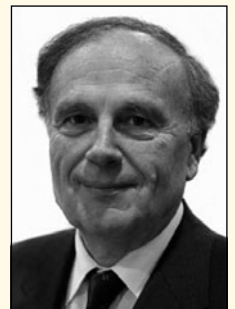
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux

Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie. Verkehrsmedizinische Qualifikation. Professor für Psychiatrie an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Von 1967–1975 Psychologie- und Medizinstudium in Mainz und Heidelberg, 1977–1982 Weiterbildung zum Facharzt für Neurologie und Psychiatrie am Psychiatrischen Landeskrankenhaus Weinsberg und an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg. 1983 Stipendium in biologischer Depressionsforschung an der University of Texas, Department of Psychiatry, in Dallas, Texas (USA). Anerkennung Zusatztitel „Psychotherapie“. 1985–1992 Oberarzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik Würzburg. 1992–1995 Ltd. Oberarzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik Bonn, Direktor der Abteilung Medizinische Psychologie der Universität Bonn. 1996–2013 Ärztlicher Direktor des Inn-Salzach-Klinikums, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, Wasserburg a. Inn – Rosenheim – Freilassing. Professor für Psychiatrie an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seit 2014 Leitung Institut für Psychologische Medizin (IPM) mit Privatarztpraxis.

Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Psychopharmakologie (Antidepressiva), therapeutisches Drug-Monitoring, Fahrtauglichkeitsuntersuchungen.

Prof. Laux ist als Berater und Prüfer am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und im Prüfungsausschuss Bayerische Landesärztekammer (BLÄK) tätig, er ist Mitglied verschiedener Advisory Boards sowie Reviewer verschiedener nationaler und internationaler Fachzeitschriften. Über 400 Publikationen, (Mit-) Autor und (Mit-) Verfasser von 34 Büchern, über 250 Vorträge auf nationalen und internationalen Kongressen, Editor-in-chief: *Psychopharmakotherapie* (PPT).



Abilify Maintena®

Freiheit schenken – von Anfang an.



Bei Schizophrenie

- Fertigspritze
- deltoidal oder gluteal



GRÜNE BOX

Abilify Maintena® 400 mg Fertigspritze

- **Signifikante Reduktion von Rezidiven^{(a)1,4} und Hospitalisierungen^{(b)2}**
- **Nachgewiesene Wirksamkeit bei Positiv- und Negativsymptomen^{1,4}**
- **Überlegene Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Paliperidonpalmitat⁵**
- **Gutes Verträglichkeitsprofil^{(c)1,3} – vergleichbar mit Abilify® oral^{3,4}**

EINMAL MONATLICH


Abilify Maintena®
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

400mg

Ein ganzer Monat voller Leben

Fachkurzinformation siehe Seite 31

¹ Kane JM et al. J Clin Psychiatry. 2012;73(5):617-24

² Kane JM et al. J Med Econ 2013; 16 (7):917-925.

³ Fleischhacker WW et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;28:171-176

⁴ Fleischhacker WW et al. Br J Psychiatry 2014;205:135-144.

⁵ Naber D et al. Schizophren Res 2015;168:498-504

(a) In einer 38-wöchigen aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10–30 mg/Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena® vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1 % vs. 7,8 %). Beide Behandlungen waren Aripiprazol-Depot 50 mg einmal monatlich überlegen (21,80 %, $p \leq 0,001$). In einer 52-wöchigen Studie, konnte Abilify Maintena® die Zeit bis zum drohenden Rückfall signifikant vs. Placebo verlängern ($p < 0,0001$; HR = 5,03). (b) In einer Mirror-Image-Studie war die Gesamtrate psychiatrischer Hospitalisierungen bei 3-monatiger prospektiver Behandlung mit Aripiprazol-Depot signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als bei 3-monatiger retrospektiver Behandlung mit standardtherapeutischen oralen Antipsychotika (6,6 % vs. 28,1 %). Mirror-Image-Studien haben verschiedene Einschränkungen, z.B. keine parallelisierte, mit einem Wirkstoff behandelte Kontrollgruppe; es ist schwierig, den Effekt der medikamentösen Behandlung von dem Studieneffekt zu unterscheiden; Einfluss von anderen unabhängigen Faktoren (beispielsweise durch das Muster für die Aufnahme der Patienten in die Studie, den Versicherungsschutz, die Verfügbarkeit von Krankenhausbetten und die Verfügbarkeit einer gemeindebezogenen Unterstützung). (c) Die am häufigsten von Patienten berichteten Nebenwirkungen ≥ 5 % in zwei doppel-blind kontrollierten klinischen Studien von Abilify Maintena® waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %), Schlaflosigkeit (5,8 %), und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 %).



News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Glutamatergic Agents as Add-On Medication for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis

Laoutidis ZG, Lekka GE, Kioulos KT. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: e1576–e1583.

Abstract

Objective: The aim of the present study was to review the existing literature on clinical trials with glutamatergic agents in adults with obsessive-compulsive disorder (OCD) and to perform a meta-analysis to estimate the overall effect size.

Data Sources: We searched in MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library for eligible studies, using the following search terms: (glutamate OR glutaminergic OR glutamatergic OR NMDA OR AMPA OR kainate) AND (obsessive-compulsive disorder OR obsessive OR compulsive OR OCD). A separate search was performed for generally known glutamatergic agents. The databases were searched for articles published by May 31, 2015.

Study Selection: Eligible studies were double-blind, randomized controlled trials that tested the efficacy of add-on treatment with a glutamatergic agent in patients with OCD.

Data Extraction: Data were extracted independently by 2 reviewers. We extracted dichotomous data (number of patients with response and remission) to estimate relative risk ratios (RRs), as well as continuous data (scores in Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and Clinical Global Impressions-Severity of Illness and -Improvement scales), which were used to estimate standardized mean differences. Effect sizes were estimated using a random-effects model.

Results: Eight randomized controlled trials were identified. The overall ratio for response was $RR = 3,71$ (95% CI, 2,35–5,83; $p < 0,001$). When limited to the studies with treatment-resistant patients, the effect size remained significant ($RR = 4,30$; 95% CI, 2,19–8,43; $p < 0,001$). Secondary outcomes, such as the standardized mean differences for continuous data, showed the statistically significant superiority ($P < 0,001$) of glutamatergic agents over placebo. The risk of dropouts was $RR = 1,18$ (95% CI, 0,83–1,69; $p = 0,361$) and the risk of dropouts due to adverse effects was $RR = 3,04$ (95% CI, 1,57–5,89; $p = 0,001$).

Conclusions: Glutamatergic agents are effective as add-on treatment for OCD in general and especially for treatment-refractory OCD.

Glutamaterge Medikamente als Add-On-Medikament zur Behandlung von Zwangsstörungen: Ein systematischer Review und eine Meta-Analyse

Zielsetzung: Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die vorhandene Literatur über klinische Studien mit glutamatergen Medikamenten bei Erwachsenen mit Zwangsstörungen (OCD) zu überprüfen und eine Meta-Analyse durchzuführen, um die Gesamteffektgröße abzuschätzen.

Datenquellen: Die Autoren suchten in MEDLINE, Embase und in der Cochrane-Bibliothek nach geeigneten Studien unter Verwendung der folgenden Suchbegriffe: (Glutamat ODER glutaminerge ODER glutamaterge ODER NMDA ODER AMPA ODER Kainat) UND (Zwangsstörung ODER Zwangsstörung ODER OCD). Eine gesonderte Suche wurde für allgemein bekannte glutamaterge Mittel durchgeführt. Die Datenbanken wurden nach Artikeln durchsucht, die bis 31. Mai 2015 veröffentlicht wurden.

Studienauswahl: Bei den in Frage kommenden Studien handelte es sich um doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit der Zusatzbehandlung mit einem glutamatergen Mittel bei Patienten mit OCD untersuchten.

Datenextraktion: Die Daten wurden unabhängig von 2 Gutachtern extrahiert. Die Autoren berechneten die relativen Risikoverhältnisse (RRs) sowie die kontinuierlichen Daten (Ergebnisse in der Yale-Brown-Obsessive-Zwangsskala und Klinische Globale Impressions-Skala – Schwere der Erkrankung und Verbesserungsskalen), die verwendet wurden, um standardisierte mittlere Unterschiede abzuschätzen. Die Wirkstärken wurden unter Verwendung eines Random-Effects-Modells geschätzt.

Ergebnisse: 8 randomisierte kontrollierte Studien wurden identifiziert. Das Gesamtverhältnis für Response betrug $RR = 3,71$ (95 % CI, 2,35–5,83; $p < 0,001$). Bei der Beschränkung auf die Studien mit resistenten Patienten blieb die Effektgröße signifikant ($RR = 4,30$; 95 % CI, 2,19–8,43; $p < 0,001$). Sekundäre Outcomes, wie die standardisierten mittleren Unterschiede für kontinuierliche Daten, zeigten die statistisch signifikante Überlegenheit ($p < ,001$) der glutamaterge Substanzen über Placebo. Das Risiko von Dropouts betrug $RR = 1,18$ (95 % CI, 0,83–1,69; $p = 0,361$) und das Risiko von Dropouts aufgrund von nachteiligen Wirkungen war $RR = 3,04$ (95 % CI, 1,57–5,89; $p = 0,001$).

Schlussfolgerungen: Glutamaterge Substanzen wirken als Zusatzbehandlung für OCD im Allgemeinen und besonders für behandlungsrefraktäre OCD.

■ A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults

Skapinakis P, Caldwell D, Hollingworth W, Bryden P, et al. *Health Technol Assess* 2016; 20: 1–392.

Abstract

Background: Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a relatively common and disabling condition.

Objectives: To determine the clinical effectiveness, acceptability and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the treatment of OCD in children, adolescents and adults.

Data Sources: We searched the Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Trials Registers, which includes trials from routine searches of all the major databases. Searches were conducted from inception to 31 December 2014.

Review Methods: We undertook a systematic review and network meta-analysis (NMA) of the clinical effectiveness and acceptability of available treatments. Outcomes for effectiveness included mean differences in the total scores of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale or its children's version and total dropouts for acceptability. For the cost-effectiveness analysis, we developed a probabilistic model informed by the results of the NMA. All analyses were performed using OpenBUGS version 3.2.3 (members of OpenBUGS Project Management Group; see www.openbugs.net).

Results: We included 86 randomised controlled trials (RCTs) in our systematic review. In the NMA we included 71 RCTs (54 in adults and 17 in children and adolescents) for effectiveness and 71 for acceptability (53 in adults and 18 in children and adolescents), comprising 7643 and 7942 randomised patients available for analysis, respectively. In general, the studies were of medium quality. The results of the NMA showed that in adults all selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and clomipramine had greater effects than drug placebo. There were no differences between SSRIs, and a trend for clomipramine to be more effective did not reach statistical significance. All active psychological therapies had greater effects than drug placebo. Behavioural therapy (BT) and cognitive therapy (CT) had greater effects than psychological placebo, but cognitive-behavioural therapy (CBT) did not. BT and CT, but not CBT, had greater effects than medications, but there are considerable uncertainty and methodological limitations that should be taken into account. In children and adolescents, CBT and BT had greater effects than drug placebo, but differences compared with psychological placebo did not reach statistical significance. SSRIs as a class showed a trend for superiority over drug placebo, but the difference did not reach statistical significance. However, the superiority of some individual drugs (fluoxetine, sertraline) was marginally statistically significant. Regarding acceptability, all interventions except clomipramine had good tol-

erability. In adults, CT and BT had the highest probability of being most cost-effective at conventional National Institute for Health and Care Excellence thresholds. In children and adolescents, CBT or CBT combined with a SSRI were more likely to be cost-effective. The results are uncertain and sensitive to assumptions about treatment effect and the exclusion of trials at high risk of bias.

Limitations: The majority of psychological trials included patients who were taking medications. There were few studies in children and adolescents.

Conclusions: In adults, psychological interventions, clomipramine, SSRIs or combinations of these are all effective, whereas in children and adolescents, psychological interventions, either as monotherapy or combined with specific SSRIs, were more likely to be effective. Future RCTs should improve their design, in particular for psychotherapy or combined interventions.

Study Registration: The study is registered as PROSPERO CRD42012002441.

Funding Details: The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme.

Ein systematischer Review der klinischen Wirksamkeit und Kosteneffizienz pharmakologischer und psychologischer Interventionen für das Management von Zwangsstörungen bei Kindern / Jugendlichen und Erwachsenen

Hintergrund: Die Zwangsstörung (OCD) ist eine relativ häufige und beeinträchtigende Störung.

Ziele: Bestimmung der klinischen Wirksamkeit, Akzeptanz und Kosteneffizienz von pharmakologischen und psychologischen Interventionen für die Behandlung von OCD bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Datenquellen: Die Autoren suchten in der Cochrane Collaboration Depression, Angst und Neurosis Trials Register, die Studien aus Routine-Recherchen aller großen Datenbanken enthält. Die Recherchen wurden vom Beginn bis zum 31. Dezember 2014 durchgeführt.

Methoden: Die Autoren haben einen systematischen Review und eine Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) über die klinische Wirksamkeit und Akzeptanz der verfügbaren Behandlungen durchgeführt. Die Ergebnisse für die Wirksamkeit schlossen mittlere Unterschiede im Gesamtscore der Yale-Brown-Obsessiv-Zwangsskala bzw. ihrer Kinder-Version und Dropouts hinsichtlich Akzeptanz mit ein. Für die Kosten-Nutzen-Analyse wurde ein probabilistisches Modell entwickelt, das auf Basis der Ergebnisse der NMA aufbaute. Alle Analysen wurden mit OpenBUGS Version 3.2.3 (Mitglieder der OpenBUGS Project Management Group, siehe www.openbugs.net) durchgeführt.

Ergebnisse: Die Autoren konnten 86 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) für die Analyse einschließen. Für die NMA kamen 71 RCTs (54 bei Erwachsenen und 17 bei Kindern und Jugendlichen) für die Wirksamkeit und 71 für die Akzeptanz (53 bei Erwachsenen und 18 bei Kindern und Jugendlichen) mit 7643 bzw. 7942 randomisierten Patienten für die Analyse in Betracht. Im Allgemeinen waren die Studien

von mittlerer Qualität. Die Ergebnisse der NMA zeigten, dass bei Erwachsenen alle selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) und Clomipramin größere Effekte als Placebo hatten. Es gab keine Unterschiede zwischen SSRIs und einen Trend für höhere Wirksamkeit von Clomipramin ohne statistische Signifikanz. Alle aktiven psychologischen Therapien hatten größere Wirkungen als Medikamenten-Placebo. Verhaltenstherapie (BT) und kognitive Therapie (CT) hatten größere Effekte als psychologische Placebothherapie, aber kognitive Verhaltenstherapie (CBT) nicht. BT und CT, aber nicht CBT, hatten größere Effekte als Medikamente, aber es gibt erhebliche Unsicherheit und methodische Einschränkungen, die berücksichtigt werden sollten. Bei Kindern und Jugendlichen hatten CBT und BT größere Effekte als Arzneimittel-Placebo, aber die Unterschiede im Vergleich zu psychologischem Placebo erreichten keine statistische Signifikanz. SSRIs als Klasse zeigte einen Trend für Überlegenheit gegenüber Medikamenten-Placebo, aber der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Allerdings war die Überlegenheit der einzelnen Medikamente (Fluoxetin, Sertralin) geringfügig statistisch signifikant. Bezüglich der Akzeptabilität wie-

sen alle Interventionen außer Clomipramin eine gute Verträglichkeit auf. Bei Erwachsenen hatten CT und BT die höchste Wahrscheinlichkeit, entsprechend den Schwellen des National Institute for Health and Care Excellence am kostengünstigsten zu sein. Bei Kindern und Jugendlichen waren CBT oder CBT in Kombination mit einem SSRI eher kostengünstig. Die Ergebnisse sind ungewiss und empfindlich bezüglich Annahmen über die Behandlungswirkung und den Ausschluss von Studien mit hohem Risiko von Bias.

Einschränkungen: Die Mehrzahl der psychologischen Studien beinhalteten Patienten, die Medikamente einnahmen. Es gab nur wenige Studien bei Kindern und Jugendlichen.

Konklusion: Bei Erwachsenen sind psychologische Interventionen, Clomipramin, SSRI oder Kombinationen von diesen alle wirksam, während bei Kindern und Jugendlichen psychologische Interventionen, entweder als Monotherapie oder kombiniert mit spezifischen SSRI, eher wirksam waren. Zukünftige RCTs sollten ihr Design, insbesondere für Psychotherapie oder kombinierte Interventionen, verbessern.

Fazit für die Praxis

Wie schon seit langem bekannt, sind die selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) und Clomipramin wirksam in der Therapie der Zwangsstörung ebenso wie Verhaltenstherapie und kognitive Therapie. Zusätzlich zur Augmentation mit Antipsychotika (Risperidon, Aripiprazol) gibt es jetzt eine zusätzliche medikamentöse Möglichkeit mit glutamaterger Medikation insbesondere bei therapie-refraktären Patienten zu augmentieren.

Korrespondenzadresse:

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

Dr. Martin Aigner

Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum Tulln

Karl-Landsteiner-Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften

A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10

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



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,
H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis zu 4× im Jahr

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



Multiple Sklerose - jede Verbindung zählt

AT/NEUR/0117/0002

www.rochescience.at



News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Psychiatric Disorders prior to Amyotrophic Lateral Sclerosis

Turner MR et al. *Ann Neurol* 2016; 80: 935–8.

Abstract

It is recognized that neuropsychiatric conditions are over-represented in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient kindreds and psychiatric symptoms may precede the onset of motor symptoms. Using a hospital record linkage database, hospitalization with a diagnosis of schizophrenia, bipolar disorder, depression, or anxiety was significantly associated with a first diagnosis of ALS within the following year. This is likely to specifically reflect the clinicopathological overlap of ALS with frontotemporal dementia. A diagnosis of depression was significantly associated with a first record of ALS ≥ 5 years later, in keeping with growing evidence for major depressive disorder as an early marker of cerebral neurodegeneration.

Psychiatrische Störungen sind mit späterem Auftreten von amyotropher Lateralsklerose assoziiert

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) zeigt in klinischer, genetischer und histopathologischer Hinsicht Überschneidungen mit der frontotemporalen Demenz.

Methoden: Anhand eines Datensatzes, der Spitalsaufnahmen und Entlassungsdiagnosen in ganz England enthielt, wurde die Assoziation verschiedener psychiatrischer Erkrankungen mit dem späteren Auftreten von ALS untersucht [1].

Ergebnisse: Die Diagnosen Schizophrenie, bipolare Störung, Depression und Angststörung waren signifikant mit der Erstmanifestation einer ALS im folgenden Jahr assoziiert, die Diagnose einer Depression zusätzlich mit der Erstmanifestation einer ALS nach 5 oder mehr Jahren.

Interpretation: Die Assoziation verschiedener psychiatrischer Erkrankungen mit dem Auftreten von ALS innerhalb eines Jahres kann im Rahmen der klinischen Überlappung von ALS und fronto-temporaler Demenz erklärt werden.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Bildgebende Studien zeigten bei ALS morphologische Veränderungen, die über das motorische System hinausgehen. Das Auftreten psychiatrischer Störungen im mittleren Lebensalter könnte ein Risikofaktor für spätere neurodegenerative Erkrankungen sein, wobei hier von einer frühen Symptomatik einer sich später im Vollbild manifestierenden Erkrankung auszugehen ist. Durch spezifische Screening-Verfahren gestützt, könnten in Zukunft neuroprotektive Maßnahmen zur Prävention neurodegenerativer Erkrankungen untersucht werden.

■ Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis

Montalban X et al. *N Eng J Med* 2017; 376: 209–20.

Abstract

Background: An evolving understanding of the immunopathogenesis of multiple sclerosis suggests that depleting B-cells could be useful for treatment. We studied ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody that selectively depletes CD20-expressing B-cells, in the primary progressive form of the disease.

Methods: In this phase 3 trial, we randomly assigned 732 patients with primary progressive multiple sclerosis in a 2:1 ratio to receive intravenous ocrelizumab (600 mg) or placebo every 24 weeks for at least 120 weeks and until a prespecified number of confirmed disability progression events had occurred. The primary end point was the percentage of patients with disability progression confirmed at 12 weeks in a time-to-event analysis.

Results: The percentage of patients with 12-week confirmed disability progression was 32.9% with ocrelizumab versus 39.3% with placebo (hazard ratio, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.59 to 0.98; $P = 0.03$). The percentage of patients with 24-week confirmed disability progression was 29.6% with ocrelizumab versus 35.7% with placebo (hazard ratio, 0.75; 95% CI, 0.58 to 0.98; $P = 0.04$). By week 120, performance on the timed 25-foot walk worsened by 38.9% with ocrelizumab versus 55.1% with placebo ($P = 0.04$); the total volume of brain lesions on T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) decreased by 3.4% with ocrelizumab and increased by 7.4% with placebo ($P < 0.001$); and the percentage of brain volume loss was 0.90% with ocrelizumab versus 1.09% with placebo ($P = 0.02$). There was no significant difference in the change in the Physical Component Summary score of the 36-Item Short-Form Health Survey. Infusion-related reactions, upper respiratory tract infections, and oral herpes infections were more frequent with ocrelizumab than with placebo. Neoplasms occurred in 2.3% of patients who received ocrelizumab and in 0.8% of patients who received placebo; there was no clinically significant difference between groups in the rates of serious adverse events and serious infections.

Conclusions: Among patients with primary progressive multiple sclerosis, ocrelizumab was associated with lower rates of clinical and MRI progression than placebo. Extended observation is required to determine the long-term safety and efficacy of ocrelizumab. (Funded by Hoffmann-La Roche; ORATORIO ClinicalTrials.gov number, NCT01194570.)

Ocrelizumab versus Placebo bei primär progressiver Multipler Sklerose

Bislang gib es für die primär progressive multiple Sklerose (MS) keine sicher wirksame, krankheitsmodifizierende The-

rapie. In letzter Zeit erschienen Medikamente, die spezifische B-Zellen unterdrücken, aussichtsreich in der Therapie der MS. Ocrelizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der selektiv CD20-exprimierende B-Zellen depletiert.

Methoden: In dieser Phase-3-Studie wurden 732 Patienten mit primär progressiver MS im Verhältnis 2:1 für eine i.v.-Behandlung mit Ocrelizumab oder Placebo randomisiert [2]. Die Medikation wurde alle 24 Wochen über mindestens 120 Wochen verabreicht. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit gesicherter Krankheitsprogression nach 12 Wochen.

Ergebnisse: Nach 12 Wochen kam es bei 32,9 % der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe und bei 39,3 % in der Placebogruppe zu einer gesicherten Krankheitsprogression (Risikoquotient 0,76, Konfidenzintervall 0,59–0,98; $p = 0,03$). Nach 24 Wochen hatten 29,6 % der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe und 35,7 % in der Placebogruppe eine gesicherte Krankheitsprogression ($p = 0,04$). Nach der Woche 120 wurde bei 38,9 % der Patienten unter Ocrelizumab und 55,1 % der Patienten unter Placebo eine Gangverschlechterung festgestellt ($p = 0,04$). Das Volumen der zerebralen Läsionen nahm in der Ocrelizumab-Gruppe um 3,4 % ab, in der Placebogruppe um 7,4 % zu ($p = 0,001$), das Hirnvolumen nahm in der Ocrelizumabgruppe um 0,9 % ab, unter Placebo um 1,09 % ($p = 0,02$). Infusionsreaktionen, respiratorische Infekte und orale Herpesinfektionen waren in der Ocrelizumab-Gruppe häufiger. Neoplasmen wurden bei 2,3 % der Pat. in der

Verumgruppe (z. B. Mammakarzinome, Basaliome, Endometriumkarzinom) und bei 0,8 % in der Placebogruppe festgestellt (Zervixkarzinom in situ, Basaliom).

Kommentar und Fazit für die Praxis

Diese Studie zeigt eindrucksvoll einen klinischen Benefit von Ocrelizumab in der Behandlung der primär progressiven MS, für die es bis dato keine wirksame krankheitsmodifizierende Therapie gibt. Das Risiko einer Krankheitsprogression konnte mit dieser Therapie um etwa 25 % gesenkt werden. Bemerkenswert ist, dass Retuximab, das einen ähnlichen Wirkmechanismus hat, bei der primär chronisch progressiven MS nicht wirksam war, außer in einer Subgruppe jüngerer Patienten mit aktiven Herden im MRT. Es wird diskutiert, ob die vorliegende Studie positiv sein könnte, da die Patienten relativ jung waren (mittleres Alter etwa 45 Jahre) und in mehr als 25 % aktive Herde im MRT hatten, und somit eine entzündungshemmende Substanz in einer frühen entzündlichen Phase der Erkrankung wirken konnte [3].

Es gibt auch eine positive Studie für Ocrelizumab bei schubförmigen MS, wo im Vergleich zu Interferon beta-1a eine signifikant niedrigere Schubrate beobachtet wurde [4]. Es wurde unter Ocrelizumab eine erhöhte Malignomrate in der Behandlungsgruppe beobachtet, die in weiteren klinischen Prüfungen sorgfältig untersucht werden muss. Weiters wird genau zu evaluieren sein, welche Patienten von der Therapie am meisten profitieren.

Literatur:

1. Turner MR, Goldacre R, Talbot K, Goldacre MJ. Psychiatric disorders prior to amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2016; 80: 935–8.
2. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, et al, and Investigators OC. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–20.
3. Calabresi PA. B-Cell Depletion – A Frontier in Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 280–2.
4. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, et al, and Investigators OIC. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–4.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer
Lehrbeauftragter der Universität Zürich
2. Neurologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing mit
Neurologischem Zentrum Rosenhügel
A-1130 Wien, Riedelgasse 5
E-Mail: franz.riederer@uzh.ch



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 25

ABILIFY MAINTENA 300mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400mg Fertigspritze mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ATC Code: N05AX12 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Aripiprazol./Jede Fertigspritze enthält 400mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, Wexham, SL3 6PJ - Vereinigtes Königreich **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** 6/2015

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 33

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.**

WISSENSCHAFTLICHES SEMINAR

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien, Medizinische Universität Wien

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

ZEIT: Sommersemester 2017; Donnerstag von 14.00 Uhr s.t. bis 15.30 Uhr
ORT: Hörsaal B, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
THEMA: F3 – Affektive Störungen

- | | |
|----------|---|
| 02.03.17 | Ketamin und weitere rasch wirksame Antidepressiva
Dr. med. Christoph Kraus
Medizinische Universität Wien |
| 09.03.17 | Guidelines for Bipolar Disorder
Iria Grande MD
Clinical Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, University of Barcelona |
| 16.03.17 | Psychotherapie bei affektiven Erkrankungen
Prim. Ao. Univ.-Prof. Martin Aigner
Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Tulln |
| 23.03.17 | Affektive Erkrankungen im Lichte meiner langjährigen Forschung
Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Jules Angst
Universität Zürich |
| 30.03.17 | Behandlungsresistente Depression
Dr. med. Lucie Bartova
Medizinische Universität Wien |
| 06.04.17 | Transkranielle Magnetstimulation, Forschung und Evidenz in der Klinik
Priv.-Doz. Mag. Dr. Georg Kranz
Medizinische Universität Wien |
| 20.04.17 | State of the Art Depressionstherapie
Prof. Dr. med. Erich Seifritz
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich |
| 04.05.17 | Elektrokonvulsionstherapie und weitere nicht biologische Therapieverfahren
Prof. Dr. med. Richard Frey
Medizinische Universität Wien |
| 11.05.17 | Rehabilitation bei affektiven Erkrankungen
Priv.-Doz. Dr. med. Alexandra Schosser
Medizinische Universität Wien |
| 18.05.17 | Lichttherapie bei saisonalen und nicht-saisonalen Depressionen
Prof. Dr. med. Edda Winkler-Pjerek
Medizinische Universität Wien |
| 01.06.17 | Psycho-Pharmakologie in der Schwangerschaft und in der postpartalen Periode
Dr. med. Brigitte Schmid-Siegel
Medizinische Universität Wien |
| 08.06.17 | Guidelines bei Depressionen
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Dresden |
| 22.06.17 | Schlafstörungen
Gerhard Klösch MPH
Medizinische Universität Wien |
| 29.06.17 | Aktuelle Forschung |
-

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

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.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm>

2 Wade AG et al (2011). Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Res Opin 27(1):87-98

3 Wade A et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes, Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

circadin®
Retardiertes Melatonin

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders

Auld F et al. *Sleep Medicine Reviews* 2016; doi: 10.1016/j.smrv.2016.06.005.

Einleitung

Das Management von Schlafstörungen erfordert häufig ein komplexes therapeutisches Regime, bestehend aus pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionen. Zur pharmakologischen Behandlung von Schlafstörungen sollten Medikamente mit kurzer Halbwertszeit und – insbesondere bei Langzeit-Anwendung – geringem Risiko für Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung eingesetzt werden. Studien haben einen potenziellen Nutzen von Melatonin bei der Behandlung von primären und sekundären Schlafstörungen gezeigt.

Melatonin ist ein Hormon, das in der Zirbeldrüse gebildet wird. Seine primäre Funktion ist die Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus. Die endogene Melatonin-Synthese wird durch Lichtreize gehemmt, bei Dunkelheit wird diese Hemmung aufgehoben, wobei die Melatoninspiegel in den frühen Morgenstunden einen Peak erreichen. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Melatonin-Produktion ab. Aber auch Medikamente wie Benzodiazepine, NSARs oder Kalzium-Kanal-Blocker können die Melatonin-Synthese reduzieren.

Als Medikament zugeführtes Melatonin ist mit keinem Risiko für Abhängigkeit oder Toleranzentwicklung assoziiert, es weist keinen „Hang-over“-Effekt auf und beeinträchtigt am folgenden Tag die Aufmerksamkeit und Stimmung nicht. Die Halbwertszeit von exogen zugeführtem Melatonin beträgt 30 bis 50 Minuten. Um eine stabile Arzneimittelkonzentration während der Nacht zu gewährleisten, ist daher eine Retardierung erforderlich.

Therapeutisch zugeführtes Melatonin ist in der Lage, die physiologische Funktion des Hormons bei niedrigen Spiegel zu übernehmen. So lassen sich Störungen im zirkadianen Rhythmus

korrigieren und Schlafstörungen behandeln.

Methode

Ziel des vorliegenden systematischen Reviews war, die vorliegende Evidenz zur Behandlung von primären Schlafstörungen mit Melatonin zu erfassen und zu analysieren. Die Autoren schlossen 13 placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1.510 Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren in diese Metaanalyse ein. Untersuchte Schlafstörungen waren primäre Insomnie, verzögertes Schlafphasensyndrom (DSPS, Delayed Sleep Phase Syndrome), Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Störung (Non-24) bei blinden Personen sowie REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD, REM-Behaviour Disorder).

Ergebnisse

Primäre Insomnie: Bei der primären Insomnie handelt es sich definitionsgemäß um Ein- und/oder Durchschlafstörungen, die zumindest ein Monat lang anhalten und in einer signifikanten funktionellen Beeinträchtigung während des Tages resultieren. Die primäre Insomnie ist insbesondere im höheren Lebensalter ein Problem, das über lange Zeit bestehen kann und zumeist mit einer reduzierten Produktion von endogenem Melatonin assoziiert ist.

Die quantitative Analyse der 5 Studien zur primären Insomnie haben eine signifikante Reduktion der Einschlafzeit unter retardiertem Melatonin* im Vergleich zu Placebo gezeigt (mittlere Differenz: -5,05 Minuten; $p = 0,004$). Alle Studien wurden an großen Samples ($n = 40-791$) durchgeführt, was für die Reliabilität der Ergebnisse spricht.

Verzögertes Schlafphasensyndrom (DSPS): Das DSPS ist die häufigste Stö-

rung des zirkadianen Rhythmus und ist mit verspätetem Zubettgehen und verspätetem Aufwachen assoziiert. In der Regel liegt beim DSPS eine Verschiebung des konventionellen Schlaf-Wach-Rhythmus um drei bis sechs Stunden vor. Es tritt vorwiegend in der Adoleszenz auf, kann aber auch mit einer Depression einher gehen.

Die Metaanalyse der beiden Studien, in denen Melatonin bei DSPS geprüft wurde, hat für Melatonin im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der Latenz des Schlafesintritts (SOL, Sleep Onset Latency) gezeigt (mittlere Differenz: -22,5 Minuten, $p < 0,0001$). Eine dritte Studie zu DSPS hat gezeigt, dass Melatonin die REM-Latenz und die Wachzeit signifikant reduziert, wobei es zu keiner Veränderung der gesamten Schlafdauer gekommen war. Die Autoren deuten dies als Hinweis darauf, dass Melatonin bei Patienten mit DSPS eine Verschiebung der Schlafzeiten bewirken kann.

Non-24 bei blinden Patienten: Dieses Syndrom ist nahezu ausschließlich bei vollständig blinden Menschen zu beobachten. Dabei kommt es aufgrund der fehlenden Lichtwahrnehmung zu verzögertem Einschlafen, einem Schlaf-Wach-Rhythmus, der nicht den üblichen 24 Stunden folgt, kurzen nächtlichen Schlafphasen und schwerer Tagesmüdigkeit.

Zwei Studien zeigten bei Non-24 keinen signifikanten Unterschied zwischen Melatonin und Placebo hinsichtlich der Latenz des Schlafesintritts. In einer Studie wurde beobachtet, dass Melatonin zusammenhängende Schlafphasen vermehrt. Aufgrund der Reduktion der Häufigkeit von Schlummerphasen während des Tages war die Gesamt-Schlafzeit verkürzt. Die Autoren schließen daraus, dass Melatonin bei blinden Menschen mit Non-24 zu einer besseren Strukturierung des Schlaf-Wach-Rhythmus führt.

REM-Schlaf Verhaltensstörung (RBD): Nur eine Studie mit geringer

*Vier der Studien wurden mit retardiertem Melatonin Retard 2 mg (Circadin®) durchgeführt.

Sample-Größe ($n = 8$) war dem RBD gewidmet. Dabei haben sich Verbesserungen im CGI (Clinical Global Impression) als auch der Muskel-Atonie im REM-Schlaf gezeigt, woraus die Autoren schließen, dass Melatonin ein nützliches Adjuvans zu Clonazepam, das häufig bei RBD verordnet wird, ist.

Fazit

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse weisen auf den potenziellen Nutzen von Melatonin in der Behandlung von bestimmten primären Schlafstörungen hin. Groß angelegte, randomisierte, kontrollierte Studien sind nötig, um weitere Evidenz für den therapeutischen Ein-

satz von Melatonin bei unterschiedlichen Formen von Schlafstörungen zu schaffen.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at



Vertrauen durch Erfahrung*



www.xarelto.at

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



Details sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen

* Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10):883-91; Camm J., Amarencio P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466; Coleman CI et al., Real-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation – The RELIEF study. Int J Cardiol 203 (2016) 882-884; Hecker J. et al., Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation – Results from the Dresden NOAC Registry <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840> Thrombosis and Haemostasis 115.5/2016; Ageno et al. Safety and effectiveness of oral Rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep vein thrombosis (XALIA): an international prospective non-interventional study. Lancet Haematology, 2016;3(1):e12-e21; Tamayo, S. et al. Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. Clin Cardiol. (2015 Jan 14). doi: 10.1002/clc.22373

1. Berechnungen basieren auf IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales Jun. 2016 und IMS Health DPMO Datenbank Stand September 2016.

Fachkurzinformation siehe Seite 39



Lixiana® (Edoxaban) ab sofort in der Gelben Box

Mit Edoxaban steht ein neues Nicht-VKA-orales Antikoagulans (NOAK) zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen embolischen Ereignissen (SEE) bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und für die Behandlung und die Prophylaxe rezidivierender venöser Thromboembolien (VTE) zur Verfügung. Seit 1. Jänner 2017 ist Lixiana® (Edoxaban) auch in Österreich kasenerstattet und in der Gelben Box (RE1) des Erstattungskodex gelistet.

Sowohl Schlaganfälle, die durch Vorhofflimmern (VHF) verursacht werden, als auch venöse Thromboembolien (VTE) stellen eine erhebliche gesellschaftliche und gesundheitsökonomische Belastung dar. VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung und mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert [1]. In Europa leiden > 6 Millionen Menschen an VHF, Schätzungen zufolge wird sich diese Zahl im Lauf der nächsten 50 Jahre mindestens verdoppeln [2, 3]. Im Vergleich zu Patienten ohne VHF haben Betroffene mit dieser Form der Arrhythmie ein 3–5-fach höheres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden [4]. Jeder fünfte Schlaganfall ist die Folge von Vorhofflimmern [3].

Bei einer VTE bilden sich Blutgerinnsel in einer Vene – die Erkrankung ist ebenfalls eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität und führt jährlich zu > 350.000 Todesfällen in der EU [5].

Wirkmechanismus und Indikationen

Edoxaban ist ein hochselektiver, direkter und reversibler Inhibitor von Faktor Xa, der Serinprotease in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade. Edoxaban hemmt den freien Faktor Xa und die Prothrombinase-Aktivität. Die Faktor-Xa-Hemmung in der Gerinnungskaskade vermindert die Thrombinbildung, verlängert die Gerinnungszeit und vermindert das Risiko einer Thrombusbildung [6].

In der EU erhielt Lixiana® die Zulassung für folgende Anwendungsgebiete:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Zulassungsstudien zu Lixiana®

Die **ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie** (Effective aNticoagulation with Factor XA Next GEneration in Atrial Fibrillation) [7] ist die bislang größte und längste klinische Vergleichsstudie zur Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF (nicht-valvulärem Vorhofflimmern). Ziel der Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin in der Prophylaxe von Schlaganfällen und SEE bei einem breiten Patientenspektrum.

In die Studie waren 21.105 Patienten mit nvVHF und mittlerem bis hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse eingeschlossen. Mit einem hohen Anteil an älteren Patienten (≥ 75 Jahre) sowie Patienten mit Komorbiditäten wie kongestiver Herzinsuffizienz, renaler Dysfunktion, Diabetes mellitus oder einem geringen Körpergewicht (≤ 60 kg) repräsentierten die Studienteilnehmer ein breites Patientenspektrum. Durchgeführt wurde die Studie in 1393 Studienzentren in 46 Ländern.

Zentrale Ergebnisse: Edoxaban ist hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten von nvVHF gegenüber Warfarin nicht unterlegen und reduziert das Risiko für schwere Blutungen signifikant. Mit der großen Anzahl an Patienten, der Studiendauer von median 2,8 Jahren, der guten Einstellung der Warfarin-Vergleichstherapie (medianer Zeit im therapeutischen Bereich [TTR] =



68,4 %) und der Vollständigkeit der Studiendaten (vollständige Informationen für 99,5 % der 56.346 Patientenjahre) liefert die Studie ENGAGE-AF-TIMI-48 wichtige Daten zum praktischen Einsatz von Edoxaban in der klinischen Praxis. Darüber hinaus erlaubt die getestete Strategie der Dosisreduktion auf 30 mg 1× tägl. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder einem geringen Körpergewicht (≤ 60 kg) oder einer Begleitmedikation mit P-gp-Inhibitoren eine Anpassung der Therapie.

Die klinische Studie **Hokusai-VTE** [8] war eine ereignisgesteuerte, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Double-Dummy-Parallelgruppenstudie der Phase III, in der nach einer mindestens 5-tägigen Initialtherapie mit Heparin Edoxaban 1× tägl. in der Behandlung und Prophylaxe symptomatischer rezidivierender venöser Thromboembolien (TVT und LE) im Vergleich zu Warfarin untersucht wurde.

In die Studie waren 8292 Patienten mit symptomatischer tiefer Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenembolie (LE) eingeschlossen. Die Studie wurde in 439 klinischen Prüfzentren in 37 Ländern durchgeführt. Damit ist Hokusai-VTE die derzeit größte Zulassungsstudie, in der ein NOAK bei Patienten mit akuter venöser Thromboembolie (VTE) untersucht wurde. In die Studie wurde ein breites Spektrum an Patienten eingeschlossen, einschließlich eines hohen Anteils älterer Patienten (≥ 75 Jahre), Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einem geringen Körpergewicht (≤ 60 kg) oder gleichzeitig bestehender Krebserkrankung. ►

NEUWAHLEN BEI NOAKs



1× täglich LIXIANA®^{*,1}
Einfach.^{*,1} Eindeutig.^{*,1} Sicherer.^{**,#,2-5}

Fachkurzinformation siehe Seite 38

* 1× täglich über alle zugelassenen Indikationen (s. Ref. 1). Standarddosierung einmal täglich 60 mg Edoxaban über alle zugelassenen Indikationen (bei VTE nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz über min. 5 Tage) mit Dosisreduktion auf 30 mg (Eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 15–50 ml/min), geringes Körpergewicht ≤ 60 kg, P-gp-Inhibitoren (Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Ciclosporin)).

** in den VTE- und nvVHF Zulassungsstudien.

im Vergleich zu Warfarin im primären Sicherheitsendpunkt.

VTE: klinisch relevante Blutungen (schwere Blutungen oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungen);
nvVHF: schwere Blutungen (s. Ref. 2–5).

1. Fachinformation LIXIANA®, Stand August 2016.
2. Giugliano RP et al. NEJM 2013; 369(22): 2093–2104.
3. The Hokusai-VTE Investigators. NEJM 2013; 369(15): 1406–1415.
4. Ruff CT et al. Lancet 2014; 383(9921): 955–962.
5. Black SA et al. Thromb Haemost 2015; 114(3).

Lixiana.at




Lixiana®
edoxaban

 Daiichi-Sankyo

Zentrale Ergebnisse: 1× tägl. Edoxaban ist in der Prophylaxe rezidivierender symptomatischer VTE hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber Warfarin nicht unterlegen und verursacht dabei bei einem breiten Spektrum an VTE-Patienten signifikant weniger klinisch relevante Blutungen. Damit ermöglicht Edoxaban eine im Vergleich zu Warfarin sicherere Therapie, ohne Abstriche in der Wirksamkeit in Kauf nehmen zu müssen. Im Studiendesign von Hokusai-VTE wurde die Sorge um ein möglicherweise höheres Blutungsrisiko unter NOAKs bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder einem geringen Körpergewicht (≤ 60 kg) oder einer Begleitmedikation mit P-gp-Inhibitoren berücksichtigt. Indem die Edoxaban-Dosis auf 30 mg reduziert wurde, wurde auch bei diesen Patienten eine effektive Therapie mit signifikant weniger klinisch relevanten Blutungen im Vergleich zu Warfarin ermöglicht [9].

Lixiana® – einfaches Therapieregime erleichtert die Behandlung

- 1× tägl. über alle Indikationen [6]
- Einfache Dosierung, d. h. Standarddosierung 60 mg über alle Indikationen sowie gleiche Kriterien zur Do-

sisreduktion bei spezifischen Patientengruppen [6]

- Keine klinisch relevante Beeinträchtigung durch CYP3A4/5 (Metabolismus $< 10\%$) [6]
- Einnahme unabhängig von Mahlzeiten [6]
- Keine routinemäßige Gerinnungskontrolle erforderlich [6]

Dosierung 1× tägl. [6]

Die Standarddosis von Lixiana® beträgt für alle zugelassenen Indikationen 60 mg 1× tägl. (bei VTE nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage).

Eine Dosisreduktion auf 30 mg Edoxaban 1× tägl. sollte bei Patienten mit folgenden klinischen Faktoren erfolgen [6]:

- mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: 15–50 ml/min),
- geringes Körpergewicht ≤ 60 kg,
- Komedikation mit den P-Glykoprotein-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol.

Literatur:

1. Iqbal MB et al. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ* 2005; 330: 238–43.

2. Krijthe BP, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34: 2746–51.

3. Camm A, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.

4. Ball J, et al. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Card* 2013; 167: 1807–24.

5. Cohen AT, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–64.

6. Fachinformation Lixiana®, Stand August 2016

7. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.

8. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.

9. Verhamme P, et al. Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial. *Thromb Haemost* 2016; 116: 747–53.

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Dr. Annette Schwendemann

Daiichi Sankyo Austria GmbH

A-1120 Wien, Kranichberggasse 2

E-Mail: [annette.schwendemann](mailto:annette.schwendemann@daiichi-sankyo.at)

@daiichi-sankyo.at

www.daiichi-sankyo.at

Fachkurzinformatin zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 37

LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 mg Filmtabletten.

▼ 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: Jede Filmtablette enthält 15mg/30 mg/60mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b); Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung; Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte 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 sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen 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 (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** August 2016. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

11. Wiener Frühjahrstagung für Forensische Psychiatrie

„Recht oder Rache –
der gesellschaftliche Auftrag
des Maßnahmenvollzugs
für zurechnungsunfähige Straftäter“

Veranstalter:

Österreichische Gesellschaft für Forensische Psychiatrie

**Freitag, 9. Juni 2017
Arcotel Wimberger Wien**

Kongressorganisation und Anmeldung:

CE-Management, Mag. Yasmin B. Haunold

A-1180 Wien, Scheibenbergstraße 39

E-mail: office@ce-management.com

Tel. 0699 10 430 038 Fax 01/4784559

Onlineanmeldung www.ce-management.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35

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

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

Nebenwirkungen: **Häufig:** Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar):** Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung), Thrombozytopenie. Inhaber der Zulassung: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/ 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:** September 2016 *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*

Fachkurzinformatin zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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



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 39