

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



Trends und Perspektiven: Ketamin – eine neue Hoffnung in der Depressionsbehandlung?

S. Kasper, C. Kraus, R. Lanzenberger

NEUROLOGIE

Klassifikation und Behandlungsmöglichkeiten von Gliomen – Was gibt es Neues?

A. Leibetseder, S. Rainer, M. Hutterer

NEUROCHIRURGIE

„Virtual Aneurysm“ – Virtuelles Clipping zerebraler Aneurysmen in der neurochirurgischen Ausbildung

M. Gmeiner et al.

PSYCHIATRIE

Pupillometrische Diagnostik dementieller Erkrankungen

J. Grünberger et al.

Esoterik und Psychose

B. Hinterbuchinger, N. Mossahebi

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Für Sie gelesen

Pharma-News

www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Member of the



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

Antipsychotika aus
dem Hause Sandoz

um bis
zu -44%
günstiger!*



Referenzprodukt:
Seroquel XR®

Quetiapin Sandoz®

Für die geistige Balance



- ⊕ **NEU: 150 mg** Retardtabletten → jetzt **5** Retard-Wirkstärken: nur 1x täglich, alle Green Box, alle preisgesenkt!
- ⊕ **PLUS: 4** schnell freisetzende Wirkstärken (Filmdtabletten)
- ⊕ breites Produktsortiment für individuelles Dosieren

SANDOZ A Novartis
Division

Inhalt

Trends und Perspektiven: Ketamin – eine neue Hoffnung in der Depressionsbehandlung? 81

S. Kasper, C. Kraus, R. Lanzenberger

NEUROLOGIE

Klassifikation und Behandlungsmöglichkeiten von Gliomen – Was gibt es Neues? 84

A. Leibetseder, S. Rainer, M. Hutterer

NEUROCHIRURGIE

„Virtual Aneurysm“ – Virtuelles Clipping zerebraler Aneurysmen in der neurochirurgischen Ausbildung 94

M. Gmeiner, W. Fenz, J. Dirnberger, S. Thumfart, J. Trenkler, A. Gruber

PSYCHIATRIE

Pupillometrische Diagnostik dementieller Erkrankungen 99

J. Grünberger, M. Rainer, S. Ücelehan, A. Mulaoglu, K. Reigbert, B. Otzelberger, M. Grünberger, H. Stöhr, S. Kasper

Esoterik und Psychose 103

B. Hinterbuchinger, N. Mossaheb

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie 106

News-Screen Psychiatrie 110

Kongressbericht 114

Für Sie gelesen 115

Aktuelles Migräne 116

Mode of Action – Fingolimod 118

Pharma-News 120

Impressum 112

Titelbild: Setup des Simulators und Benutzeroberfläche „Virtual Aneurysm“. Aus Gmeiner et al., „Virtual Aneurysm“ – Virtuelles Clipping zerebraler Aneurysmen in der neurochirurgischen Ausbildung, Abb. 1 links, Seite 95.

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



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 83

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

**GRÜNE
BOX**

GERMANIA
PHARMAZEUTIKA

Ketamin – eine neue Hoffnung in der Depressionsbehandlung?

S. Kasper, C. Kraus, R. Lanzenberger

Ausgehend von der Beobachtung chirurgisch tätiger Ärzte, dass es Patienten nach einer Ketamin-Anästhesie psychisch besser ging als Patienten, die eine andere Narkose bekommen hatten, haben Kliniker erstmals vor ca. 20 Jahren diesen N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptor-Antagonist in einer etwa zehnfach geringeren Dosierung an depressiven Patienten untersucht [1]. Es folgten eine Reihe von placebokontrollierten Untersuchungen [2]. Parallel dazu wurden andere NMDA-Antagonisten wie Amantadin oder Memantin geprüft, die jedoch keine so deutlichen Ergebnisse wie Ketamin erbrachten [3].



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

Die zurzeit vorliegenden klinischen Untersuchungen zeigen einen robusten antidepressiven Effekt von Ketamin, entweder intravenös oder intranasal verabreicht (zur Übersicht: Kraus et al. 2017 [2]). Es konnten bei unipolar- und bipolar-depressiven Patienten Response-Raten von bis zu 88 % erreicht werden, wenn Ketamin zusätzlich zu der bestehenden Pharmakotherapie gegeben wurde. Die in den Studien gefundenen Effektstärken sind bei unipolar-depressiven Patienten deutlicher ausgeprägt als bei bipolar-depressiven Patienten. Der antidepressive Effekt stellt sich auch bei Einmalgabe rasch – innerhalb von Stunden – ein und hält Tage an. Es konnte jedoch unter dieser Medikation keine Remissionsstabilität dokumentiert werden. Auftretende Nebenwirkungen (vorwiegend Dissoziationserlebnisse und Schwindel) sind während der Infusion zu bemerken und bilden sich im Vergleich zu den bei der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) auftretenden Nebenwirkungen wieder rasch zurück.

Neben dem antidepressiven Effekt konnten neuere Studien auch einen wirksamen anti-suizidalen Effekt darstellen – ein Effekt, der bisher mit dieser Deutlichkeit noch von keinem Medikament gezeigt wurde. In der klinischen Praxis werden bei suizidalen Patienten entweder Benzodiazepine bzw. atypische Antipsychotika zur Sedierung verabreicht, ohne jedoch einen wesentlichen Einfluss auf die Suizidalität *per se* erkennen zu lassen, die bei Patienten unter der Ketamin-Infusionstherapie rasch zurücktritt.

Während die ersten klinischen Studien mit dem racemischen Gemisch von Ketamin durchgeführt wurden, wird die Entwicklung nun mit dem Enantiomer S-Ketamin weiter durchgeführt. Interessanterweise haben Tierstudien für das R-Ketamin günstige antidepressive Effekte ohne die für S-Ketamin beschriebenen

dissoziativen Nebenwirkungen erkennen lassen. Eine entsprechende Studie bei Menschen ist jedoch noch nicht publiziert worden.

Obwohl die zurzeit vorliegenden Studienergebnisse sehr viel versprechend sind, werden sich zukünftige Studien auf folgende Bereiche beziehen:

- den Weg der Verabreichung – d.h. intravenös oder intranasal oder peroral,
- die richtige Dosierung,
- die Dosisintervalle,
- die Behandlungsdauer,
- die Praktikabilität mit Komedikation,
- die Sicherheit bei Langzeitanwendung,
- die Nebenwirkungen bei einer speziell vulnerablen Population und
- *last but not least* das Suchtpotenzial.

In den USA haben sich an verschiedenen Behandlungseinrichtungen sogenannte „Ketamine-Clinics“ etabliert, um diese Behandlungsmethode in einem qualifizierten Setting Patienten zur Verfügung zu stellen. In Europa ist diese Art des Behandlungssettings noch nicht üblich. Es wäre jedoch überlegenswert, dass sogenannte „Brain-Health Centers“ eingerichtet werden, an die sich Patienten mit Depressionen bzw. bestehender Suizidalität wenden können, um eine rasche antidepressive bzw. eine anti-suizidale Therapie zu erhalten. Diese „Brain-Health Centers“ könnten analog zu einem physikalischen Institut eingerichtet werden und z. B. neben der Ketamin-Therapie auch Methoden wie die transkranielle Magnetstimulation, Lichttherapie bzw. Neurofeedback anbieten. Dadurch würde den psychiatrischen Erkrankungen auch ein Stigma genommen und vor allem bei Patienten mit Depressionen bzw. mit suizidalen Symptomen eine rasche Besserung erreicht werden.

Weiters würde auch zum Ausdruck gebracht werden, dass die Symptomatik nicht kausal in Lebensumständen zu suchen ist, sondern einem Krankheitsbild wie jedem anderen in der Medizin zuzuordnen ist. Viktor Frankl hat dies in den 1950er Jahren so schön ausgedrückt, indem er schreibt „Die Person schlummert hinter den Mauern der Erkrankung“ und nachdem die Mauer der Erkrankung entweder ganz oder teilweise durch eine rasch wirksame Therapie abgetragen ist, kann man mit dem Menschen, der Person, psychotherapeutische Gespräche führen, um eventuell den Lebensstil zu verändern bzw. Behinderungen, die aus der Krankheit entstanden sind, adäquat zu begegnen – wie

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 119

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

Novartis Pharma GmbH, Stella-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

es auch bei anderen medizinischen Erkrankungen der Fall ist.

Die Ketamin-Therapie zeigt uns auf, dass neben der monoaminergen Theorie (Serotonin, Noradrenalin und Dopamin betreffend) auch weitere Mechanismen bei der Pathophysiologie der Depression, nämlich das glutamaterge System (insbesondere NMDA- und AMPA-Rezeptoren) von Bedeutung sind. Interessanterweise konnten Studien der Wiener Klinik zeigen, dass Ketamin bei therapeutischen Dosen keine relevante Bindung am Serotonintransporter aufweist – ein Wirkmechanismus, der für einen Großteil der zurzeit verfügbaren Antidepressiva, insbesondere SSRIs, wesentlich ist [4]. Der rasche antidepressive Effekt von Ketamin wird mit hoher Wahrscheinlichkeit über neurotrophe Faktoren wie BDNF vermittelt, wie in Tierversuchen gezeigt werden konnte [5].

Die Therapie mit Ketamin ist ein Anfang, dafür weitere Antidepressiva mit einem vergleichbaren Mecha-

nismus zu untersuchen und sie für die Patientenbehandlung verfügbar zu machen.

Literatur:

1. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351–4.
2. Kraus C, Rabl U, Vanicek T, Carlberg L, et al. Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017; 21: 2–12.
3. Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol Psychiatry* 2017; 73: 1133–41.
4. Spies M, James GM, Berroterán-Infante N, Ibeschitz H, et al. Assessment of ketamine binding of the serotonin transporter in humans with positron emission tomography. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; (submitted for publication).
5. Li N, Lee B, Liu RJ, Banas M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010; 329: 959–64.

Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite II

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Bezeichnung des Arzneimittels: Quetiapin Sandoz 50 / 150 / 200 / 300 / 400 mg – Retardtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Retardtablette enthält 50 / 150 / 200 / 300 / 400 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 14 / 42 / 56 / 85 / 113 mg Lactose (wasserfrei) pro Retardtablette. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika; Diazepine, Oxazepine, Oxepine und Thiazepine, ATC-Code: N05AH04. **Anwendungsgebiete:** Quetiapin Sandoz ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie, Behandlung von bipolaren Störungen: – zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen – zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen – zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen, die in der manischen oder depressiven Episode auf die Behandlung mit Quetiapin angesprochen haben – Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1). Vor Einleiten der Behandlung muss der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetiapin abwägen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren von Cytochrom P450-3A4 – wie HIV-Proteasehemmern, Antimykotika vom Azoltyp, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon – ist kontraindiziert. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Typ A, Lactose (wasserfrei), Magnesiumstearat, Kristalline Maltose, Talkum. **Tablettenüberzug:** Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Typ A, Triethylcitrat. **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Rezept-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 01/2017

Bezeichnung des Arzneimittels: Quetiapin Sandoz 25 / 100 / 200 / 300 mg – Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 25 / 100 / 200 / 300 mg Quetiapin (als Quetiapinfumarat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 16,05 / 21,7 / 43,4 / 65,2 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat) pro Filmtablette. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antipsychotika, ATC-Code: N05AH04. **Anwendungsgebiete:** Quetiapin Sandoz ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie, Behandlung von bipolaren Störungen: zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen, zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen, zur Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf die Quetiapin-Behandlung angesprochen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom-P450-3A4-Hemmern wie HIV-Proteaseinhibitoren, Antimykotika vom Azoltyp, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Povidon (K 29/32), hochdisperses Siliciumdioxid-Hydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A). **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Titandioxid (E-171). Zusätzlich für Quetiapin Sandoz 25 mg - Filmtabletten: Eisenoxid rot (E-172), Eisenoxid gelb (E-172). Zusätzlich für Quetiapin Sandoz 100 mg - Filmtabletten: Eisenoxid gelb (E-172). **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Rezept-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 07/2016 (25 mg), 11/2016 (100/200/300 mg)

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

Klassifikation und Behandlungsmöglichkeiten von Gliomen – Was gibt es Neues?

A. Leibetseder¹, S. Rainer¹, M. Hutterer^{1,2,3}

Kurzfassung: In der aktualisierten WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 werden – zusätzlich zu den neuropathologischen Kriterien mit Morphologie (z. B. Astrozytom, Oligodendrogliom, Glioblastom) und WHO Grad (I–IV) – erstmals molekulare Biomarker berücksichtigt. Dieser Paradigmenwechsel ermöglicht eine präzisere Charakterisierung und Differenzierung von Tumorentitäten (diagnostischer Biomarker), eine bessere Vorhersage der individuellen Prognose bzw. Überlebenszeit (prognostischer Biomarker) und/oder eine genauere Abschätzung des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie (prädiktiver Biomarker).

Die wichtigsten molekularen Marker sind der Nachweis einer IDH-Mutation, einer 1p19q-Ko-Deletion und die Bestimmung des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus. Wenn eine molekulargenetische Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, wird der Tumor als „NOS“ („not otherwise specified“) klassifiziert.

Gliome WHO II–IV mit einer IDH-Mutation (IDH-mut) haben im Vergleich zu Gliomen WHO II–IV ohne IDH-Mutation (IDH Wildtyp, IDH-wt) eine deutlich bessere Prognose bzw. längere Überlebenszeit. „Lower-graded“ IDH-wt-Astrozytome WHO Grad II–III hingegen zeigen in der Regel ein biologisches Verhalten wie ein Glioblastom WHO IV IDH-wt. Durch den Nachweis einer 1p19q-Ko-Deletion können nun Oligodendrogliome (IDH-mut, 1p19q-Ko-Deletion) eindeutig von Astrozytomen (IDH-wt/mut, keine 1p19q-Ko-Deletion) unterschieden werden. Oligodendrogliome haben zudem eine bessere Prognose als Astrozytome IDH-wt/mut und zeigen ein besseres Thera-

pieansprechen auf eine postoperative kombinierte Strahlentherapie/PCV-Chemotherapie.

Die Berücksichtigung molekularer Biomarker hat – in Zusammenschau mit dem Alter (< 65 Jahre vs. 65–70 Jahre vs. > 70 Jahre mit Beachtung des biologischen Alters) und dem klinischen Zustand (Karnofsky Index $\geq 60\%$) eines Patienten – eine große Bedeutung bei der Empfehlung einer individualisierten Behandlung, aber auch beim Design und der Auswertung klinischer Studien, erlangt.

Schlüsselwörter: WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016, IDH-Mutation, 1p19q-Ko-Deletion, MGMT-Promotor-Methylierung, Therapie-stratifizierung

Abstract: Classification and Treatment Recommendations of Gliomas. The updated WHO classification of brain tumours from 2016 reflects a paradigm shift, replacing traditional histology-based glioma diagnostics with an integrated histological and molecular classification system. In addition to neuropathological characteristics, including morphology (e.g. astrocytoma, oligodendroglioma, and glioblastoma) and WHO Grading (I–IV), integrated molecular biomarkers allow a more precise characterization and differentiation of tumor entities (diagnostic biomarker), a better prediction of survival time and outcome (prognostic biomarker) and/or response to treatment (predictive biomarker).

The most important molecular biomarkers are the detection of an IDH mutation and 1p19q

codeletion as well as the determination of the MGMT-promotor methylation status. If molecular testing cannot be performed, the tumour is classified as “NOS” (“not otherwise specified”).

In general, gliomas WHO II–IV with IDH mutation (IDH-mut) have a significantly longer prognosis and longer survival time compared to gliomas WHO II–IV without IDH mutation (IDH wildtype, IDH-wt). It has also to be considered, that “lower graded” astrocytomas WHO II–III without IDH mutation (IDH-wt) show biological properties similar to glioblastomas WHO IV IDH-wt. Due to the detection of 1p19q codeletion oligodendrogliomas (IDH-mut, 1p19q codeletion) can now clearly distinguished from astrocytomas (IDH-wt/mut, no 1p19q codeletion). Furthermore, oligodendrogliomas have a better prognosis than astrocytomas and a better response to treatment with postoperative radiotherapy/PCV chemotherapy.

The consideration of molecular biomarkers – in addition to age (< 65 years vs. 65–70 years vs. > 70 years, taking into account the biological age) and clinical performance status (Karnofsky Index $\geq 60\%$) – has obtained high importance in individual therapy recommendations, but also for the design and interpretation of clinical studies. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (3): 84–93.**

Keywords: WHO Classification of Brain tumors from 2016, IDH Mutation, 1p19q Co-Deletion, MGMT Promotor Methylation, Treatment stratification

Review dieser Übersichtsarbeit für die „Arbeitsgruppe Neuroonkologie“ der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie durch:
Prim. Assoc.-Prof. PD Dr. Stefan Oberndorfer (Klinische Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum St. Pölten, Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften)
Univ.-Prof. Dr. Günther Stockhammer (Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck)
Ass.-Prof. Dr. Franz Payer (Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz)

■ Einleitung

Gliome sind die häufigsten primären Tumore des zentralen Nervensystems und machen etwa 30–50 % aller Gehirntumore im Erwachsenenalter aus. Ihre Inzidenz liegt bei etwa 5–8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr [1–3]. Das häufigste (ca. die Hälfte aller neu diagnostizierten Gliome) und gleichzeitig bösartigste Gliom ist das Glioblastom WHO-Grad IV (GBM).

Eingelangt am 10.04.2017, angenommen am 26.04.2017, Pre-Publishing Online am 26.06.2017

Aus der ¹Klinik für Neurologie 1, NeuroMed Campus, Kepler Universitätsklinikum Linz, Österreich; ²Klinik und Poliklinik für Neurologie, ³Wilhelm-Sander-Therapieeinheit Neuroonkologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Regensburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Markus Hutterer, Klinik für Neurologie 1, NeuroMed Campus, Kepler Universitätsklinikum Linz; Wagner-Jauregg-Weg 15, A-4020 Linz, E-mail: markus.hutterer@gmx.at

Gliome können aus verschiedenen Zelltypen wie neuronalen Stammzellen, Astrozyten oder Oligodendrozyten entstehen [4]. Daher wurden sie bis Mai 2016 entsprechend der 2007 WHO-Klassifikation der Hirntumore [5] nach neuropathologischen (lichtmikroskopischen) Kriterien in niedrigmaligne Gliome WHO-Grad I–II (pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I; Astrozytom, Oligodendrogliom, Oligoastrozytom WHO-Grad II) und hochmaligne Gliome WHO-Grad III–IV (anaplastisches Astrozytom, Oligodendrogliom, Oligoastrozytom WHO-Grad III; Glioblastom WHO-Grad IV) eingeteilt.

Zuletzt konnten allerdings verschiedene klinisch-neuropathologische Untersuchungen [6–8] und Therapiestudien mit explorativen Biomarker-Analysen [9–15] zeigen, dass das klinische Outcome von Gliom-Patienten besser mit der Berücksichtigung von molekularen Biomarkern als mit histolo-

gischen Merkmalen alleine korreliert. Aus diesem Grund wurden in der 2016 WHO-Klassifikation der Hirntumore nun erstmals molekulare Biomarker integriert [16].

In Abhängigkeit vom Alter und dem klinischen Zustand (Karnofsky-Index) eines Patienten werden verschiedene molekulare Biomarker zur Stratifizierung einer individuellen multimodalen Therapieempfehlung im Rahmen eines interdisziplinären Hirntumorboards eines neuroonkologischen Zentrums verwendet.

Dieser Artikel soll nun einen Überblick über die Neuerungen der WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 in Zusammenschau mit den aktuellsten Therapiestudien und deren Auswirkungen auf die Behandlungsempfehlungen von Gliomen WHO-Grad II–IV geben.

■ WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016

Mit der WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 [16] (Tabelle 1) kommt es – zusätzlich zu den klassischen histopathologischen Merkmalen (z. B. Astrozytom, Oligodendrogliom, Glioblastom) und dem WHO Grad (I–IV) – erstmals zu einer Berücksichtigung von molekularen Biomarkern. Damit kann (i) eine Präzisierung der Charakterisierung und Differenzierung von Tumorentitäten (diagnostischer Biomarker), (ii) eine bessere Vorhersage der individuellen Prognose bzw. Überlebenszeit (prognostischer Biomarker) und (iii) eine genauere Abschätzung des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie (prädiktiver Biomarker) erreicht werden.

Durch diesen Paradigmen-Shift müssen die geforderten neuropathologischen und molekularen Untersuchungen in einem neuroonkologischen Zentrum durchgeführt werden können. Eine Vorschrift, welche spezifischen Testverfahren verwendet werden müssen, gibt es derzeit nicht, es wird jedoch versucht einheitliche Standards zu definieren [17].

Die wichtigsten molekularen Biomarker der 2016 WHO-Klassifikation der Hirntumore sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Für die Charakterisierung eines Glioms werden drei Parameter zu einer mehrschichtigen („multi-layered“) Diagnose zusammengeführt: Der „Layer 1“ entspricht dem histologischen Subtyp, der „Layer 2“ dem histologischen Tumor- (WHO-) Grad und der „Layer 3“ den molekularen Informationen. Der finale „Top Layer“ beinhaltet schließlich die gesamte integrierte Diagnose, wie zum Beispiel: „Oligodendrogliom WHO-Grad II, IDH-mutiert und 1p19q-kodeletiert“.

Wenn keine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden kann, wird der Tumor als „NOS“ („not otherwise specified“) klassifiziert, d. h. die Diagnose wurde rein histologisch gestellt.

Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Bedeutung und das praktische Vorgehen bei der Bestimmung molekularer Biomarker von Gliomen. Die Einteilung in 5 Gruppen erfolgte in Anlehnung an die 2016 WHO-Klassifikation der Hirntu-

Tabelle 1: 2016 WHO-Klassifikation der Gliome

Tumor-Klassifikation	WHO-Grad
Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumore	
Diffuses Astrozytom, IDH-mut	II
– Gemistozytisches Astrozytom, IDH-mut	
Diffuses Astrozytom, IDH-wt*	II
Diffuses Astrozytom, NOS	II
Anaplastisches Astrozytom, IDH-mut	III
Anaplastisches Astrozytom, IDH-wt*	III
Anaplastisches Astrozytom, NOS	III
Glioblastom, IDH-wt	IV
– Riesenzelliges Glioblastom	
– Gliosarkom	
– Epithelioides Glioblastom*	
Glioblastom, IDH-mut	IV
Glioblastom, NOS	IV
Diffuses Mittellinien-Gliom, H3-K27M-mut	IV
Oligodendrogliom, IDH-mut und 1p19q-Ko-Deletion	II
Oligodendrogliom, NOS	II
Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mut und 1p19q-Ko-Deletion	III
Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS	III
Oligoastrozytom, NOS**	II
Anaplastisches Oligoastrozytom, NOS**	III
Andere astrozytäre Tumore	
Pilozytisches Astrozytom	I
– Piloxyoides Astrozytom [§]	
Subependymales „giant-cell“ Astrozytom	I
Pleomorphes Xanthoastrozytom	II
Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom	III
NOS („not otherwise specified“), keine molekulare Testung möglich	
* Vorläufige Tumorentität oder Variante.	
** Die Diagnose eines „Oligoastrozytoms NOS“ ist in der Klassifikation stark abgeschwächt und sollten durch die Bestimmung der IDH-Mutation und 1p19q-Ko-Deletion einem Oligodendrogliom bzw. Astrozytom zugeordnet werden.	
[§] Die pilomyxoides Astrozytom-Variante ist keinem WHO-Grad zugeordnet.	

more und rezente klinisch-neuropathologische Untersuchungen [6, 7, 16, 18–20].

IDH1- und IDH2-Mutation

Astrozytäre und oligodendrogliale Gliome WHO-Grad II bis IV werden primär durch den Nachweis einer Mutation in den Genen der „Isocitrat-Dehydrogenase 1 oder 2“ (IDH1, IDH2) in IDH-mutierte (IDH-mut) und IDH-Wildtyp- (IDH-wt) Tumore unterteilt (Abbildung 1).

Die Enzyme IDH1/IDH2 sind Teil des Zitrat-Zyklus und damit wesentlich an der Energiegewinnung einer Zelle beteiligt. Durch eine heterozygote IDH-Mutation wird aus α -Ketoglutarat (α -KG) vermehrt D-2-Hydroxyglutarat (D-2-HG) gebildet. Dieser Onko-Metabolit führt zu einer Vielzahl von epigenetischen Veränderungen mit ausgedehnter (Hyper-) Methylierung der DNA (insbesondere von CpG-Dinukleotidreichen Genregionen, „CIMP“ = CpG island methylator phenotype) und Histonen. Zusätzlich kommt es zu Veränderungen der Funktionen von verschiedenen α -KG-abhängigen Enzymen (z. B. Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Hydroxylase, regelt den Abbau von HIF- α).

Tabelle 2: Wichtige molekulare Biomarker bei Gliomen

Molekularer Marker	Beschreibung	Nachweismethode	Tumorentitäten
<i>IDH-mut, IDH-wt</i>	Heterozygote Mutation des Enzyms „Isocitrat-Dehydrogenase“ 1 oder 2 => ausgedehnte epigenetische Veränderungen	Immunhistochemie (IDH1-R132H-Mutation), DNA- (Pyro-) Sequenzierung	Astrozytäre und oligodendrogliale Gliome, Glioblastome
<i>1p19q-Ko-Deletion (LOH1p19q)</i>	Verlust der Heterozygosität (LOH) der Chromosomen 1p und 19q	Mikrosatelliten-PCR, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), MLPA	IDH-mut oligodendrogliale Gliome
<i>ATRX-Mutation bzw. Verlust</i>	Inaktivierende Mutationen im ATRX- (α -thalassemia / mental retardation syndrome X-linked) Gen => Verlust der nuklearen ATRX-Expression mit Telomer-Stabilisierung/Verlängerung	Immunhistochemie (Verlust der nukleären Expression), DNA- (Pyro-) Sequenzierung (Mutation)	IDH- oder H3F3A-mutierte astrozytäre Gliome
<i>hTERT-Mutation</i>	Aktivierende Mutationen im hTERT- (Telomerase reverse Transkriptase) Promotor => gesteigerte hTERT-Expression mit Telomer-Stabilisierung/Verlängerung	DNA- (Pyro-) Sequenzierung (Mutation)	IDH-mut und 1p19q-kodeletierte oligodendrogliale Gliome, Glioblastome IDH-wt
<i>MGMT-Status (MGMT-Promotor-Methylierung)</i>	Methylierung des „O6-Methylguanin-Methyltransferase“- (MGMT-) Promotors	Methylierungs-spezifische PCR, Bisulfit-DNA- (Pyro-) Sequenzierung	Glioblastome IDH-wt
<i>BRAF-V600E-Mutation</i>	Aktivierende Mutation des Proto-Onkogens BRAF (Serine/Threonin-Protein Kinase) => Fehlregulation des MAPK/ERK-Signalwegs (Zellteilung, Zelldifferenzierung)	Immunhistochemie, DNA- (Pyro-) Sequenzierung (Mutation)	Pleomorphes Xanthoastrozytom WHO II–III, Gangliogliom WHO I–III, pilozytisches Astrozytom WHO I (< 10 %, extrazerebellär), epitheloides Glioblastom WHO IV
<i>BRAF Mutationen/Duplikationen, inkl. KIAA1548-Fusion</i>		Reverse Transkriptions-PCR, FISH	Pilozytisches Astrozytom (sporadische KIAA1548 Fusion, 50–65 %, meist zerebellär)
<i>Histon H3F3A-K27M-Mutationen</i>	Mutationen im Histon H3F3A K27M-Gen => epigenetische Veränderungen (OLIG2, FOXG1)	Immunhistochemie (H3F3A-K27M-Mutation), DNA- (Pyro-) Sequenzierung	Diffuse Mittellinien-Gliome (Thalamus, Pons, Myelon) im Kindesalter
<i>Histon H3F3A-G34-Mutationen</i>	Mutationen im Histon H3F3A G34-Gen => epigenetische Veränderungen (Hypomethylierung)	Immunhistochemie (H3F3A-G34-Mutation), DNA- (Pyro-) Sequenzierung	Glioblastome (supratentoriell) im Adoleszenzalter

Eine IDH-Mutation geht grundsätzlich mit einer guten bis intermediären Prognose einher (Abbildung 1). Zudem sind meist jüngere Patienten betroffen, die Tumore sind bei Diagnosestellung meist größer, häufiger im Frontallappen lokalisiert und mit einem proneuralen Genexpressionsmuster assoziiert [21, 22]. IDH-mutierte Glioblastome sind selten (< 10 %) und haben einen wesentlich günstigeren Verlauf als IDH-wt-Glioblastome.

Es liegt daher ein grundsätzlicher (biologischer) Unterschied zwischen IDH-mut- und IDH-wt-Gliomen vor. Dies trifft auch auf „lower-graded“ Gliome WHO II–III ohne IDH-Mutation (IDH-wt) zu, welche ein biologisches Verhalten und eine Prognose vergleichbar mit einem IDH-wt-Glioblastom WHO Grad IV haben [6, 7, 21, 22]. Diese Erkenntnisse führten zuletzt zu einem grundsätzlichen Umdenken in der Behandlung von Gliomen WHO-Grad II–III (Abbildung 1 – Gruppen 1, 2 und 5).

1p19q-Ko-Deletion

Der Nachweis einer 1p19q-Ko-Deletion ist ein diagnostischer Biomarker für oligodendrogliale Gliome [16] und hat eine

prognostische Bedeutung bei Gliomen WHO-Grad II–III (oligodendrogliale Tumore haben ein besseres Outcome als astrozytäre Tumore). Zudem besitzt eine 1p19q-Ko-Deletion eine prädiktive Aussagekraft bei Oligodendrogliomen WHO II–III, welche postoperativ mit Strahlentherapie und adjuvanter PCV-Chemotherapie (Procarbazin/Natulan, CCNU/Lomustin und Vincristin) anstatt mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt werden [9, 11, 13].

Zu beachten ist, dass nur eine komplette 1p19q-Ko-Deletion in Kombination mit einer IDH-Mutation mit einer guten Prognose einhergeht. Eine 1p19q-Teilmutation ist mit einem schlechteren Outcome, vergleichbar mit einem IDH-wt-Glioblastom, assoziiert [4, 23].

Durch die Bestimmung der molekularen Biomarker „IDH-Mutation“ und insbesondere „1p19q-Ko-Deletion“ ist eine klare Unterscheidung zwischen einem Astrozytom und Oligodendrogliom möglich. Die lichtmikroskopische Diagnose „Oligoastrozytom“ ist in der aktuellen Klassifikation stark abgeschwächt und sollte nur noch im Falle eines Fehlens der

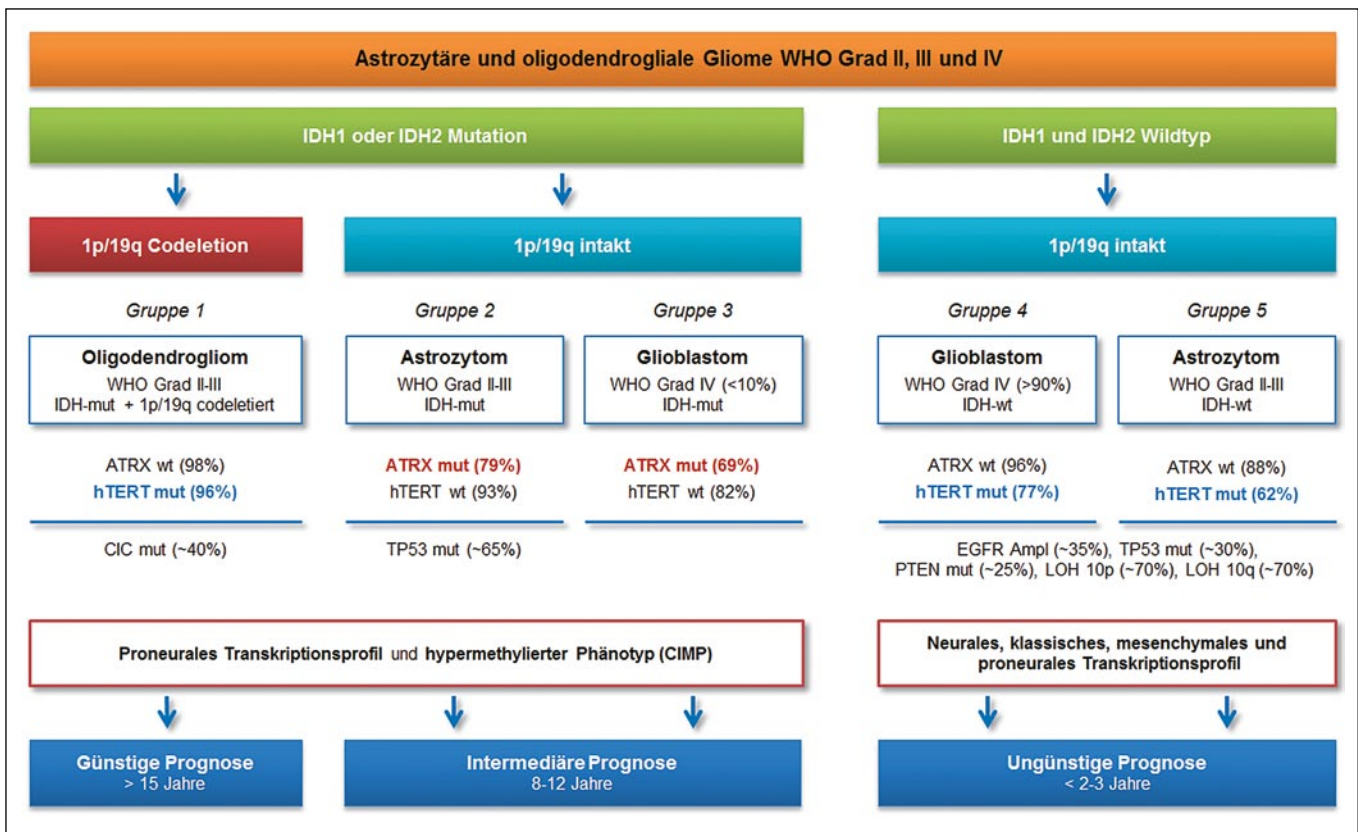


Abbildung 1: Übersicht zur Klassifikation und Prognose von Gliomen WHO-Grad II–IV in Abhängigkeit der molekularen Biomarker IDH-Mutation, 1p19q-Ko-Deletion, ATRX-Verlust und hTERT-Mutation. Die Einteilung in 5 Gruppen erfolgte in Anlehnung an die WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 und rezente klinisch-neuropathologische Studien [6, 7, 16, 18–20]

molekularen Marker verwendet werden (Oligoastrozytom, NOS) (Tabelle 1).

ATRX- und hTERT-Mutationen

Mehrere klinisch-neuropathologische Untersuchungen haben gezeigt, dass diffus-infiltrierende Gliome entweder (i) aktivierende Mutationen im hTERT- (Telomerase reverse Transkriptase) Promotor oder (ii) inaktivierende Mutationen im ATRX- (α -thalassaemia/mental retardation syndrome X-linked) Gen besitzen.

Eine hTERT-Promotor-Mutation führt zu einer gesteigerten Telomeraseaktivität mit Verlängerung der Telomere von Chromosomen. Eine ATRX-Gen-Mutation resultiert in einem Verlust der nuklearen ATRX-Expression einer Tumorzelle, wodurch der Einbau des H3.3-Histons in die Telomere als Teil des „chromatin remodeling complexes“ gestört wird. Beide Veränderungen führen zu einer Stabilisierung bzw. Verlängerung der Chromosomenenden (Telomere) mit Förderung der Unsterblichkeit von Tumorzellen [6, 7, 20, 23] (Abbildung 1).

hTERT-Promotor-Mutationen sind am häufigsten bei IDH-mut und 1p19q-ko-deletierten Oligodendrogliomen (Gruppe 1), IDH-wt-Glioblastomen (Gruppe 4) und IDH-wt-Astrozytomen (Gruppe 5) nachweisbar. ATRX-Veränderungen hingegen dominieren bei IDH-mut-Astrozytomen (Gruppe 2) und IDH-mut-Glioblastomen (Gruppe 3).

Interessanterweise sind IDH-wt-Astrozytome und IDH-wt-Glioblastome mit einer alleinigen hTERT-Mutation mit einer deutlich schlechteren Überlebenszeit assoziiert als vergleich-

bare Patienten ohne diese Veränderung. IDH-mut- und 1p19q-ko-deletierte Oligodendrogliome mit einer zusätzlichen hTERT-Mutation („triple-positiv“) zeigten hingegen ein signifikant besseres Outcome als Oligodendrogliome ohne hTERT-Mutation [6, 7, 20]. Bei IDH-wt-Glioblastomen (Gruppe 4) war das Vorhandensein einer ATRX-Mutation mit einer besseren Prognose assoziiert. Bei IDH-mut-Astrozytomen (Gruppe 2) und IDH-mut-Glioblastomen (Gruppe 3) hingegen führte eine Veränderung von hTERT und/oder ATRX zu keiner Änderung der Prognose [6, 7, 20].

BRAF-Mutation

Aktivierende Veränderung des BRAF-Proto-Onkogens (Serin/Threonin-Kinase) durch Mutationen, Duplikationen oder Fusionen mit einem anderen Gen führen zu einer pathologischen Aktivierung des Mitogen-aktivierten-Proteinkinase- (MAPK-) Signalweges mit Steigerung der Zellproliferation.

Die häufigste Mutation BRAF-V600E mit konstitutiver BRAF-Aktivierung wird häufig beim pleomorphen Xanthoastrozytom WHO-Grad II–III (50–65 %), Gangliogliom WHO-Grad I–III (20–75 %), pilozytischen Astrozytom WHO-Grad I (< 10 %; insbesondere extrazerebellär), subependymalen Riesenzell-Astrozytom WHO-Grad I und epitheloiden Glioblastom WHO-Grad IV gefunden [24–26]. Kann eine BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen werden, ist in Einzelfällen eine Behandlung mit BRAF-Inhibitoren möglich [27–32]. Beim pilozytischen Astrozytom WHO-Grad I wurden verschiedene BRAF-Mutationen beschrieben, am häufigsten kommt jedoch eine BRAF-KIAA1548-Fusion vor (50–65 %, meist zerebellär) [24–26] (Tabelle 2)

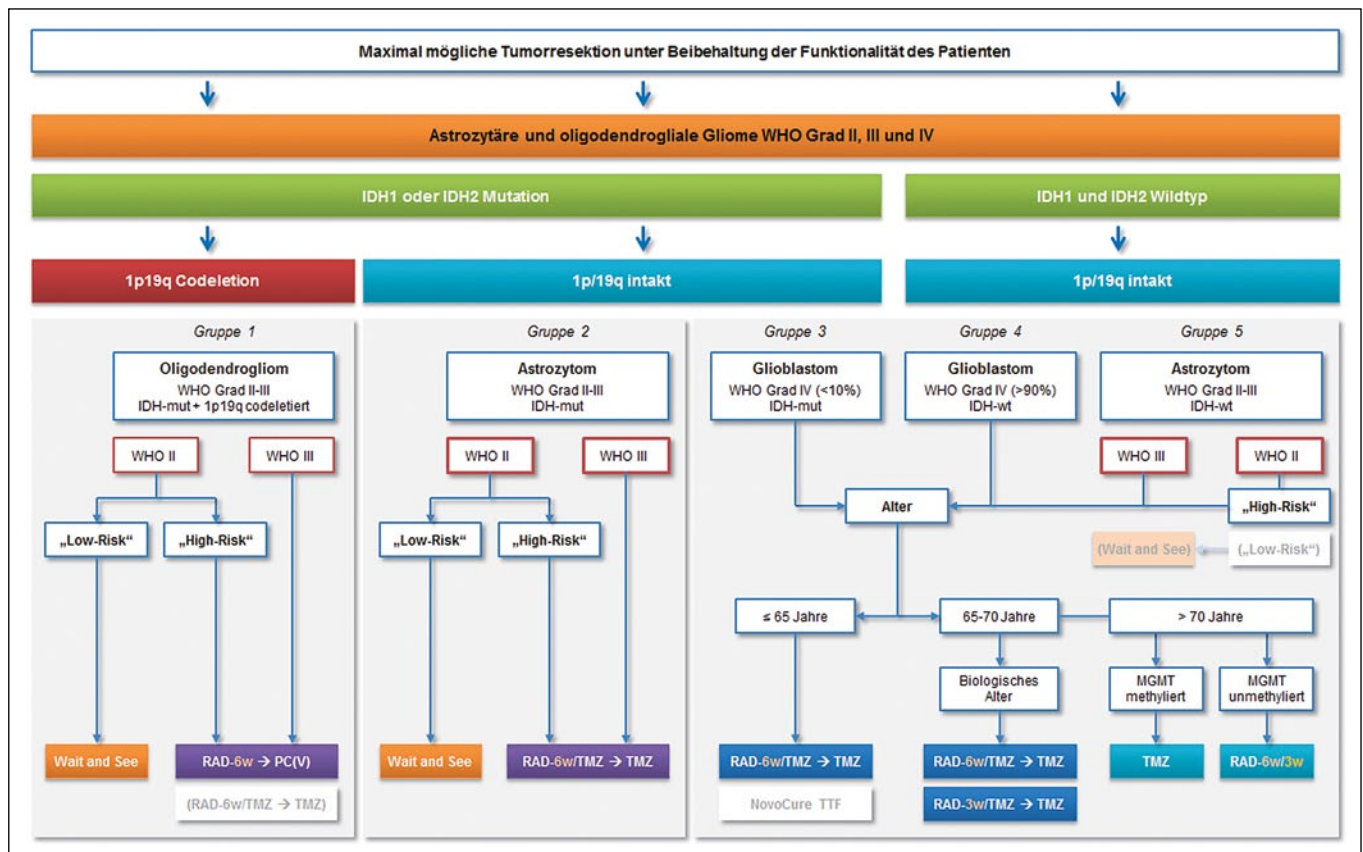


Abbildung 2: Übersicht zu den wichtigsten Standardtherapien (Primärtherapie) für Gliome WHO-Grad II–IV des Erwachsenenalters nach einer maximalen neurochirurgischen Tumorresektion mit Funktionserhalt. Die Basis der Therapieempfehlungen ist die WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 und die Leitlinien bestimmenden Therapiestudien der letzten Jahre (Erklärungen und Referenzen im Text).

Abkürzungen: Rad-6w (Strahlentherapie 30 x 2 Gy ED, 60 Gy GHD, 6 Wochen analog Stupp Protokoll); Rad-3w (Strahlentherapie 15 x 2,67 Gy ED, 40 Gy GHD, Dauer 3 Wochen analog Perry et al., 2017)

H3.3-K27M- und H3.3-G34-Mutationen

Als neue Entität in der aktualisierten WHO-Klassifikation werden unter den IDH-wt-Astrozytomen bzw. IDH-wt-Glioblastomen eine – vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen auftretende – Gruppe von Gliomen mit Mutationen im H3F3A-Gen definiert. Letzteres kodiert für das Histon H3.3, welches zwei funktionell relevante Hotspot-Mutationen umfasst: (i) H3.3-K27M-mutierte Gliome kommen hauptsächlich in Mittellinien-nahen Strukturen wie Thalamus, Brücke (diffuse intrinsische pontine Gliome) und Rückenmark vor („diffuse Mittellinien-Gliome, H3F3A-K27M-mut“) und gehen mit einer ungünstigen Prognose vergleichbar mit einem Glioblastom WHO-Grad IV einher. (ii) Eine H3.3-G34 Mutation hingegen führt meist zu einem hypermethylierten Phänotyp und einem supratentoriellen Glioblastom WHO-Grad IV [33–35] (Tabelle 2).

MGMT-Promotor-Methylierung

Das Chemotherapeutikum Temozolomid (TMZ) wirkt über eine Alkylierung der DNA mit konsekutiver Störung der DNA-Replikation und führt damit zur Apoptose proliferierender Tumorzellen. Die O6-Methylguanin-DNA-Methyl-Transferase (MGMT) ist ein DNA-Reparatur-Enzym, welches die TMZ-vermittelte DNA-Alkylierung wieder rückgängig macht. Die Translation des Enzyms MGMT wird über die Methylierung des MGMT-Promotors gesteuert (MGMT-Promotor methyliert = Promotor nicht aktiv = kein Genprodukt = kein Resistenzmechanismus).

Durch einen fehlenden oder aktiven Resistenzmechanismus kann der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus als prädikti-

ver Marker für eine TMZ-Chemotherapie herangezogen werden. So besitzen GBM-Patienten mit einer MGMT-Promotor-Methylierung [MGMT+] im Vergleich zu Patienten ohne MGMT-Promotor-Methylierung [MGMT–] einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn sie postoperativ mit einer kombinierten Strahlen- und TMZ-Chemotherapie (Stupp-Protokoll) behandelt werden (MGMT+ mit OS 23,4 Monate, MGMT– mit OS 12,6 Monate). Eine Behandlung mit der alleinigen Strahlentherapie zeigte diesen Effekt nicht (MGMT+ mit OS 15,3 Monate, MGMT– mit OS 11,8 Monate) [36–38].

Eine MGMT-Promotor-Methylierung liegt etwa bei 40–45 % der Glioblastom-Patienten vor [36–38]. Da IDH-mut-Oligodendrogliome und Astrozytome häufig mit einem hypermethylierten Phänotyp (CIMP+) assoziiert sind, ist auch bei diesen Tumoren häufig eine MGMT-Promotor-Methylierung nachweisbar (Abbildung 1).

■ Therapieempfehlungen für Gliome

Die WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 mit der Integration verschiedener diagnostischer, prognostischer und prädiktiver molekularer Biomarker hat mittlerweile eine sehr große Bedeutung bei der Festlegung einer individualisierten Therapieempfehlung im Rahmen eines interdisziplinären Hirntumorboards, wie auch beim Design und der Auswertung klinischer Studien erfahren. Im Folgenden sollen – basierend auf der oben dargestellten Gruppeneinteilung der Gliome (Abbildung 1) – die derzeitigen Behandlungsempfehlungen auf

Tabelle 3: Beispiele laufender klinischer Studien und möglicher zukünftiger Therapieansätze

Studie (Phase)	Schema / Substanz(en)	Prinzip	Gliom	Studienkoordinator
RESIST (Phase I)	PEPIDH1M Peptidvakzine (intradermal)	Immuntherapie (Blockade IDH1R132H Mut)	Gliom WHO II	Rez G. Vlahovic (Duke University)
NOA-16 / NONK-6 (Phase I)	IDH1-Peptidvakzine	Immuntherapie (Blockade IDH1R132H Mut)	Gliom WHO III (IV), IDH-mut, 1p19q wt, ATRX-mut	Rez M. Platten (Heidelberg/Mannheim)
VAXIMM VXM01 (Phase I)	VXM01	Immuntherapie (Anti-VEGFR-2 DNA Vakzine)	Astrozytom WHO III, Glioblastom WHO IV	Rez Vaximm GmbH, W. Wick (Heidelberg)
STING (Phase III)	RAD/TMZ + TMZ + ICT-107 oder Placebo	Immuntherapie („Dendritic cells“ + 6 synth. Peptide)	Glioblastom WHO IV	ED ImmunoCellular Therap. Michael Weller (Zürich)
INTELLANCE 1 (Phase IIb/III)	ABT-414 + RAD/TMZ + TMZ	Immuntherapie („Antibody-Drug“ Konjugate - EGFR)	Glioblastom WHO IV, EGFR-Amplifikation	ED Abbvie Dr. Lassman (MSKCC)
CheckMate 548 (Phase II)	RAD/TMZ + Nivolumab vs. RAD/TMZ + Placebo	Krebsimmuntherapie (PD-L1-Inhibitor)	Glioblastom WHO IV, MGMT methyliert	ED Bristol-Meyers Squibb
CheckMate 498 (Phase III)	RAD/TMZ + TMZ vs. RAD/Nivolumab + Nivolumab	Krebsimmuntherapie (PD-L1-Inhibitor)	Glioblastom WHO IV, MGMT unmethyliert	ED Bristol-Meyers Squibb
CODEL EORTC 26081/22086 (Phase III)	RAD + PCV vs. RAD/TMZ + TMZ	Strahlentherapie + alkylierende Substanzen	Gliom WHO III, 1p19q-Ko-Deletion	EORTC K. Jaeckle (Mayo Clinic)
CATNON EORTC-26053-22054 (Phase III)	RT vs. RT/TMZ vs. RT+TMZ vs. RT/TMZ+TMZ	Strahlentherapie + alkylierende Substanz	Gliom WHO III, 1p19q wt	ED EORTC, NCIC, RTOG
TAVAREC EORTC 26091 (Phase II)	TMZ vs. BEV/TMZ	Antiangiogenese (VEGF-Antikörper)	Gliom WHO Grad II–III, 1p19q wt	Rez EORTC W. Wick (Heidelberg)
NOA-12/NONK-3 (Phase II)	BIBF1120 (Nintedanib) + Re-Bestrahlung	RTK-Inhibitor (VEGFR, FGFR, PDGFR)	Glioblastom WHO IV	Rez W. Wick (Heidelberg)

Basis der aktuellen Leitlinien-bestimmenden Therapiestudien dargestellt werden (Abbildung 2). Einer Strahlen- und/oder Chemotherapie geht immer eine maximal mögliche Tumoresektion mit Erhaltung der Funktionalität voraus. Die Ziele des Eingriffes sind die Gewinnung von Tumorgewebe für die neuropathologische Diagnostik und die Reduktion des Tumorumfanges für die Folgetherapien (prognostischer Faktor).

Gruppen 1, 2 und 5

Gliome WHO-Grad II, IDH-mut

Bei der Behandlung von Gliomen WHO-Grad II ist eine Unterscheidung von „low risk“- und „high risk“-Patienten notwendig. Basierend auf den Studien von Shaw et al., 2012 (RTOG 9802) [39], van den Bent et al. 2014 [40], Buckner et al. 2016 [11] und Baumert et al. 2016 (EORTC 22033-26033) [41] werden Patienten mit einem Gliom WHO-Grad II durch folgende Parameter als „high risk“ eingestuft: (i) Alter ≥ 40 Jahre, (ii) inkomplette Tumoresektion im post-operativen cMRT (inkl. Überschreitung der Mittellinie bzw. Lage im Mittelhirn/Hirnstamm) und/oder (iii) eine medikamentös schwer behandelbare Epilepsie bzw. neurologische Symptome (inkl. Neurokognition).

Die klinischen Studien von Shaw et al. 2012 [39] (RTOG 9802) und Buckner et al. 2016 [11] mit Nachbeobachtungszeiten von bis zu 12 Jahren konnten nachweisen, dass „high risk“-Patienten mit einem Gliom WHO II grundsätzlich von einer kombinierten Strahlentherapie (RAD, 59,4 Gy gesamte Herddosis GHD, 33 $\times$ 1,8 Gy Einzeldosis ED) mit adjuvan-

ter PCV-Chemotherapie (6 Zyklen) in der Primärtherapie profitieren (medianes OS 13,3 vs. 7,8 Jahre, HR 0,59, $P = 0,003$; 10-Jahre PFS-Raten 51 % vs. 21 %, 10-Jahre OS-Raten 60 % vs. 40 %) [11]. In einer explorativen Analyse der molekularen Subtypen zeigte sich jedoch, dass Astrozytome WHO-Grad II (IDH-mut/wt) im Gegensatz zu den Oligodendrogliomen WHO-Grad II (IDH-mut, 1p19q-Ko-Deletion) einen signifikant geringeren Überlebensvorteil nach einer kombinierten RAD/PCV-Behandlung aufwiesen [11].

In vielen (deutschsprachigen) neuroonkologischen Zentren wird bei der PCV-Chemotherapie auf Vincristin verzichtet, da diese Substanz häufig zu (neurotoxischen) Nebenwirkungen mit negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität führt. Zusätzlich konnte bisher keine gesicherte Wirkung bei Gliomen bei bekannt schlechter Liquorgängigkeit nachgewiesen werden [PC(V)].

TMZ ist im Vergleich zu PC(V) im Allgemeinen besser verträglich. Klinische Prüfungen der Wirksamkeit einer Strahlentherapie in Kombination mit TMZ liegen bei Gliomen WHO-Grad II bis dato nicht vor. Derzeit wird zu dieser Frage die Phase-III-Studie CODEL Intergroup (RAD/TMZ+TMZ vs. RAD+PCV in Patienten mit 1p19q-ko-deletierten „high risk“-Gliomen WHO-Grad II und anaplastischen Gliomen WHO-Grad III) durchgeführt (Tabelle 3).

Baumert et al. (EORTC 22033-26033) [41] konnten zeigen, dass eine Strahlentherapie (50,4 Gy GHD, 28 $\times$ 1,8 Gy ED) im Vergleich zu einer dosisintensivierten TMZ-Chemothera-

pie (75 mg/m² d1–21/c28, max. 12 Zyklen) zu keinem Unterschied im progressionsfreien Überleben (PFS) bei Gliomen WHO-Grad II führt. In einer molekularen Subgruppenanalyse war jedoch für Oligodendrogliome (WHO-Grad II, IDH-mut, 1p19q-Ko-Deletion) die Strahlentherapie hinsichtlich PFS deutlich wirksamer als die TMZ-Chemotherapie. Letzteres konnte für Astrozytome WHO II nicht nachgewiesen werden. Einschränkung muss jedoch betont werden, dass noch keine OS-Resultate vorliegen und keine Stratifizierung hinsichtlich des MGMT-Status durchgeführt wurde.

Behandlungsempfehlung: Entsprechend der aktuellen Studienlage sollten Patienten mit einem „high risk“-Low-grade-Oligodendrogliom WHO-Grad II (IDH-mut, 1p19q-Ko-Deletion) mit einer Strahlentherapie, gefolgt von einer adjuvanten PC(V)-Chemotherapie behandelt werden. Aufgrund des bis dato fehlenden Nachweises der Wirksamkeit von PCV bei Low-grade-Astrozytomen WHO II (IDH-mut, 1p19q wt), der besseren Verträglichkeit von TMZ, den ersten Ergebnissen der Baumert-Studie [40] (kein Unterschied RAD vs. TMZ) und der CATNON-Studie [42] (anaplastische Gliome WHO-Grad III profitieren von TMZ, siehe unten) sollten „high risk“-Low-grade-Astrozytome WHO II (IDH-mut, 1p19q wt) mit einer Strahlentherapie und TMZ (konkomitant und adjuvant, analog dem Stupp-Protokoll oder zumindest adjuvant für 6 Zyklen analog dem CATNON-Protokoll) behandelt werden (Abbildung 2).

Bei jungen Patienten mit einem „low risk“-Gliom WHO Grad II (IDH-mut mit/ohne 1p19q-Ko-Deletion) ist nach einer kompletten Tumoresektion eine „Wait and see“-Strategie mit cMRT-Kontrollen alle 3–6 Monate möglich.

Gliome WHO-Grad III, IDH-mut

Ähnlich wie für die Gliome WHO-Grad II konnten Cairncross et al. 2013 (RTOG 9402) [13] und van den Bent et al. 2013 (EORTC 26951) [9] mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 14 Jahren zeigen, dass in der Gruppe der anaplastischen Gliome WHO-Grad III eine 1p19q-Ko-Deletion einen (i) prognostischen Biomarker (signifikant besseres Outcome für Oligodendrogliome im Vergleich zu Astrozytomen) und einen (ii) prädiktiven Biomarker (Strahlentherapie vs. kombinierte Strahlen-/Chemotherapie mit PCV; medianes OS „not reached“ vs. 9,3 Jahre, HR 0,56) darstellt. Interessant ist, dass sich die Überlebenskurven in beiden Studien erst etwa 7 Jahre nach der Erstdiagnose trennten – eine adjuvante PCV-Chemotherapie erhöhte also die Anzahl der Langzeitüberleber nach 14 Jahren von etwa 20 % auf 55 % [9].

Wick et al. 2012 (NOA-04 Studie) [14] konnten zeigen, dass bei anaplastischen Gliomen WHO-Grad III bei einer Strahlentherapie alleine vs. PCV-Chemotherapie vs. TMZ-Chemotherapie kein Vorteil für einen dieser 3 Arme vorliegt. Eine Vergleichsstudie von RAD+PC(V) vs. RAD+TMZ für anaplastische Gliome WHO III gibt es derzeit nicht. Diese Fragestellung soll in der CODEL-Intergroup-Studie überprüft werden (siehe oben, Tabelle 3).

Beim ASCO 2016 wurde die Interims-Analyse der CATNON-Studie (Behandlung von anaplastischen Gliomen WHO-Grad III ohne 1p19q-Ko-Deletion mit RAD alleine vs. RAD + kon-

komitantes TMZ 75 mg/m² vs. RAD + 12 Zyklen adj. TMZ d1–5/c28 150–200 mg/m² vs. RAD + konkomitantes TMZ + 12 Zyklen adj. TMZ) [42] präsentiert. Die ersten Ergebnisse konnten zeigen, dass ein eindeutiger Überlebensvorteil für die adjuvante TMZ-Chemotherapie (Arm 3 und 4) vorliegt (HR 0,645; P = 0,0014). Die Resultate hinsichtlich der konkomitanten TMZ-Therapie (Arm 2) und die molekularen Subgruppenanalysen (MGMT-Status, IDH Mutation) sind noch ausständig.

Behandlungsempfehlung: Anaplastische Oligodendrogliome WHO-Grad III (IDH-mut, 1p19q-Ko-Deletion) sollten mit einer Strahlentherapie plus adjuvanter PC(V)-Chemotherapie und anaplastische Astrozytome WHO-Grad III (IDH-mut) – bis zum Vorliegen der endgültigen CATNON-Ergebnisse – maximal analog dem Stupp-Schema (Strahlentherapie plus konkomitantes/adjuvantes TMZ) behandelt werden (Abbildung 2). Bei guter TMZ-Wirksamkeit und Verträglichkeit sind auch 12 Zyklen Temozolomid im Einzelfall zu diskutieren, allerdings war zuletzt für das Glioblastom kein Vorteil für 12 TMZ-Zyklen im Vergleich zu 6 TMZ-Zyklen nachweisbar [43].

„Lower-graded“-Gliome WHO-Grad II–III, IDH-wt

Mehrere klinisch-neuropathologische Studien konnten nachweisen, dass das biologische Verhalten von Gliomen WHO-Grad II–III ohne IDH-Mutation (IDH-wt) einem Glioblastom WHO-Grad IV entspricht [6, 7]. Aus diesem Grund ist bei einem Astrozytom WHO-Grad II–III ohne IDH-Mutation in jedem Fall von einem „high risk“-Patienten auszugehen, so dass eine maximale Behandlung nach dem Stupp-Protokoll empfohlen wird.

Gruppen 3 und 4

Glioblastom WHO-Grad IV (IDH-wt, IDH-mut)

Die Standardtherapie beim neu diagnostizierten Glioblastom (GBM) ist seit 2005 unverändert eine maximal mögliche (sichere) Tumoresektion, gefolgt von einer postoperativen Strahlentherapie (60 Gy GHD, 30 × 2 Gy ED, Dauer 6 Wochen) plus konkomitantem TMZ (75 mg/m² täglich) und – nach einer 4-wöchigen Pause – 6 Zyklen einer adjuvanten TMZ-Chemotherapie (150/200 mg/m², d1–5/c28) [37, 38]. Eine kombinierte Behandlung ist im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie in der Lage, das mediane Überleben von 12,1 auf 14,6 Monate zu verlängern (OS-Raten nach 2 Jahren 27,2 % vs. 10,9 %, nach 5 Jahren 9,8 % vs. 1,9 %) [38]. Bevölkerungsbezogene Studien ergaben ca. 12 Monate [3].

Die MGMT-Promotor-Methylierung ist, wie bereits oben diskutiert, der stärkste prädiktive Biomarker für das Ansprechen einer TMZ-Chemotherapie (medianes OS, RAD/TMZ [MGMT-] vs. [MGMT+] = 12,6 vs. 23,4 Monate; RAD alleine [MGMT-] vs. [MGMT+] = 11,8 vs. 15,3 Monate) [36–38]. Interessant ist, dass 8,3 % Patienten mit einem unmethylierten MGMT-Promotor durch eine kombinierte RAD/TMZ-Behandlung – nicht jedoch durch eine RAD alleine – ein Langzeitüberleben von > 5 Jahre entwickelten [37, 38].

Ein höheres chronologisches Alter stellt einen negativen prognostischen Faktor dar (medianes OS, Alter < 50 Jahre [RAD] vs. [RAD/TMZ] = 13,6 vs. 17,4 Monate; Alter > 60 Jahre [RAD] vs. [RAD/TMZ] = 11,8 vs. 10,9 Monate) [36–38].

Eine Strahlen- und/oder Chemotherapie führt häufig zu Nebenwirkungen wie ausgeprägter Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Myelotoxizität mit Infektanfälligkeit bzw. Neigung zu Blutungen und dadurch negativer Auswirkung auf die Lebensqualität. Zusätzlich spielt eine Multimorbidität im Alter häufig eine wesentliche Rolle (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, kardiale Erkrankungen). Wick et al. 2012 (NOA-08 „Methusalem“-Studie) [14] haben daher untersucht, ob bei Patienten > 65 Jahre eine Strahlentherapie (60 Gy GHD) oder TMZ-Chemotherapie (TMZ 100 mg/m², one week on/one week off) wirksamer ist. Für die gesamte Studienpopulation konnte kein Unterschied im Outcome gesehen werden (median OS für [RAD] vs. [TMZ] = 9,6 vs. 8,6 Monate). Eine molekulare Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass TMZ bei methyliertem MGMT-Promotor wirksamer war als bei einem nicht-methylierten MGMT-Promotor (medianes OS [MGMT+] vs. [MGMT-] = 11,9. vs. 8,2 Monate). Im Strahlentherapie-Arm konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden (medianes OS [MGMT+] vs. [MGMT-] = 3,3. vs. 4,6 Monate).

Im März 2017 publizierten Perry et al. [44] eine Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kurzzeitbestrahlung (40 Gy GHD, 2,67 Gy ED, Dauer 3 Wochen) vs. Kurzzeitbestrahlung plus konkomitantes/adjuvantes TMZ bei GBM-Patienten > 65 Jahre untersuchte. Für die gesamte Studienpopulation konnte ein Überlebensvorteil bei guter Verträglichkeit für die kombinierte Behandlung gesehen werden (medianes OS 9,3 vs. 7,6 Monate, HR 0,67, $P < 0,001$). Nach molekularen Subanalysen war der MGMT-Status wiederum ein starker prädiktiver Faktor für ein Therapieansprechen (medianes OS für MGMT(+) und [RAD/TMZ] vs. [RAD] = 13,5 vs. 7,7 Monate, HR 0,53, $P < 0,001$; medianes OS für MGMT(-) und [RAD/TMZ] vs. [RAD] = 10,0 vs. 7,9 Monate, HR 0,75, $P = 0,055$).

In der neuroonkologischen Praxis ist das „chronologische bzw. biographische Alter“ bei älteren Patienten > 65 Jahre oft kein guter Parameter für Therapieentscheidungen, auch wenn dieses in klinischen Studien häufig verwendet wird. Das „biologische Alter“ älterer Patienten ist klinisch wesentlich relevanter, wenngleich es kein entsprechendes geriatrisches Assessment für diese Patientengruppe in dieser Indikation gibt. Wir empfehlen daher eine Unterscheidung von älteren Patienten mit einem „guten oder schlechten biologischen Alter“ zwischen 65 und 70 Jahren sowie einem „fortgeschrittenen Alter“ ab 70 Jahren. Kriterien für das biologische Alter sind die Kognition, die körperliche Aktivität und der Lebensstil (Ernährung, Gewicht, Nikotin, Alkohol) vor der Gliom-Erkrankung, sowie Komorbiditäten (z. B. kardiovaskuläre Risikofaktoren, chronische Schmerzen, psychiatrische Erkrankungen), familiäre Veranlagungen für Erkrankungen und die Compliance bei der Medikamenteneinnahme des Patienten.

Behandlungsempfehlung: Unter Berücksichtigung der genannten Studienergebnisse schlagen wir in Abhängigkeit des biographischen und biologischen Alters, des klinischen Zustandes und des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus folgenden Behandlungspfad für Patienten mit einem Glioblastom WHO-Grad IV vor:

Stupp-Protokoll

- Patient < 65 Jahre und KPS ≥ 60 %
- Patient zwischen 65 und 70 Jahren und einem „guten biologischen Alter“

Perry-Protokoll

- Patient zwischen 65 und 70 Jahren und einem „schlechten biologischen Alter“
- Patient > 70 Jahre und einem „guten biologischen Alter“

MGMT-Promotor: Patienten > 70 Jahre und einem „schlechtem biologischen Alter“ sollten entsprechend dem MGMT-Promotor Methylierungsstatus stratifiziert werden:

- MGMT+ = TMZ Chemotherapie
- MGMT- = Strahlentherapie mit 40 Gy GHD (3 Wochen, Perry-Protokoll) oder 60 Gy GHD (6 Wochen, Stupp-Protokoll)

Die Indikation für eine Strahlen- und/oder Chemotherapie bei Patienten in einem schlechten klinischen postoperativen Zustand (KPS ≤ 60 %) ist – unabhängig vom Alter – meist nicht gegeben. Diese profitieren in erster Linie von einer palliativen symptomorientierten Behandlung. Da der KPS im Einzelfall Schwächen in der Bewertung einer potentiellen Therapiefähigkeit aufweisen kann (z. B. Patienten mit Läsionen im Bereich der Capsula interna mit ausgeprägter Hemiparese bei guter kognitiver Funktion), können in der neuroonkologischen Praxis natürlich auch – dem neurologischen Zustandsbild entsprechend – Ausnahmen bestehen.

Optune, Novocure TTF

Stupp et al. konnten 2015 nachweisen [45], dass eine lokale Therapie mit alternierenden elektromagnetischen Wechselfeldern (Optune, Novocure TTF, Medical Device) zusätzlich zum Stupp-Protokoll einen Überlebensvorteil bei GBM-Patienten bringen kann (medianes OS 20,5 vs. 15,6 Monate; OS-Rate nach 2 Jahren 43 % vs. 29 %). Insgesamt wird diese Studie in der neuroonkologischen Community kritisch gesehen, da sie vorzeitig und bereits nach der Interimsanalyse beendet wurde, nachdem der primäre Endpunkt erreicht worden war. Es gab auch keinen Placebo-Arm und nach dem Studienabbruch hatte man den Patienten aus der Kontrollgruppe das Überwechseln in den Behandlungsarm erlaubt. Zudem zeigte eine Studie zur Progressionstherapie keinen Überlebensvorteil des Novocure-Devices im Vergleich zu „standard of care“ [46].

Rezidiv-Therapien

Therapiestandards für die Behandlung eines rezidierten oder progredienten Glioms WHO-Grad II–IV gibt es derzeit nicht. Die Empfehlung für eine optimale Rezidiv-Therapie muss stets individuell erfolgen und berücksichtigt neben dem Alter und dem klinischen Zustand das Ausmaß und die Lokalisation der Tumprogression sowie die jeweiligen Vorbehandlungen. Es stehen dann unterschiedliche Behandlungsoptionen wie eine Re-Operation, eine Re-Bestrahlung, eine Chemotherapie (z. B. TMZ Re-Challenge bei guter Wirksamkeit/Verträglichkeit und MGMT-Promotor-Methylierung, evtl. auch CCNU/Lomustin oder PC-Schema) oder eine zielgerichtete Therapie (z. B. Bevacizumab-Monotherapie oder in Kombination mit CCNU/Lomustin analog dem BELOB-Protokoll [47]) zur Verfügung.

Klinische Studien und zukünftige Therapiekonzepte

Derzeit werden verschiedene klinische Studien mit etablierten Behandlungsmethoden (Strahlentherapie und alkylierende Chemotherapie; z. B. CODEL- und CATNON-Studie, dosisintensiviertes TMZ) durchgeführt (Tabelle 3). Zukünftige Therapiekonzepte beinhalten zudem innovative Therapieansätze aus der Tumorimmunologie (z. B. Nivolumab), Immuntherapien (z. B. Vakzinierung, dendritische Zellen, „Antibody-Drug“-Konjugate) und zielgerichtete Therapien mit monoklonalen Antikörper- und Rezeptor-Tyrosinkinase- (RTK-) Inhibitoren (z. B. Bevacizumab, Nintedanib) (Tabelle 3).

Die IDH-Mutation ist ein sehr frühes Ereignis in der Pathogenese von Gliomen. Dadurch ist diese Veränderung im Tumor ubiquitär exprimiert vorhanden und somit eine attraktive potentielle Zielstruktur für gezielte medikamentöse und immunologische Therapieansätze der Zukunft. *In-vitro*- und *In-vivo*-Modelle konnten eine gute Wirksamkeit zeigen [48]. Erste klinische Phase-I-Studien mit Blockade des mutierten IDH1-Enzyms wurden bereits initiiert (Tabelle 3).

Bei IDH-mutierten Gliomen kann D-2-HG zudem als Tumorspezifischer Metabolit in der MR-Spektroskopie nicht-invasiv und zuverlässig nachgewiesen werden. Möglicherweise könnte diese Methode in Zukunft für das Management von IDH-mutierten Gliomen eine wichtige Rolle bekommen (z. B. De-

tektion von Tumor-Malignisierung und Therapieansprechen) [49].

Relevanz für die Praxis

Die WHO-Klassifikation der Hirntumore von 2016 hat durch die Berücksichtigung von diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Biomarkern nicht nur zu einem besseren Verständnis der Biologie von Gliomen geführt, sondern beeinflusst maßgeblich die individuellen Therapieempfehlungen von Gliom-Patienten und das Design bzw. die Auswertung von klinischen Studien. Die wichtigsten molekularen Biomarker sind der Nachweis einer IDH-Mutation und 1p19q-Ko-Deletion bei Gliomen WHO-Grad II–IV. Bei Patienten mit einem Glioblastom WHO-Grad IV sind der klinische Zustand (Karnofsky-Index), das Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 70 Jahre vs. > 70 Jahre unter Berücksichtigung eines guten/schlechten biologischen Alters) und der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus zur Stratifizierung der Behandlung wichtig. Patienten mit einem Gliom sollten in einem neuroonkologischen Zentrum betreut werden, wo neben der neurochirurgischen, neurologischen, hämato-onkologischen und strahlentherapeutischen Expertise auch eine optimale neuropathologische (molekulare) Diagnostik, multimodale MRT/PET-Bildgebung und psychoonkologische Betreuung angeboten werden kann.

Literatur:

- De Angelis LM. Brain tumors. N Engl J Med 2001; 344: 114–23.
- Oghaki H, Kleihues P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. Brain Tumor Pathol 2011; 28: 177–83.
- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. Neuro Oncol 2015; 17 (Suppl 4): iv1–iv62.
- Weller M, Wick W, Aldape K, et al. Glioma. Nature reviews. Disease primers 2015; 1: 15017.
- Louis DN, Oghaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 2007; 114: 97–109.
- Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. N Engl J Med 2015; 372: 2481–98.
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT Promotor mutations in tumors. N Engl J Med 2015; 372: 2499–508.
- Panageas KS, Reiner AS, Iwamoto FM, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic variables in newly diagnosed anaplastic oligodendroglial tumors. Neuro Oncol 2014; 16: 1541–6.
- van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol 2013; 31: 344–50.
- Erdem-Eraslan L, Gravendeel LA, de Rooi J, et al. Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. J Clin Oncol 2013; 31: 328–36.
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. N Engl J Med 2016; 374: 1344–55.
- Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. J Clin Oncol 2006; 24: 2707–14.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol 2013; 31: 337–43.
- Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 707–15.
- Wick W, Roth P, Hartmann C, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. Neuro Oncol 2016; 18: 1529–37.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 2016; 131: 803–20.
- Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an „integrated“ diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. Acta Neuropathol 2015; 129: 133–46.
- Arita H, Narita Y, Fukushima S, et al. Up-regulating mutations in the TERT Promotor commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. Acta Neuropathol 2013; 126: 267–76.
- Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT Promotor mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110: 6021–6.
- Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, et al. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. Acta Neuropathol 2017; in press.
- Lai A, Kharbanda S, Pope WB, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. J Clin Oncol 2011; 29: 4482–90.
- Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med 2009; 360: 765–73.
- Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, et al. Advances in the molecular genetics of gliomas – implications for classification and therapy. Nat Rev Clin Oncol 2016; e-pub ahead of print.
- Schindler G, Capper D, Meyer J, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. Acta Neuropathol 2011; 121: 397–405.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, et al. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. Am J Surg Pathol 2013; 37: 685–98.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Foreman NK. BRAF V600E immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation. Am J Surg Pathol 2015; 39: 528–40.
- Aguilera D, Janss A, Mazewski C, et al. Successful retreatment of a child with a refractory brainstem ganglioglioma with vemurafenib. Ped Blood & Cancer 2016; 63: 541–3.
- Bautista F, Paci A, Minard-Colin V, et al. Vemurafenib in pediatric patients with BRAFV600E mutated high-grade gliomas. Ped Blood & Cancer 2014; 61: 1101–3.
- Chamberlain MC. Salvage therapy with BRAF inhibitors for recurrent pleomorphic xanthoastrocytoma: a retrospective case series. J Neurooncol 2013; 114: 237–40.
- Robinson GW, Orr BA, Gajjar A. Complete clinical regression of a BRAF V600E-mutant pediatric glioblastoma multiforme after BRAF inhibitor therapy. BMC Cancer 2014; 14: 258.
- Lee EQ, Ruland S, LeBoeuf NR, et al. Successful treatment of a progressive BRAF V600E-mutated anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with vemurafenib monotherapy. J Clin Oncol 2016; 34: e87–89.
- Rush S, Foreman N, Liu A. Brainstem ganglioglioma successfully treated with vemurafenib. J Clin Oncol 2013; 31: e159–160.
- Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. Nature 2012; 482: 226–31.
- Bjerke L, Mackay A, Nandhabalan M, et al. Histone H3.3. mutations drive pediatric glioblastoma through upregulation of MYCN. Cancer discovery 2013; 3: 512–9.
- Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hot-spot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. Cancer Cell 2012; 22: 425–37.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987–96.
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 997–1003.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy

alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459–66.

39. Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3065–70.

40. van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2014; 16: 1570–4.

41. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1521–32.

42. van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): abstr LBA2000.

43. Gramatzki D, Kickingereder P, Hentschel B, et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 2017; in press.

44. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1027–37.

45. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2535–43.

46. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2192–202.

47. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 943–53.

48. Pusch S, Krausert S, Fischer V, et al. Pan-mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma in vivo. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 629–44.

49. Choi C, Raisanen JM, Ganji SK, et al. Prospective longitudinal analysis of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy identifies broad clinical utility for the management of patients with IDH-mutant glioma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4030–9.

STARKE SCHMERZEN. STARKE WIRKUNG.



1) Novalgin® Fachinformation
Fachkurzinformation siehe Seite 117

SANOFI 

Dr. Annette Leibetseder

Promotion an der Medizinischen Universität Wien (2013), Auslandsstudium an der McGill University Montréal (2012), Turnus am AKH Linz (Okt 2013 bis Apr 2014), seit Mai 2014 Facharztausbildung an der Klinik für Neurologie 1 am Kepler-Universitätsklinikum Linz.



Dr. Sophie Rainer

Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität München (2013), Facharztausbildung an der Klinik für Neurologie am Klinikum Augsburg (2013–2016), seit Okt. 2016 Facharztausbildung an der Klinik für Neurologie 1 am Kepler-Universitätsklinikum Linz



Dr. Markus Hutterer

Promotion an der Medizinischen Universität Innsbruck (April 2005). Post-Doc im Neurologischen Forschungslabor (AG Neuroonkologie, Prof. G. Stockhammer) der Medizinischen Universität Innsbruck (Mai 2005 bis April 2007), Max-Planck-Stipendium am MPI für Biochemie, Abteilung für Molekularbiologie, Martinsried/München (Prof. A. Ullrich, 2006). Facharztausbildung an den Kliniken für Neurologie der Medizinischen Universitäten Innsbruck, Salzburg und Regensburg (Mai 2007 bis Sept 2014). Facharzt/Oberarzt an der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Regensburg und der Sander-Therapieeinheit Neuroonkologie am Hirntumorzentrum Regensburg (Aug 2012 bis Aug 2016; Prof. P. Hau und Prof. U. Bogdahn), seit Sept 2016 Oberarzt an der Klinik für Neurologie am Kepler-Universitätsklinikum Linz.

Zusatzqualifikationen: Psychoonkologie, Psychosoziale Medizin, Spezielle Schmerztherapie, Notarztdiplom.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Translationale (klinisch-neuropathologische) Neuroonkologie, zielgerichtete Therapiestudien, multimodale MRT und PET Bildgebung bei Gliomen, Psychoonkologie und Lebensqualität in der Neuroonkologie.



Analgetisch.¹ Antipyretisch.¹ Spasmolytisch.¹

 **Novalgin®**

STARKE SCHMERZEN. STARKE WIRKUNG.

„Virtual Aneurysm“ – Virtuelles Clipping zerebraler Aneurysmen in der neurochirurgischen Ausbildung

M. Gmeiner¹, W. Fenz², J. Dirnberger², S. Thumfart², J. Trenkler³, A. Gruber¹

Kurzfassung: Realistische Alternativen, die Qualität und Effizienz chirurgischer Ausbildung zu erhöhen, sind gerade in einem anspruchsvollen Fach wie der Neurochirurgie sehr gefragt. Eine moderne und elegante Möglichkeit bieten hierbei virtuelle Simulationen, die durch kontinuierliche Verbesserung der Computersoftware und haptischer Technologie zunehmend verwendet werden. Ziel unseres Projektes „Virtual Aneurysm“ war es daher, einen virtuellen Simulator mit haptischem Force-Feedback für das Clipping zerebraler Aneurysmen zu entwickeln. Nach Lagerung des Kopfes und Kraniotomie kann das virtuelle Aneurysma geclippt werden. Im Analysedmodus kann dann mittels Blutflusssimulation

eine durch den Clip verursachte mögliche residuale Füllung des Aneurysmas oder der Stenose der Gefäße berechnet werden.

Schlüsselwörter: Simulation, Haptik, Ausbildung, „Virtual Aneurysm“, Aneurysma, Clip

Abstract: „Virtual Aneurysm“ – Virtual cerebral aneurysm clipping in neurosurgical education. Realistic alternatives to enhance quality and efficiency of neurosurgical education are highly warranted. A modern and elegant approach to surgical education is the increasing use of virtual simulations that is now possible due

to continuous improvements of computer software and haptic technology. The aim of our project “Virtual Aneurysm” was to develop a virtual cerebral aneurysm-clipping simulator with real-time haptic force feedback interaction. After head positioning and craniotomy, virtual aneurysm clipping surgery can be performed. Moreover, an evaluation of surgical result is possible due to calculation and visualization of blood flow, possible branch stenosis and residual aneurysm filling. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (3): 94–8.**

Keywords: simulation, haptics, education, „virtual aneurysm“, cerebral aneurysm, clip

■ Einleitung

Obwohl Flugsimulatoren schon seit Anfang des 20. Jahrhunderts in der Ausbildung von Piloten implementiert sind, haben sich virtuelle simulationsbasierte Ausbildungsmethoden in der Medizin speziell in chirurgischen Fächern erst in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt [1]. Um eine überzeugende virtuelle Trainingssituation zu schaffen, werden dabei hohe Anforderungen an die Soft- und Hardware gestellt [2]. So sind, um beispielsweise eine realitätsnahe haptische Interaktion („Haptik“ griechisch: Lehre vom Tastsinn) in Echtzeit in die virtuelle Simulation integrieren zu können, eine hohe Bildaktualisierungsrate und echtzeitfähige Kollisionserkennung unbedingt notwendig.

In der Neurochirurgie, einem hochkomplexen chirurgischen Fach, sind realitätsnahe Trainingsmöglichkeiten gefragt, um die Qualität und Effizienz der Ausbildung zu erhöhen. Durch eine Verbesserung der Operationsplanung könnte man ebenfalls die Patientensicherheit erhöhen [3]. Dies hat eine besondere Relevanz vor allem in der vaskulären Neurochirurgie. Die Versorgung zerebraler Aneurysmen, deren Ruptur eine Subarachnoidalblutung verursacht, erfolgt entweder durch endovaskuläre Methoden oder mittels offener Operation und Clipping [4]. Dabei ist es in den letzten Jahren nach Durchführung der ISAT-Studie (International Subarachnoid Aneurysm Trial) zu einem Rückgang der operierten Aneurysmen gekommen [5]. Die für die chirurgische Versorgung übrig bleibenden Aneurysmen sind daher zunehmend komplexer und schwieriger zu clippen und sollten von einem erfahrenen Chirurgen operiert werden [6–8]. Dies reduziert wiederum die Lernmöglichkeiten für jüngere Chirurgen.

Ein virtueller Operationssimulator mit haptischer Interaktion könnte daher für die Ausbildung von Standardoperationen in der vaskulären Neurochirurgie eine ideale Ergänzung schaffen. Der Auszubildende hätte dabei die Gelegenheit, in aller Ruhe, zu jeder Zeit und unbegrenzt oft bei verschiedenen Fällen das virtuelle Clipping durchzuführen. Aber auch erfahrene Chirurgen hätten die Möglichkeit, sich gezielter auf Operationen vorzubereiten und chirurgische Optionen in komplexen Fällen zu diskutieren.

Das langfristige Ziel unseres Projektes „Virtual Aneurysm“ ist es daher, einen patientenspezifischen virtuellen Simulator für das Clipping zerebraler Aneurysmen zu entwickeln. Im aktuellen Prototyp ist bereits die haptische Interaktion mit Deformation der Gefäße und des Aneurysmas in Echtzeit in verschiedenen Operationsszenarien integriert.

■ Methodik

Zwischen 2012 und 2016 wurde in der RISC Software GmbH Hagenberg in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neurochirurgie und Neuroradiologie des Kepler-Universitätsklinikums Linz sowie der Firma Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland, ein Software-System für virtuelles Aneurysmen-Clipping entwickelt [9].

Das Hauptaugenmerk bei der technischen Entwicklung des Simulators lag darauf, sowohl das haptische als auch das visuelle Feedback so realistisch wie möglich zu gestalten. Dazu mussten wir einen Kompromiss eingehen zwischen einerseits der Verwendung eines komplexen physikalischen Modelles für die Verformung der Arterienwände und andererseits einem nicht zu hohen Rechenaufwand, der eine Echtzeit-Interaktion mit dem virtuellen Blutgefäß (d.h. eine Bildwiederholrate von mindestens 20 Hz) erlaubt.

Die in den Trainings-Szenarien verwendeten 3D-Modelle der Aneurysmen-Geometrien wurden aus CT-Angiographie-Daten von Patienten mit Aneurysmen an der Arteria cerebri me-

Eingelangt am 19.05.2017, angenommen nach Review am 12.06.2017

Aus dem ¹Kepler-Universitätsklinikum Linz, Universitätsklinik für Neurochirurgie, ²RISC Software GmbH, Research Unit Medical Informatics, Hagenberg, und ³Kepler-Universitätsklinikum Linz, Universitätsklinik für Neuroradiologie

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. et scient. med. Matthias Gmeiner, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Kepler-Universitätsklinikum Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15, A-4020 Linz, E-mail: matthias.gmeiner@kepleruniversitätsklinikum.at

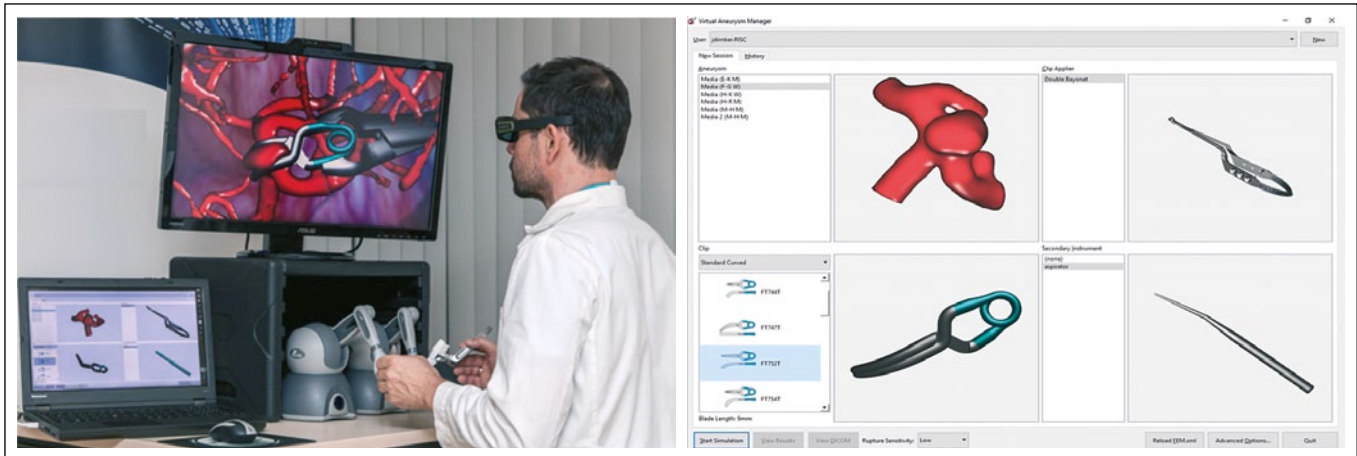


Abbildung 1: Setup des Simulators und Benutzeroberfläche „Virtual Aneurysm“: Die virtuelle Operation kann mit einer Standard-Hardware durchgeführt werden. Nach Start der Software „Virtual Aneurysm“ wird im Übersichtsmenü (Abb. rechts) vorab ein Aneurysma ausgesucht. Weiters kann bereits ein passender Clip gewählt werden. Die Operation wird bimanuell mit zwei haptischen Eingabegeräten durchgeführt. An eines dieser Geräte ist eine originale Clippzange montiert und mittels Sensor wird der Öffnungswinkel des virtuellen Clips in Echtzeit gemessen.

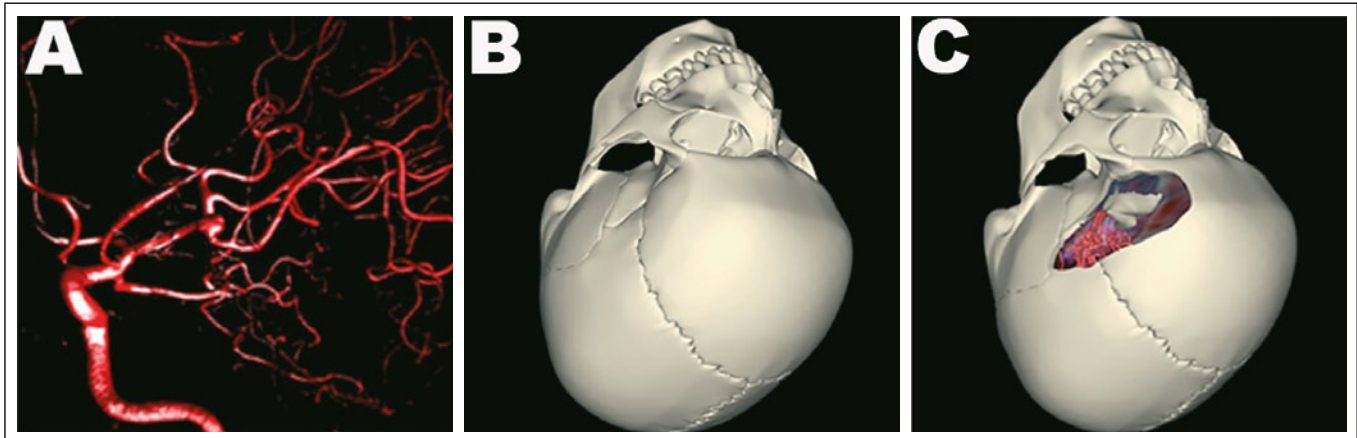


Abbildung 2: CT-Angiographie und virtuelle Kraniotomie. Nach Durchsicht der patientenspezifischen CT-Angiographie (A) wird der virtuelle Schädel gelagert (B) und die Kraniotomie durchgeführt (C).

diagnostiziert. Wir verwenden eine eigenentwickelte Software (MEDVIS 3D [10]), um daraus ein dreidimensionales Voxel-Volumen zu rekonstruieren und die „Region of Interest“ zu segmentieren. Aus den Volumensdaten wird danach automatisch die Blutoberfläche als Dreiecks-Gitter (Mesh) generiert. Basierend darauf wird ein Volumes-Mesh der Arterienwand erzeugt, wobei die Wanddicke (auf der gesunden Arterie sowie am Aneurysmendum) vorgegeben wird.

Ein wichtiger Teil der quantitativen Bewertung der Trainingsergebnisse ist die Simulation des Blutflusses [10] durch die verformten Arterien, was die Berechnung des Grads einer eventuell induzierten Stenose sowie den Prozentsatz des im Aneurysma verbleibenden Blutvolumens erlaubt.

Resultate

Nach dem Start der Software kann im Übersichtsmenü ein Aneurysma für die virtuelle Operation aus verschiedenen Szenarien ausgesucht werden. Weiters können vorab schon der passende Clip und das Operationsinstrumentar gewählt werden (Abbildung 1). In diesem Beispiel wird ein Mediabifurkationsaneurysma linksseitig operiert. Nach genauer Durchsicht der 3D-Rekonstruktion der CT-Angiographie (Abbildung 2A) wird anschließend der virtuelle Schädel gelagert

(Abbildung 2B) und der Rand für die pterionale Kraniotomie eingezeichnet.

In der Simulation werden zurzeit das Eröffnen der Dura und die Spaltung der Sylvischen Fissur noch nicht haptisch simuliert. Temporal- und Frontallappen sind als rigide Oberflächen modelliert, die nicht verformt werden können und nicht in den arteriellen Gefäßbaum der Simulation integriert sind. Nach Durchführung der Kraniotomie (Abbildung 2C) kann der Operateur einen Zoom in das Operationsgebiet durchführen (Abbildung 3A). Wir nehmen an, die Dura ist bereits eröffnet, die Sylvische Fissur gespalten und die A. cerebri media mit ihren Hauptästen (M1 und M2) und das Mediabifurkationsaneurysma sind frei präpariert. Eine bimanuelle Operation (Abbildung 3B) wird mit Hilfe zweier haptischer Eingabegeräte durchgeführt. Das Clipping des Aneurysmas erfolgt durch eine Original-Clippzange (Aesculap AG), die an ein haptisches Eingabegerät montiert ist. Hierbei wird durch einen Sensor der Öffnungswinkel des gerade verwendeten virtuellen Clips gemessen. Der Clip kann daher in Echtzeit geöffnet und geschlossen werden. Um die Clipposition am Aneurysmenhals zu verbessern, kann die zweite Hand ein weiteres Instrument zur Manipulation des Aneurysmas oder der Gefäße verwenden (Abbildung 3B). Dabei wird wiederum in Echtzeit die Verformung der Gefäße und des Aneurysmas während

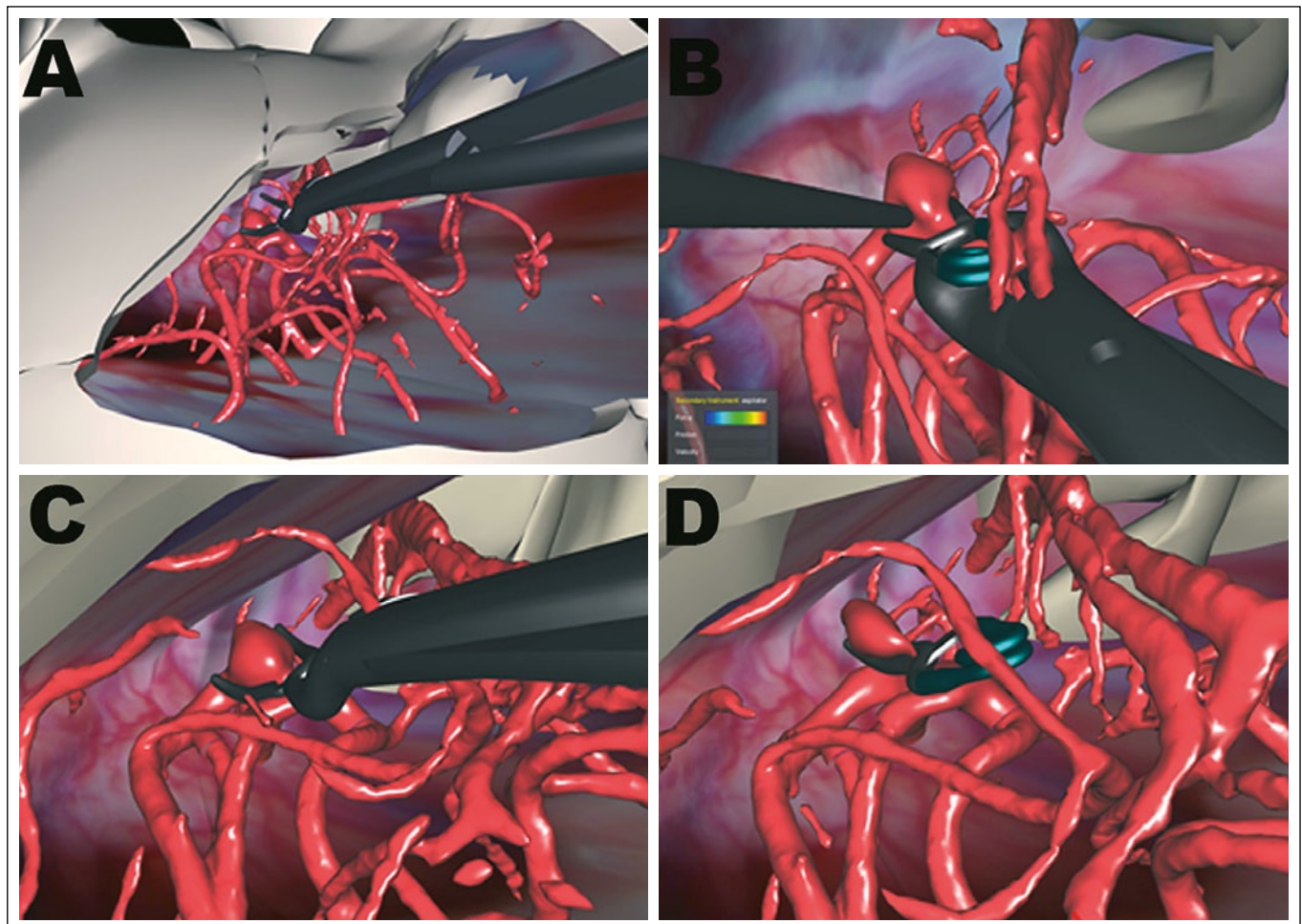


Abbildung 3: Bimanuelle Operation, Haptik und Aneurysmaclipping. Nach virtueller Kraniotomie kann ein Zoom in das Operationsgebiet durchgeführt werden (A). Der Gefäßbaum mit dem Aneurysma wird dargestellt. Ein Öffnen des Clips in Echtzeit ist mit einer Original-Clippzange möglich. Um die Clipposition am Aneurysmenhals zu ändern, kann die zweite Hand ein weiteres Instrument zur Manipulation des Aneurysmas oder der Gefäße verwenden (B). Dabei wird wiederum in Echtzeit die Verformung der Gefäße und des Aneurysmas während des Clippingvorgangs simuliert (C, D).

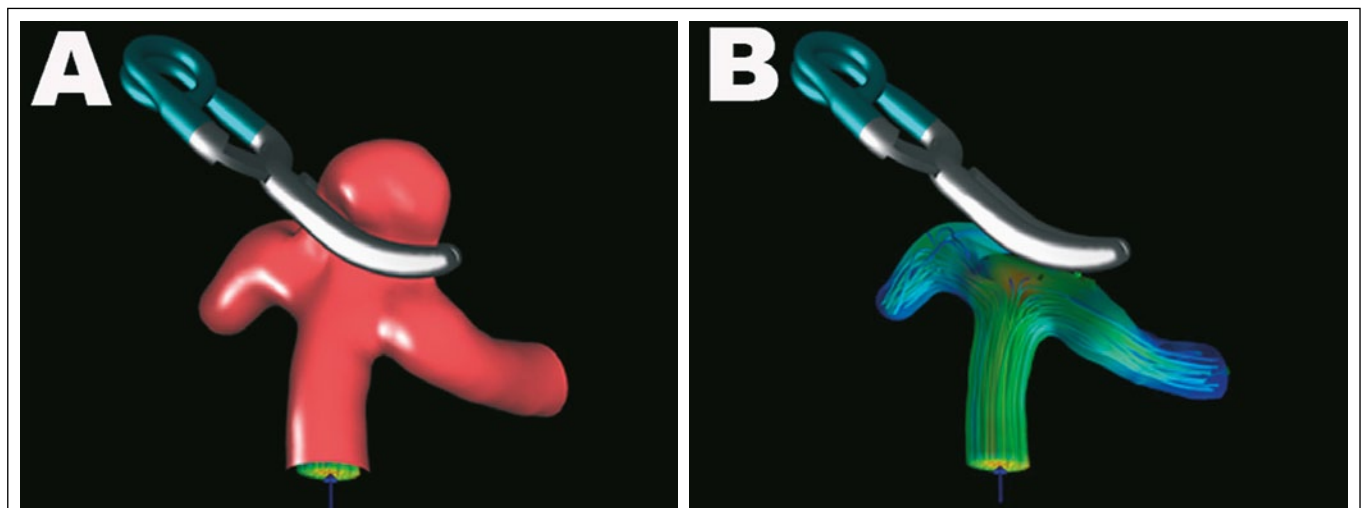


Abbildung 4: Analysemodus mit berechnetem Blutfluss nach Clipping. Im Analysemodus kann das geclippte Aneurysma nochmals von allen Seiten betrachtet werden (A). Dann wird die Blutflussanalyse durchgeführt. In dieser kann ein nach virtueller Operation verbleibender Aneurysmenrest oder auch eine verursachte Stenosierung des Gefäßes berechnet werden (B).

des Clippingvorgangs simuliert (Abbildung 3C, D). Das Aneurysma kann mit mehreren Clips versorgt werden, aber es kann auch ein bereits abgesetzter Clip wieder aufgenommen und durch einen anderen ersetzt werden. Eine Ruptur des Aneurysmas während der Operation durch Manipulation ist ebenfalls möglich und diese Problematik kann mittels temporärem

Clip an der M1-Strecke und Cliprepositionierung oder zusätzlicher Clipapplikation gelöst werden.

Nach der Operation wird der Analysemodus gestartet. Dabei kann das geclippte Aneurysma von allen Seiten betrachtet werden (Abbildung 4A). Besonderes Augenmerk haben wir

auf die Blutflusssimulation gelegt (Abbildung 4B). Dadurch wird nach virtuellem Clipping eine mögliche residuale Füllung des Aneurysmas oder auch eine Stenose der Gefäße berechnet. Zusätzlich wird für die Bewertung die Operationsdauer, Anzahl der repositionierten Clips und die intraoperative Aneurysmenruptur verwendet.

■ Diskussion

Simulationsbasierte Ausbildungsmethoden haben in der Medizin speziell in chirurgischen Fächern einen hohen Stellenwert und sollten effiziente und für den Patienten sichere Strategien beinhalten [11]. Eine moderne und elegante Möglichkeit für die chirurgische Ausbildung bieten hierbei virtuelle Simulationen, die durch kontinuierliche Verbesserung der Computersoftware und haptischer Technologie zunehmend verwendet werden. Die ersten Ansätze diesbezüglich wurden schon in den späten 1980ern und 1990ern in verschiedenen chirurgischen Disziplinen beschrieben. 2003 konnte erstmals in einer prospektiven Studie nachgewiesen werden, dass virtuelles Training signifikant die chirurgische Leistung im Operationssaal während der laparoskopischen Cholezystektomie verbessert [12].

In der Neurochirurgie konnte für die Ventrikulostomie mittels der „Immersive Touch“-Plattform ein virtuelles Trainingsprogramm entwickelt werden [13], das zur Ausbildung in ein Traumamodul des „Congress of Neurological Surgeons (CNS)“ der Vereinigten Staaten von Amerika integriert wurde [14]. In ähnlicher Weise wird mit dem Simulator „Neurotouch“ eine haptische virtuelle Hirntumor-Resektion durchgeführt [15]. Auch hier wurden bereits die ersten Studien zur Validierung des Simulators mit positivem Ergebnis durchgeführt [16].

In der vaskulären Neurochirurgie wurden im Jahr 2000 von Koyama die ersten Versuche und Konzepte der virtuellen Simulation zerebraler Aneurysmen publiziert. Hierbei wird über einen transsyllischen Zugang ein Basilaris-Aneurysma geclippt. Es wird zwar noch kein patientenspezifisches Bildmaterial oder Haptik verwendet, Öffnen und Schließen des Clips sind aber schon möglich [17].

Einen erweiterten Zugang, der patientenspezifisches Bildmaterial verwendet und bereits zur virtuellen Operationsplanung genutzt wird, bietet das sogenannte „Dextroscope“. Kopflagerung und Kraniotomie sowie Zugangswinkel für die Clipapplikation werden erfolgreich simuliert. Obwohl sicherlich hierbei das anatomische Verständnis verbessert wird, werden jedoch das Öffnen und Schließen des Clips, Aneurysmen deformation oder Aneurysmenruptur nicht simuliert [18]. Das Dextroscope wurde bereits prospektiv zur Operationsplanung bei 105 Patienten vor Aneurysmaoperation mit sehr guten klinischen Ergebnissen validiert [19].

Eine weitere Plattform, die zur Operationsplanung und Ausbildung genutzt werden könnte, ist der SuRgical Planner (SRP, Surgical Theater). Hier wird bereits die Deformation des Aneurysmas während des Clippings simuliert [20]. In einer prospektiven randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Benützung des SRP die Effizienz im Operations-

saal verbessert werden kann [21]. Ob diese Steigerung der Effizienz auch mit einem verbesserten klinischen Outcome der Patienten einhergeht, konnte aufgrund des Studiendesigns jedoch nicht erläutert werden.

Der erste immersive virtuelle Simulator in der vaskulären Neurochirurgie auf Basis der „Immersive Touch“-Plattform wurde erst kürzlich für das virtuelle Clipping eines A. cerebri media-Aneurysmas entwickelt. Dabei konnte erfolgreich eine haptische Interaktion in Echtzeit integriert werden. Ein Öffnen und Schließen des Clips mit Deformation des Aneurysmas ist während der bimanuell durchgeführten Operation möglich [22]. Diese Arbeit verdeutlicht den Stellenwert der haptischen Interaktion und taktilen Wahrnehmung besonders in einem chirurgischen Fach wie der Neurochirurgie. Für ein überzeugendes, realitätsnahes taktils Feedback sind spezielle Anforderungen an Hard- und Software notwendig. Eine sehr hohe Bildaktualisierungsrate und Kollisionserkennung in Echtzeit sind für eine realitätsnahe Simulation unverzichtbar. Diese technischen Voraussetzungen sind wahrscheinlich auch der Grund, warum haptische Technologien bis jetzt in der mikrochirurgischen Simulation kaum eingesetzt wurden [2].

In unserem Projekt „Virtual Aneurysm“ wird nach Kopflagerung und Kraniotomie erstmals Realität und Haptik durch eine an das haptische Eingabegerät montierte originale Clippzange zusätzlich erhöht. Mittels eines Sensors wird der Öffnungswinkel des gerade verwendeten virtuellen Clips gemessen und der Clip kann daher in Echtzeit geöffnet und geschlossen werden. So kann, während die geöffnete Clippzange langsam geschlossen wird, bimanuell mit einem zweiten Instrument die Position des virtuellen Clips am Aneurysmenhals geändert werden. Propriozeptive Wahrnehmung und Hand-Auge-Koordination sind notwendig, wenn die Clippzange zum Aneurysma bewegt wird. Die Entwicklung dieser Fähigkeiten ist in der mikrochirurgischen Ausbildung unerlässlich. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass virtuelle Simulationen mit haptischer Technologie die taktils Diskriminationsfähigkeit [23], Hand-Auge-Koordination und propriozeptive Wahrnehmung erhöhen können [24].

Durch die Möglichkeit, den virtuellen Schädel beliebig zu rotieren und das Ausmaß und die Lokalisation der Kraniotomie zu variieren, kann das virtuelle Clipping über mehrere Trajektorien und Zugänge simuliert werden. Der ideale chirurgische Zugang kann so diskutiert werden. Wir haben bereits 50 verschiedene Clipdesigns aller Größen inklusive fenestrierter Clips integriert. Mehrere virtuelle Clips können daher in seriellen Clippversuchen getestet und das Ergebnis in der Blutflusssimulation sofort evaluiert werden. Hierbei wird eine mögliche Stenosierung des Gefäßes oder ein Restaneurysma berechnet.

Letztendlich wäre es auch möglich, für die virtuelle Operation einen individuellen Clip zu designen. Eine Blutflusssimulation bei virtueller Clippingoperation zerebraler Aneurysmen ist derzeit noch nicht von anderen Forschungsgruppen publiziert worden [17, 18, 20, 22].

Weder Hirnlappen noch die Sylvische Fissur sind in der aktuellen Version des Simulators integriert. Speziell die arachnoida-

le Präparation in der Sylvischen Fissur kann bei einem A. cerebri media-Aneurysma ein wesentlicher und schwieriger Teil der Operation sein. Weiters sind auch kleine Perforatoren und Kalzifikationen der Aneurysmenwände bis jetzt nicht berücksichtigt. Diese Limitationen verdeutlichen, dass eine enge Kooperation von Softwareentwicklern und erfahrenen Neurochirurgen unbedingt notwendig ist, um technische Entwicklungen klinisch relevant in virtuelle Simulationen einbauen zu können.

Insgesamt haben wir erfolgreich einen Prototyp für das virtuelle Clipping zerebraler Aneurysmen mit haptischer Interaktion entwickelt. Die Integration der Original-Clippzange, der virtuellen Clippbibliothek und die Blutflusssimulation sind wesentliche Erweiterungen und Verbesserungen unseres Simulators im Vergleich zu bereits publizierten Arbeiten [17, 18, 20, 22]. Als nächsten Schritt planen wir die prospektive Evaluierung unseres Prototyps und die Simulation komplexer Aneurysmen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen dann schrittweise in die Simulation integriert werden. Eine Weiterentwicklung der Software mit Simulation der Hirnlappen ist ebenfalls vorgesehen. Ziel unseres Projektes ist es letztendlich, den Einsatz unseres Simulators in der neurochirurgischen Ausbildung und in weiterer Folge auch Operationsplanung zu etablieren.

■ Relevanz für die Praxis

Virtuelle Simulationen mit haptischer Interaktion stellen eine zusätzliche Möglichkeit in der chirurgischen Ausbildung dar, in realitätsnahen Umgebungen die chirurgischen Fähigkeiten permanent zu trainieren und zu verbessern. Eine enge Kooperation von Softwareentwicklern und erfahrenen Chirurgen ist notwendig, um technische Entwicklungen auch klinisch relevant umsetzen zu können.

■ Danksagung

Die Forschungsarbeit wurde durch Mittel der Österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft (FFG) in den Programmen MODSIM (Projektnummer 819326) und BRIDGE (Projektnummer 838519) mit Beteiligung des Landes OÖ, der OÖ Gesundheits- und Spitals AG (GESPA), Allgemeines Krankenhaus Linz und der Firma Aesculap AG finanziert.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Rehder R, Abd-El-Barr M, Hooten K, Weinstock P, et al. The role of simulation in neurosurgery. Child's nervous system. Childs Nerv Syst 2016; 32: 43–54.
- Alaraj A, Lemole MG, Finkle JH, Yudkowsky R, et al. Virtual reality training in neurosurgery: Review of current status and future applications. Surg Neurol Int 2011; 2: 52.
- Lan Q, Chen A, Zhang T, Li G, et al. Development of three-dimensional printed craniocerebral models for simulated neurosurgery. World Neurosurg 2016; 91: 434–42.
- Gruber A, Knosp E. Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen: Behandlungsoptionen und derzeitige Studienlage. J Neurol Neurochir Psychiatr 2016; 17: 90–100.
- Gnanalingham KK, Apostolopoulos V, Barazi S, O'Neill K. The impact of the international subarachnoid aneurysm trial (ISAT) on the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a neurosurgical unit in the UK. Clin Neurol Neurosurg 2006; 108: 117–23.
- Andereggen L, Gralla J, Andres RH, Weber S, et al. Stereolithographic models in the interdisciplinary planning of treatment for complex intracranial aneurysms. Acta Neurochir 2016; 158: 1711–20.
- Kimura T, Morita A, Nishimura K, Aiyama H, et al. Simulation of and training for cerebral aneurysm clipping with 3-dimensional models. Neurosurg 2009; 65: 719–25; discussion 725–36.
- Wurm G, Lehner M, Tomancok B, Kleiser R, Nussbaumer K. Cerebrovascular biomodeling for aneurysm surgery: simulation-based training by means of rapid prototyping technologies. Surg Innov 2011; 18: 294–306.
- Fenz W, Dirnberger J. Real-time surgery simulation of intracranial aneurysm clipping with patient-specific geometries and haptic feedback. Proc SPIE 2015; 9415: 94150H.
- Fenz W, Dirnberger J, Georgiev I. Flow Simulations with Application to Cerebral Aneurysms. Proceedings of the Modeling and Simulation in Medicine Symposium, Pasadena, California, 2016; 3:1–3:8.
- Aggarwal R, Mytton OT, Derbrew M, Hananel D, et al. Training and simulation for patient safety. Qual Saf Health Care 2010; 19 (Suppl 2): i34–43.
- Seymour NE, Gallagher AG, Roman SA, O'Brien MK, et al. Virtual reality training improves operating room performance: results of a randomized, double-blinded study. Ann Surg 2002; 236: 458–63; discussion 463–74.
- Schirmer CM, Elder JB, Roitberg B, Lobel DA. Virtual reality-based simulation training for ventriculostomy: an evidence-based approach. Neurosurg 2013; 73 (Suppl 1): 66–73.
- Lobel DA, Elder JB, Schirmer CM, Bowyer MW, Rezai AR. A novel craniotomy simulator provides a validated method to enhance education in the management of traumatic brain injury. Neurosurg 2013; 73 (Suppl 1): 57–65.
- Delorme S, Laroche D, DiRaddo R, Del Maestro RF NeuroTouch: a physics-based virtual simulator for cranial microneurosurgery training. Neurosurg 2012; 71 (1 Suppl Operative): 32–42.
- Gelinas-Phaneuf N, Choudhury N, Al-Habib AB, Cabral A, et al. Assessing performance in brain tumor resection using a novel virtual reality simulator. Int J Comp Ass Rad Surg 2014; 9: 1–9.
- Koyama T, Hongo K, Tanaka Y, Kobayashi S. Simulation of the surgical manipulation involved in clipping a basilar artery aneurysm: concepts of virtual clipping. Technical note. J Neurosurg 2000; 93: 355–60.
- Wong GK, Zhu CX, Ahuja AT, Poon WS. Craniotomy and clipping of intracranial aneurysm in a stereoscopic virtual reality environment. Neurosurg 2007; 61: 564–68; discussion 568–9.
- Kockro RA, Killeen T, Ayyad A, Glaser M, et al. Aneurysm surgery with preoperative three-dimensional planning in a virtual reality environment: technique and outcome analysis. World Neurosurg 2016; 96: 489–99.
- Bambakidis NC, Selman WR, Sloan AE. Surgical rehearsal platform: potential uses in microsurgery. Neurosurg 2013; 73 (Suppl 1): 122–6.
- Chugh AJ, Pace JR, Singer J, Tatsuoaka C, et al. Use of a surgical rehearsal platform and improvement in aneurysm clipping measures: results of a prospective, randomized trial. J Neurosurg 2017; 126: 838–44.
- Alaraj A, Luciano CJ, Bailey DP, Elsenousi A, et al. Virtual reality cerebral aneurysm clipping simulation with real-time haptic feedback. Neurosurg 2015; 11 (Suppl 2): 52–8.
- Patel A, Koshy N, Ortega-Barnett J, Chan HC, et al. Neurosurgical tactile discrimination training with haptic-based virtual reality simulation. Neurol Res 2014; 36: 1035–9.
- Gasco J, Patel A, Luciano C, Holbrook T, et al. A novel virtual reality simulation for hemostasis in a brain surgical cavity: perceived utility for visuomotor skills in current and aspiring neurosurgery residents. World Neurosurg 2013; 80: 732–7.

Dr. med. univ. et scient. Matthias Gmeiner

Studium der Humanmedizin und Doktoratsstudium der angewandten medizinischen Wissenschaften an der Medizinischen Universität Wien. Facharztausbildung am Kepler-Universitätsklinikum Linz. Seit April 2016 Facharzt für Neurochirurgie am Kepler-Universitätsklinikum Linz.



Pupillometrische Diagnostik dementieller Erkrankungen

J. Grünberger¹, M. Rainer², S. Ücelehan¹, A. Mulaoglu¹, K. Reigbert¹, B. Otzelberger¹, M. Grünberger³, H. Stöhr⁴, S. Kasper¹

Kurzfassung: Mittels Pupillometrie wurden zwischen 2006 und 2013 394 Patienten der Psychiatrischen Abteilung des Sozialmedizinischen Zentrums Ost (Memory Clinic) in Wien untersucht. Im Allgemeinen sollten bestehende Befunde zur Validität der pupillometrischen Methode ergänzt werden. Im Speziellen wurden die Potenziale der nicht-invasiven Demenzdiagnostik empirisch verdeutlicht. Es wurden demente und nicht-demente Patienten anhand pupillometrischer Variablen gegenübergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Pupillen dementieller Patienten von einer Altersstichprobe signifikant in Durchmesser und Veränderungsgeschwindigkeit unterscheiden.

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Pupille ist bei dementen Personen herabgesetzt.

Schlüsselwörter: Demenz, Pupillometrie, Diagnostik, non-invasive Verfahren.

Abstract: Pupillometry in diagnosing dementia. Between 2006 and 2013, 394 patients of the Psychiatric Department of the Social Medical Center East (Memory Clinic) in Vienna were subjected to a pupillometric investigation. Generally, the aim of the study was to supplement existing findings on the validity of pupillometry. Specifi-

cally, the potential of this non-invasive method in diagnosing dementia was empirically confirmed by comparing pupillometric variables of demented and non-demented patients. It was shown that the pupillary diameter and pupillary reaction rate of demented patients differ significantly from those of an age-matched control group. In demented patients, the pupillary reaction rate is decreased. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (3): 99–102.**

Keywords: Dementia, pupillometry, diagnostics, non-invasive method

■ Einleitung

Nach der Beschreibung der WHO ist die Demenz ein Syndrom, bei welchem eine verminderte Gedächtnisleistung, eingeschränkte Denkmöglichkeiten und Störungen im Verhalten auftreten. Die Bewältigung des Alltags wird zunehmend erschwert. Im Vergleich zur gesunden Alterung sind die kognitiven Funktionen herabgesetzt. Weltweit leiden 47,5 Millionen Menschen an einer Form der Demenz und jährlich gibt es 7,7 Millionen Neuerkrankte. Nach der Österreichischen Alzheimergesellschaft weisen etwa 100.000 Österreicher eine Demenz auf [1].

Zusätzlich verleihen demographische Veränderungen diesen deskriptiven Befunden Gewicht. Die Prävalenz dementieller Erkrankungen nimmt mit steigendem Alter weiter zu. Es wird von einer Verdoppelung der Fälle alle zwanzig Jahre ausgegangen [2]. Es werden nach ICD-10 (Codes F00–F03) vier Gruppen dementieller Erkrankungen unterschieden, namentlich Demenz bei Alzheimerkrankheit (F00), vaskuläre Demenz (F01), Demenz bei andernorts klassifizierten Erkrankungen (F02; u.a. Parkinson) und sonstige Demenzen (F03) [3].

Auch durch den chronischen Verlauf kommt der diagnostischen Abklärung bei der Zukunftsplanung eine wichtige Funktion zu. Leider ist die Diagnosestellung derzeit noch einigen Schwierigkeiten ausgesetzt – auch hinsichtlich der Abgrenzung zu anderen Erkrankungen. Dabei werden derzeit mehrere diagnostische Verfahren [4] eingesetzt, um einer

richtigen Diagnose näher zu kommen (siehe auch S3-Leitlinie Demenzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [DGN] und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde [DGPPN], Stand 01/2016).

Neben der Krankengeschichte werden psychometrische Testverfahren wie Mini-Mental-State-Test [5] und Uhrentest [6], sowie neuropsychologische und neuropsychiatrische Untersuchungen [7] durchgeführt. Dabei gelangen bildgebende Verfahren, wie die kraniale Computertomographie und die Kernspintomographie, zum Einsatz. Außerdem liefern PET, sowie die Lumbalpunktion diagnostisch relevante Informationen. Biomarker, wie z. B. FDG-PET und Amyloid-PET sowie die liquorbasierte kombinierte Bestimmung von Amyloid und Phospho-Tau haben sich als informativ erwiesen. Zusätzlich kann in Einzelfällen auch eine genetische Untersuchung aufschlussreich sein. Nicht zu vernachlässigen sind Laborparameter, die zum Ausschluss reversibler organischer Ursachen analysiert werden [8].

■ Hintergrund

Es existieren Befunde zur Relevanz pupillometrischer Variablen in der Demenzdiagnostik. Der Pupillenreflex und die Akkomodation des Auges werden von dem cholinergen Edinger-Westphal-Kern im Mittelhirn beeinflusst, wobei Acetylcholin als Neurotransmitter eine zentrale Funktion zukommt [9]. Die Iris besitzt zwei Muskeln zur Adaptation: *Musculus dilator pupillae* zur Erweiterung und *Musculus sphincter pupillae* zur Verengung der Pupille. Letzterer wird von parasymphatischen Nerven aus dem Edinger-Westphal-Kern innerviert. Folgendes ist anzunehmen: Je mehr der Edinger-Westphal-Kern durch Acetylcholin gehemmt wird, desto größer wird der Pupillendurchmesser. Bei dementiellen Erkrankungen werden cholinerge Defizite – ein Mangel an Acetylcholin – berichtet [10]. Vorliegend wird davon ausgegangen, dass die verminderte Hemmung des Edinger-Westphal-Kerns bei Demenzpatienten zu einem kleineren Pupillendurchmesser und einer verspäteten Antwort auf den Lichtstimulus führt.

Eingelangt am 25.11.2016, angenommen nach Review am 10.03.2017, Pre-Publishing Online am 17.07.2017

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, ²Memory Clinic und Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, SMZ Ost Wien, ³Forschungsgruppe Industrielle Software, Technische Universität Wien, ⁴Institut für Biomedizinische Forschung, Medizinische Universität Wien

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

Außerdem wurde gezeigt, dass die retinalen Veränderungen ein Hinweis auf die malfunktionalen zerebralen Aktivitäten bei dementiellen Erkrankungen sind. Im Hintergrund dieser Aussage liegt die Verminderung von „Retinal Ganglion Cell Layer“ (RGCL) und „Inner Nuclear Layer“ (INL) durch die β -Amyloid-Peptid-Akkumulation und die Vermehrung apoptotischer Zellen in diesen Schichten [11]. Diese Beobachtung wird vorliegend über die Reflexkette mit der pupillometrisch erfassbaren Pupillenreaktion in Verbindung gebracht. Über die Retina werden Afferenzen zu den Nuclei praetectales geleitet. Die Efferenzen dieser Kerne innervieren den bereits benannten Edinger-Westphal-Kern. Die photosensitiven Ganglionzellen in RGCL stehen im Kontakt mit dem Edinger-Westphal-Kern und spielen eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit dem pupillometrischen Lichtreflex. Wird die Dicke der RGCL vermindert, zeigt sich die Verminderung der Zellen in der verlängerten Zeit der Lichtstimulusantwort [12].

Schließlich wird vorliegend davon ausgegangen, dass die Veränderungen der Irisreaktion auf die pathologische Veränderung der neurophysiologischen Effektoren eines Lichtreflexes zurückzuführen sind. Dieser Zusammenhang verspricht Erkenntnisse zur Differentialdiagnose. Mit Hilfe eines Pupillometers ist die Erfassung unterschiedlicher Merkmale der Pupille möglich.

Diese Studie verfolgt das Ziel, zwei Hypothesen bezüglich der pupillometrischen Variablen beizubehalten. Nach unserer ersten Hypothese spielt der Mittelwert der Pupille, nach unserer zweiten Hypothese die Latenzzeit eine entscheidende Rolle für die Differenzierung der Demenz.

Hypothese 1: Der Mittelwert des Pupillendurchmessers in Reaktion auf einen Lichtstimulus ist bei dementen Personen signifikant geringer als bei nicht-dementen Personen.

Hypothese 2: Die Latenzzeit zwischen Einsetzen des Stimulus und Erreichen des Minimums im Pupillendurchmesser ist bei dementen Personen signifikant länger als bei nicht-dementen Personen.

■ Studiendesign

Mittels pupillometrischer Variablen sollte zwischen dementen und nicht-dementen Patienten unterschieden werden. Zu diesem Zweck wurden die Patienten nach ihren Diagnosen in zwei Gruppen geteilt. Die Diagnosestellung erfolgte durch approbierte klinisch tätige Fachärzte mit mindestens sechsjähriger klinischer Erfahrung.

Stichprobenbeschreibung:

Insgesamt wurden 394 Patienten pupillometrisch untersucht; hiervon wurden 288 (73,1 %) Patienten in die statistischen Analysen eingeschlossen. Die Reduktion kam einerseits durch fehlende Werte zustande, woraufhin ein fallweiser Ausschluss erfolgte. Außerdem wurden die Messergebnisse von zwei unabhängigen Ratern (Studierende) artefaktcodiert. Eindeutig als Messfehler identifizierte Werte führten zu einem fallweisen Ausschluss.

Die Patienten wurden nach den Diagnosen in zwei Gruppen geteilt: Die, die eine Demenz haben (NDemenz = 126,

ND.männl. = 30, ND.weibl. = 96; Alter in Jahren: 50–97; MW = 79,6; SD = 9,2) und die, die keine Demenz haben (Nkeine-Demenz = 162, Nk.D.männl. = 62, Nk.D.weibl. = 100; Alter in Jahren: 52–89; MW = 71,5; SD = 8,1). Die Patienten ohne Demenz befanden sich aufgrund anderer Beschwerden, wie Depression, Substanzabhängigkeit, Schizophrenie oder Morbus Parkinson, stationär im Donauespital. Sämtliche Personen wurden an der Memory Clinic der Psychiatrischen Abteilung des Donauespitals SMZ Ost Wien betreut.

Die Diagnosestellung erfolgte auf der Basis etablierter Verfahren wie dem Mini-Mental-Status-Test (MMST), dem Uhrentest sowie den Parametern aus bildgebenden Verfahren (craniale Computertomographie und Kernspintomographie) und klinischer Anamnese sowie psychopathologischem Gesamtstatus.

Methodik der Pupillometrie

Die pupillometrischen Messungen erfolgten vormittags an der psychiatrischen Abteilung des Sozialmedizinischen Zentrums Ost. Nachdem der Kopf der Patienten auf einer Kinn- und Stirnstütze des Pupillometers positioniert wurde, wurden die Patienten gebeten, einen schwarzen Punkt zu fixieren, der 1,6 m vom Auge entfernt zu sehen war, um eine Akkommodation zu vermeiden. Dann mussten die Patienten an eine Beleuchtung von 160 Lux für 3 Minuten adaptieren. Die Messung der Pupille des linken Auges dauerte 25,6 Sekunden. Dabei wurden der Mittelwert des Pupillendurchmessers, der Ausgangswert (letzter gemessener Pupillendurchmesser vor dem Stimulus), die Standardabweichung, die Erholungszeit (Zeitdauer vom Einsetzen der Pupillenreaktion bis zum Erreichen des Minimums), die Latenzzeit (Zeit vom Einsetzen des Stimulus bis zum Einsetzen der Reaktion), die Halbwertszeit (halbe Erholungszeit), der Extremwert (kleinster Pupillendurchmesser nach erfolgter Reaktion), die relative Änderung (prozentuale Veränderung bezogen auf den Ausgangswert) und die absolute Änderung (Differenz zwischen Ausgangswert und Minimum in Millimeter) erfasst. Die Messungen wurden dreimal in zwanzigminütigen Intervallen (Messzeitpunkte 0–20–40–60) wiederholt. Die Datengrundlage dieser Arbeit stammt vom ersten Messzeitpunkt 0 (Baseline). Die Ergebnisse zu den übrigen Messzeitpunkten, wurden an anderer Stelle berichtet [13].

Statistische Analyse

Für den Gruppenvergleich wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Ein Verfahren höherer Testmacht konnte mangels Normalverteilung und durch nicht eindeutig auszuschließende Ausreißer nicht durchgeführt werden. Vorliegend werden p-Werte unter 0,05 als signifikant betrachtet.

■ Ergebnisse

Wie in Tabelle 1 dargestellt, wurden in deskriptiver Hinsicht Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der acht Untersuchungsvariablen je Gruppe ermittelt. Die inferenzstatistischen Analysen zeigten, dass sich demente Patienten hinsichtlich ihres Pupillen-Mittelwertes hoch signifikant von nicht-dementen Patienten unterscheiden ($U = 7973,0$; $p < 0,001$). Der Mittelwert dementer Patienten ist geringer. Hypothese 1 kann daher beibehalten werden. Hinsichtlich der Latenzzeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied, sodass Hypothese 2 verworfen wird.

Bezüglich der übrigen Variablen, welche allerdings nur explorativ in die Analysen einbezogen wurden, zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Gruppen im Ausgangswert ($U = 8400,0$; $p < 0,01$) und bezüglich der absoluten Änderung ($U = 8345,5$; $p < 0,05$). Beide Werte fallen bei dementen Personen geringer aus.

Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihres Alters.

■ Diskussion

Hypothese 1

Hinsichtlich des Mittelwertes des Pupillendurchmessers liegt ein Gruppenunterschied vor. Der bei dementen Patienten vergleichsweise reduzierte Durchmesser wird auf die zusätzlich reduzierte zentralnervöse Hemmung zurückgeführt. Einen diagnostischen Mehrwert in Form z. B. einer Grenzwertbestimmung zu erbringen, ist Aufgabe zukünftiger empirischer Überlegungen. Eine vollständige Basierung auf dieser Variable erscheint aufgrund der zu berücksichtigenden Varianz der Variable keinesfalls zielführend. Es ist ein multimethodischer Ansatz zu verfolgen.

Hypothese 2

Anders als nach den Befunden zur abweichenden Latenzzeit im Vergleich mit einer Gesundenpopulation [14] erwartet, konnte kein Unterschied hinsichtlich der Latenzzeit gezeigt werden, womit Hypothese 2 verworfen wird. Damit eignet sich die Zeit, die die Pupille nach Einsetzen des Stimulus bis zum Erreichen des Minimums benötigt, nicht zum diagnostischen Einsatz. Setzt man diesen Befund allerdings in einen Zusammenhang mit dem signifikanten Ergebnis hinsichtlich des Ausgangswertes, ist folgende Überlegung anzustellen: Die Veränderung der Pupille in Reaktion auf den Stimulus, in anderen Worten die Strecke, die sie zurücklegt, ist bei Patienten mit Demenz geringer. Schließlich liegt ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ausgangswertes sowie hinsichtlich der absoluten Änderung vor. Aus diesem Grund wurde die zusätzliche Variable „Änderungsgeschwindigkeit“ aus dem Quotienten der Differenz zwischen Ausgangswert und Minimum (= absolute Änderung) sowie der Latenzzeit errechnet und einem Gruppenvergleich unterzogen. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied (t-Test, nach K-S-Test n.s.; $p < 0,05$). Die absolute Änderung erscheint daher besser zur Differenzierung geeignet zu sein als die Latenzzeit. Diese Überlegung ist in zukünftigen Untersuchungen weiter zu verfolgen.

■ Limitationen

Auch wenn die Fragestellung einer dementiellen Erkrankung sich im klinischen Alltag häufig im Kontext komorbider Krankheitsbilder zeigt und die Unterscheidung typischerweise nicht zu asymptomatischen Personen erforderlich ist, sondern vielmehr zu anderen alterstypischen Erkrankungen, führt der Vergleich der Demenzpopulation mit einer klinisch

Tabelle 1: Deskriptive Statistik: Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Mediane (MD); getrennt nach Gruppen (Demenz, keine Demenz)

Pupillometrische Variable	MW	Demenz SD	MD	Keine Demenz MW	SD	MD
Mittelwert	3,09	0,87	2,90	3,38	0,81	3,30
Ausgangswert	3,19	0,93	3,10	3,41	0,85	3,30
Latenzzeit	0,74	1,26	0,46	0,70	1,14	0,44
Erholungszeit	0,31	0,18	0,30	0,33	0,21	0,32
Extremwert	2,65	0,82	2,50	2,72	0,79	2,70
Relative Änderung	16,14	8,99	15,00	19,51	12,86	17,50
Absolute Änderung	0,56	0,48	0,50	0,69	0,51	0,60
Halbwertszeit	1,04	1,27	0,63	0,97	1,29	0,59

Anmerkungen: ¹Die Variablen Mittelwert, Ausgangswert, Extremwert beziehen sich auf den Pupillendurchmesser in Millimeter, ²entspricht der Zeit vom Einsetzen des Stimulus bis zum Einsetzen der Reaktion, ³entspricht der Zeitdauer vom Einsetzen der Pupillenreaktion bis zum Erreichen des Minimums, ⁴entspricht der prozentuellen Veränderung bezogen auf den Ausgangswert; ⁵entspricht der Differenz zwischen Ausgangswert und Minimum in Millimeter; ⁶entspricht der halben Erholungszeit.

auffälligen Population zu einer Begrenzung der Aussagekraft der vorliegenden Studie. Dies gilt insbesondere hinsichtlich der sich nicht signifikant unterscheidenden Ergebnisse. Wünschenswert wäre daher der Vergleich mit einer gleichaltrigen gesunden Population. Dies gilt auch mit Blick auf die potenziell konfundierende Wirkung psychopharmakologischer Therapien.

Eine entsprechende Beeinflussung der Ergebnisse durch die psychopharmakologische Behandlung ist bei der vorliegenden psychiatrischen Kontrollgruppe nicht auszuschließen. Schließlich ist auf den signifikanten Altersunterschied zwischen den Gruppen hinzuweisen, dessen möglicher Beitrag zu den differenziellen Ergebnissen weiterer Überprüfung bedarf. Zukünftige Untersuchungen der pupillometrischen Methode sollten auch potenzielle Geschlechtsunterschiede in den Analysen berücksichtigen. Schließlich sollte weitere Forschung die Differenzierung unterschiedlicher Demenzformen [13] um Einsichten ergänzen.

Über das statistische Abstandsmaß der euklidischen Distanz konnte auf der Basis pupillometrischer Untersuchungen ein erster Beitrag zur Differenzialdiagnostik geleistet werden. Den Autoren gelang die pupillometrische Differenzierung dementieller Erkrankungen, namentlich Vaskulärer Demenz, Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn und Alzheimer-Demenz (gemischte Form).

■ Ausblick

Hinsichtlich der Differenzierung dementer und nicht-dementer Personen konnte die Evidenz zur Validität der Pupillometrie erweitert werden. Trotz Limitationen bestätigen die berichteten Befunde das diagnostische Potenzial der pupillometrischen Methode. Das objektive und nicht-invasive Verfahren sollte im Rahmen zukünftiger Forschungstätigkeit zur Demenzdiagnostik berücksichtigt werden.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

■ Danksagung

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

Literatur:

- Schmidt R. Stellungnahme der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft zu den vorläufigen „National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)“-Empfehlungen zur Verwendung von Medikamenten bei Alzheimer-Krankheit. *Psychiatrie und Psychotherapie* 2006; 2: 69–71.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia* 2013; 9: 63–75.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization, Geneva, 1992.
- Jellinger KA, Rösler N. Neuropathologie und biologische Marker degenerativer Demenzen. *Der Internist* 2000; 41: 524–37.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Minimal state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
- Shulman K, Shedletsky R, Silver I. The challenge of time. Clock drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986; 1: 135–40.
- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 368: 387–403.
- Walstra GJ, Teunisse S, van Gool WA, van Crevel H. Reversible dementia in elderly patients referred to a memory clinic. *J Neurol* 1997; 244: 17–22.
- Hall JE. Guyton and Hall. Textbook of Medical Physiology (9th Ed.), WB Saunders Company Publications, Philadelphia, 1996; 95–103.
- Fotou DF, Stergiou V, Tsiptsios D, Lithari C, Nakou M, Karlovasitou A. Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: evaluation with pupillometry. *Int J Psychophysiol* 2009; 73: 143–9.
- Ning A, Cui J, To E, Ashe KH, Matsubara J. Amyloid- β deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 5136–43.
- Zaidi FH, Hull JT, Peirson SN, Wulff K, et al. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Curr Biol* 2007; 17: 2122–8.
- Grünberger J, Fischer P, Rainer M, Scharfetter J, Frottier P, Heilmann J, Kasper S. Pupillometrischer Tropicamid-Test zur Differenzierung des dementiellen Syndroms mittels euklidischer Distanz. *J Neurol, Neurochir Psych* 2010; 15 (1): 24–31.
- Grünberger J. Kognitive Pupillenoszillation. Pupillometrie in der klinisch-psychophysiologischen Diagnostik. 2003; 163–72.

Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger

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

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



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 111

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 400 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: 04/2016

Esoterik und Psychose

B. Hinterbuchinger, N. Mossaheb

Kurzfassung: Unter der Annahme eines Kontinuums von psychotischen Symptomen und psychoseartigem Erleben innerhalb unterschiedlicher Gruppen ist die Bedeutung von psychoseartigen Erfahrungen in nicht-klinischen Populationen weiterhin unklar. Ein positiver Zusammenhang und phänomenologische Ähnlichkeiten zwischen psychoseartigen Erfahrungen, psychotischer Symptomatik und paranormalen Überzeugungen wurden in Studien beschrieben. Die Untersuchung von psychoseartigen Erfahrungen in spezifischen Subgruppen als potenzielles Übergangsphänomen kann möglicherweise wei-

tere Erkenntnisse hinsichtlich der Entwicklung entlang des beschriebenen Psychosekontinuums liefern.

Schlüsselwörter: Psychosekontinuum – Esoterik – Psychose – Psychoseartige Erfahrungen

Abstract: Esoterism and psychosis. Assuming a continuum of psychotic symptoms and psychotic-like experiences within different groups, the meaning of psychotic-like experiences in

non-clinical populations is still indistinct today. A positive relationship and phenomenological similarity has been shown between psychotic-like experiences, psychotic symptoms and paranormal beliefs. Exploring psychotic-like experiences in special subgroups might foster further knowledge on psychotic development along the psychosis continuum. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (3): 103–5.**

Keywords: Psychosis continuum – Esoterism – Psychosis – Psychotic-like experiences

■ Das Psychosekontinuum

In den letzten Jahrzehnten wurde vielfach ein Kontinuum psychotischer Erlebnisse beschrieben, welches von psychoseartigen Erfahrungen bei gesunden Individuen aus der Allgemeinbevölkerung auf dem einen Ende [1] über psychotische Symptome bei Patienten mit Angst- oder affektiven Erkrankungen [2] bis hin zu manifest psychotischen Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis [3–5] auf dem anderen Ende reicht. Psychotische Positivsymptomatik wird somit als Spektrum mit phänomenologischer Kontinuität zwischen diesen Polen postuliert [6]. Das in den letzten Jahrzehnten entwickelte prospektive Konzept des „at-risk mental state“ (ARMS) für die Entwicklung einer Psychose basiert auf der Annahme eines solchen Psychosekontinuums, in dessen Rahmen es zu einem zunehmenden Leidensdruck, zu Beeinträchtigungen und zu einer Persistenz von zunächst psychosefernen, später psychose-nahen Symptomen und schließlich unter Umständen zur Entwicklung einer psychotischen Erstmanifestation kommt [1].

Die operationalisierten Kriterien nach Alison Yung des „ultra-hohen Risikos“ (UHR) für die Entwicklung einer Psychose beinhalten:

- i) abgeschwächte psychotische Symptome (Attenuated Psychotic Symptoms, APS): Symptome, die hinsichtlich Frequenz und Intensität die ICD-10- oder DSM-IV-TR-Kriterien einer psychotischen Störung nicht erfüllen;
- ii) transiente, maximal eine Woche anhaltende, spontan remittierende, manifest psychotische Symptome (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms, BLIPS) oder
- iii) eine Familienanamnese psychotischer Störung bei erstgradig Verwandten oder eine schizotype Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV-TR bei der betroffenen Person selbst mit signifikantem Leistungsknick im letzten Jahr [7].

Erstere Gruppe hat unter dem Begriff des „attenuierten Psychosesyndroms“ im DSM-5 unter der Rubrik jener Syndrome mit weiterem Forschungsbedarf Platz gefunden [8]. Im Gegensatz zur beschriebenen abgeschwächten psychotischen Symptomatik, welche mit Leidensdruck und hilfesuchendem Verhalten der Betroffenen einhergeht, stehen die psychoseartigen Erfahrungen (psychotic-like experiences, PLE) in der Allgemeinbevölkerung, welche als psychotische Symptome bei Abwesenheit von Krankheit definiert sind [6].

Hinsichtlich der Definitionen und verwendeten Untersuchungsinstrumente für psychoseartige Erfahrungen besteht eine deutliche Heterogenität, was die Vergleichbarkeit von Studien erschwert und in einem fehlenden Konsens zur klinischen Bedeutsamkeit resultiert [9]. In einer Metaanalyse von J. Van Os wurde für psychoseartige Erfahrungen eine Prävalenz von 5–8 % in der allgemeinen Bevölkerung beschrieben [1]. Die Untersuchung von Faktoren, welche eventuell den Übergang von psychoseartigen Erfahrungen zur klinisch manifesten psychotischen Erkrankung beeinflussen oder begünstigen, kann möglicherweise einen Beitrag zur Früherkennung und gezielten Prävention während des Prodromalstadiums einer psychotischen Erkrankung liefern [10].

■ Psychose und Esoterik

Der Glaube an Esoterik und paranormale Praktiken wie Telepathie, Hellseherei oder Mediumismus ist in der allgemeinen Bevölkerung häufig [11]. Paranormale Phänomene sind definiert als Erfahrungen und Überzeugungen, welche die Grenzen der Wissenschaft überschreiten und inkompatibel mit normativen Wahrnehmungen, Ansichten oder Erwartungen in Bezug auf die Realität sind [12]. Es besteht ein fließender Übergang hinsichtlich Definition und Inhalt in den Bereich der Esoterik, welche nach Scharfetter als eine „für den Uneingeweihten undurchschaubare Geheimlehre“ definiert und von den Begriffen der Religion und Spiritualität abzugrenzen ist [13]. Im letzten Jahrzehnt lag der Fokus zahlreicher neuropsychiatrischer Studien auf paranormalen Erfahrungen und Überzeugungen, um als mögliches Übergangsphänomen zwischen gesundem Erleben und Psychopathologie Kenntnisse zur Entwicklung manifest psychotischer Erkrankungen zu gewinnen [14].

Eingelangt am 31.03.2017, angenommen nach Überarbeitung am 12.06.2017, Pre-Publishing Online am 24.07.2017

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Barbara Hinterbuchinger, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: barbara.hinterbuchinger@meduniwien.ac.at

Diese nicht durch naturwissenschaftliche Gesetze erklärbar- en Überzeugungen und Phänomene weisen phänotypische Ähnlichkeiten zu psychoseartigen Erfahrungen auf [15], wobei eine Beziehung zwischen diesen wiederholt in Studien beschrieben wurde: Einerseits besteht bei Personen mit paranormalen Überzeugungen eine hohe Ausprägung an psychoseartigen Symptomen [16–18]. Zudem berichten Patienten mit Schizophrenie und schizotyper Störung häufiger über paranormale Überzeugungen und Erfahrungen mit Telepathie oder außerkörperlichen Erlebnissen („out-of-body experiences“) [19–21]. Als ursächlich daran beteiligt scheinen ähnliche kognitive Muster wie eine gesteigerte Bedeutungsfindung in Zufällen [22, 23] sowie kognitive Biases bei psychotischen Patienten, Menschen mit psychoseartigen Erfahrungen und Individuen mit paranormalen Überzeugungen [16, 24, 25] zu sein. Alternativ dazu wurde diskutiert, ob weniger der tatsächliche Inhalt einer Überzeugung als vielmehr die subjektive Bewertung des Betroffenen als Risikofaktor zur Wahnentstehung verantwortlich zu machen ist [26]. Studien deuten darauf hin, dass psychoseartige Erfahrungen ohne Distress auftreten, wenn von der betroffenen Person eine übernatürliche oder spirituelle Interpretation für das Erlebte gefunden werden kann [27–29]. In diesem Zusammenhang ist möglicherweise auch das Konzept des „healthy schizotypes“ zu betrachten, in dessen Rahmen außerkörperliche Erfahrungen („out-of-body experiences“) verbunden mit Veränderungen der Wahrnehmung bei den Betroffenen auftreten, jedoch keine Beeinträchtigungen der Kognition oder des psychosozialen Funktionsniveaus vorhanden sind [17]. Distress scheint somit bei Individuen mit schizotyper Störung bei paranormalen Erfahrungen abhängig von zusätzlichen kognitiven Beeinträchtigungen zu sein [30].

Der Unterschied zwischen psychoseartigem Erleben bei Menschen mit paranormalen Überzeugungen oder Angehörigen von spirituellen Gemeinschaften zur klinisch manifesten psychotischen Erkrankung scheint sich nicht nur in der Quantität der produktiven Erfahrungen, sondern auch im Leidensdruck der subjektiven Bewertung sowie zusätzlich auftretender kognitiver Beeinträchtigungen der Betroffenen widerzuspiegeln. In der Gruppe jener Patienten mit diagnostizierbaren, manifest psychotischen Erkrankungen zeigen sich häufiger Beeinträchtigungen der Kognition und Aufmerksamkeit sowie vermehrt depressive Symptome und Angstsymptomatik [31]. Moreira-Almeida beschreibt zudem die Dauer der psychoseartigen Episoden innerhalb spirituellen Erlebens als kürzere, ohne Leidensdruck einhergehende Episoden mit Kontrollfähigkeit der betroffenen Individuen, welche im Gegensatz zu den klinisch manifest psychotischen Patienten mit keinerlei Beeinträchtigungen des sozialen oder beruflichen Funktionsniveaus einhergehen [32].

Auch bei Mitgliedern sogenannter „new religious movements“ (NRM) wie beispielsweise die Hare-Krishna-Bewegung oder Druiden fanden sich im Vergleich zu nicht religiösen Kontrollgruppen oder christlichen Glaubensgemeinschaften signifikant häufiger Überzeugungen hinsichtlich magischer und übernatürlicher Kräfte, Telepathie und Wahrnehmungsveränderungen, jedoch keinerlei Unterschiede betreffend der kognitiven Prozesse [33]. Innerhalb religiöser Erfahrungen ist die Grenzsetzung zu psychopathologischen Auffälligkeiten ebenso nicht immer eindeutig. Während in strenggläubigen katholi-

schen Gemeinschaften Visionen der Jungfrau Maria akzeptiert oder sogar sozial erwünscht sind, werden diese in anderen Kulturkreisen oder Glaubenssystemen zumeist als optische Halluzinationen und somit psychopathologische Auffälligkeit gewertet [34, 35]. Greenberg und Witztum beschrieben psychotische Symptome im Vergleich zu religiösen oder spirituellen Erfahrungen als für die Betroffenen intensiveres, häufiger beängstigendes Erleben mit einhergehendem Verlust an sozialen Kompetenzen und Selbstfürsorgedefizit [36]. Zudem gilt zu differenzieren, ob eine religiöse Erfahrung oder ein Glaubenssatz idiosynkratisch oder als Ausdruck von gesellschaftlich anerkannten Einstellungen, Praktiken und Ideen zu werten ist. So wird das Reden in Zungen, die sogenannte Glossolalie, bei Anhängern der Pfingstbewegung als nicht von der Norm abweichend gewertet, jedoch außerhalb dieses Glaubenssystems möglicherweise durchaus als pathologisch eingeschätzt [37].

Offen bleibt, ob paranormale und spirituelle Überzeugungen und Deutungen als Erklärungsmodelle und dadurch als mögliche Copingstrategien für Patienten mit psychoseartigen Erfahrungen oder bereits manifest psychotischen Symptomen dienen können [38], indem sie eine „Illusion der Kontrolle“ zur Bewältigung nicht erklärbarer Lebensereignisse und einen kognitiven Rahmen zur Strukturierung, Verstehbarkeit und Bewältigung von besonderen Erlebnissen liefern [39, 40]. Folglich ist zu hinterfragen, ob sich hinter dem Vorhang esoterischer Praktiken und paranormaler Überzeugungen mitunter manifest psychotisch erkrankte Patienten verbergen, welche Erklärungen für ihr Erleben innerhalb dieser speziellen Subgruppen suchen. Eine mögliche, damit einhergehende Gefahr besteht darin, dass die Suche nach Erklärungsmodellen innerhalb dieser speziellen Subgruppen, in denen psychoseartige Erfahrungen nicht nur häufig, sondern eventuell sogar erwünscht sind, die Etablierung einer möglicherweise indizierten antipsychotischen Therapie unter Umständen verzögern kann. Betrachtet man übernatürliche Interpretationen psychotischer Symptomatik im transkulturellen Kontext, zeigen sich hinsichtlich der „Dauer der unbehandelten Psychosen“ (DUP) divergierende Resultate, wobei in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen übernatürlichen Erklärungsmodellen und einer verlängerten DUP aufgezeigt werden konnte [41, 42].

In einer rezenten Studie wurden akustische Halluzinationen bei nicht Hilfe suchenden „hellhörigen Medien“, welche berichteten, regelmäßig akustische Botschaften aus anderen Dimensionen zu erhalten, mit jenen psychotischer Patienten verglichen. Es wurden einerseits Ähnlichkeiten in der akustischen Charakteristik, jedoch gravierende Unterschiede in der Interpretation und der affektiven Response der Betroffenen aufgezeigt [43]. Jene „hellhörigen“ Individuen wiesen eine gewisse Kontrollfähigkeit hinsichtlich Beginn und Ende der Halluzinationen auf und schrieben den gehörten Stimmen eher eine schützende und wohlwollende Rolle zu, wohingegen die Patientengruppe diesen vermehrt eine negative und übelwollende Qualität zuschrieb, was mit einem höheren Grad an Distress einherging.

Tatsächlich scheint die Kontrollfähigkeit über ungewöhnliche Erlebnisse bzw. der Verlust dieser im transkulturellen Kontext maßgeblich daran beteiligt, ob die betroffene Person in ihrem sozialen Umfeld als krank wahrgenommen wird [44].

Im Jahr 1989 wurde die Kontrollfähigkeit über akustische Halluzinationen von Honig et al. innerhalb einer Population von nicht Hilfe suchenden Stimmenhörern beschrieben [45]. Auch in anthropologischen Studien konnte aufgezeigt werden, dass sich Schamanen oder spirituell tätige Person, welche innerhalb kleinerer Dorfgemeinschaften übersinnliche Botschaften als Medien „kanalisieren“, einen Grad an Kontrolle über ihre akustischen Halluzinationen aufweisen konnten [46].

Letztlich gilt es nicht, paranormale Überzeugungen und Praktiken zu pathologisieren oder unmittelbar mit einem erhöhten Risiko für eine psychotische Erkrankung gleichzusetzen; die Beschäftigung mit möglichen Übergangsphänomenen und die weitere Erforschung dieser psychoseartigen Erfahrungen bei nicht Hilfe suchenden Menschen aus der Allgemeinbevölkerung kann jedoch möglicherweise zu Kenntnissen zur Psychoseentwicklung, präventiven und permissiven Faktoren und somit zur Früherkennung im Prodromalstadium der Psychose beitragen.

■ Relevanz für die Praxis

- Eine differenzierte Herangehensweise bei der Diagnostik und Behandlung könnte bei Menschen mit Interesse an esoterischen Praktiken unter der Annahme eines Kontinuums zwischen Esoterik und psychotischen Erfahrungen besonders relevant sein.
- Es sollte in Betracht gezogen werden, dass sich unter dem Deckmantel esoterischer Erfahrungen nicht nur psychoseartige, sondern auch bereits manifeste psychotische Erkrankungen verbergen können.
- Die Integration des individuellen Krankheitskonzeptes der Patienten kann die therapeutische Beziehung und somit positive Behandlungsverläufe fördern.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

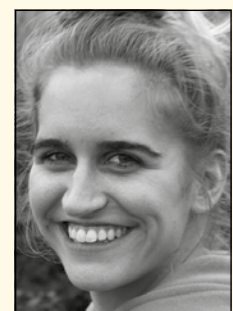
Literatur:

1. Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Schizophr Bull* 2009; 39: 179–95.
2. Hanssen M, Peeters F, Krabbendam L, Radstake S, et al. How psychotic are individuals with non-psychotic disorders? *Soc Psych Epidemiol* 2003; 38: 149–54.
3. Nuevo R, Chatterji S, Verdes E, Naidoo N, et al. The continuum of psychotic symptoms in the general population: a cross-national study. *Schizophr Bull* 2012; 38: 475–85.
4. Morgan C, Fisher H, Hutchinson G, Kirkbride J, et al. Ethnicity, social disadvantage and psychotic-like experiences in a healthy population based sample. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 226–35.
5. Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res* 2002; 54: 59–65.
6. Kelleher I, Cannon M. Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis. *Psychol Med* 2011; 41: 1–6.
7. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr Res* 2003; 60: 21–32.
8. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-5®). American Psychiatric Association, Pub; 2013.
9. Lee KW, Chan KW, Chang WC, Lee EH, et al. A systematic review on definitions and assessments of psychotic-like experiences. *Early Interv Psychiatry* 2016; 10: 3–16.
10. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophr Res* 2010; 123: 30–6.
11. Pecvey R, Halligan P. The prevalence of delusion-like beliefs relative to sociocultural beliefs in the general population. *Psychopathology* 2011; 44: 106–15.
12. Tobacyk J, Milford G. Belief in paranormal phenomena: Assessment instrument development and implications for personality functioning. *J Personal Soc Psychol* 1983; 44: 1029.
13. Scharfetter C. [Occultism, parapsychology and the esoteric from the perspective of psychopathology]. *Fortschr Neurol Psych* 1998; 66: 474–82.

14. Brugger P, Mohr C. The paranormal mind: How the study of anomalous experiences and beliefs may inform cognitive neuroscience. *Cortex* 2008; 44: 1291–8.
15. Cella M, Vellante M, Preti A. How psychotic-like are paranormal beliefs? *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2012; 43: 897–900.
16. Lawrence E, Peters E. Reasoning in believers in the paranormal. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 727–33.
17. McCreery C, Claridge G. Healthy schizotypy: The case of out-of-the-body experiences. *Personal Individ Diff* 2002; 32: 141–54.
18. Thalbourne MA. Belief in the paranormal and its relationship to schizophrenia-relevant measures: a confirmatory study. *Br J Clin Psychol* 1994; 33: 78–80.
19. Peters E, Joseph S, Day S, Garety P. Measuring delusional ideation: the 21-item Peters et al. Delusions Inventory (PDI). *Schizophr Bull* 2004; 30: 1005–22.
20. Hergovich A, Schott R, Arendasy M. On the relationship between paranormal belief and schizotypy among adolescents. *Pers Individ Diff* 2008; 45: 119–25.
21. Wolfardt U, Oubaid V, Straube ER, Bischoff N, Mischo J. Thinking styles, schizotypal traits and anomalous experiences. *Pers Individ Diff* 1999; 27: 821–30.
22. Brugger P, Taylor KI. ESP: extrasensory perception or effect of subjective probability? *J Consc Stud* 2003; 10: 221–46.
23. Mohr C, Blanke O, Brugger P. Perceptual aberrations impair mental own-body transformations. *Behav Neurosci* 2006; 120: 528.
24. Blackmore S, Troscianko T. Belief in the paranormal: Probability judgements, illusory control, and the ‘chance baseline shift’. *Br J Psychol* 1985; 76: 459–68.
25. Wierzbicki M. Reasoning errors and belief in the paranormal. *J Soc Psychol* 1985; 125: 489–94.
26. Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med* 2001; 31: 189–95.
27. Brett C, Peters E, McGuire P. Which psychotic experiences are associated with a need for clinical care? *Eur Psych* 2015; 30: 648–54.
28. Wigman JT, Vollebergh WA, Raaijmakers OA, Iedema J, et al. The structure of the extended psychosis phenotype in early adolescence—a cross-sample replication. *Schizophr Bull* 2011; 37: 850–60.
29. Preti A, Cella M, Raballo A, Vellante M. Psychotic-like or unusual subjective experiences? The role of certainty in the appraisal of the subclinical psychotic phenotype. *Psych Res* 2012; 200: 669–73.
30. Schofield K, Claridge G. Paranormal experiences and mental health: Schizotypy as an underlying factor. *Pers Individ Diff* 2007; 43: 1908–16.
31. Lovatt A, Mason O, Brett C, Peters E. Psychotic-like experiences, appraisals, and trauma. *J Nerv Ment Dis* 2010; 198: 813–9.
32. Moreira-Almeida A, Cardena E. Differential diagnosis between non-pathological psychotic and spiritual experiences and mental disorders: a contribution from Latin American studies to the ICD-11. *Rev Bras Psi* 2011; 33 (Suppl 1): S21–36.
33. Day S, Peters E. The incidence of schizotypy in new religious movements. *Pers Individ Diff* 1999; 27: 55–67.
34. Johnson CV, Friedman HL. Enlightened or delusional? Differentiating religious, spiritual, and transpersonal experiences from psychopathology. *J Hum Psychol* 2008; 48: 505–27.
35. Fukuyama MA, Sevig TD. Integrating spirituality into multicultural counseling. Sage Publications; 1999.
36. Greenberg D, Witzum E. Problems in the treatment of religious patients. *Am J Psychother* 1991; 45: 554–65.
37. Lovinger RJ. Working with religious issues in therapy. Jason Aronson; 1984.
38. Rogers P, Qualter P, Phelps G, Gardner K. Belief in the paranormal, coping and emotional intelligence. *Pers Individ Diff* 2006; 41: 1089–105.
39. Langer EJ. The illusion of control. *J Pers Soc Psychol* 1975; 32: 311.
40. Irwin HJ. Belief in the paranormal: A review of the empirical literature. *J Am Psych Res* 1993; 87: 1–39.
41. Mbewe E, Haworth A, Welham J, Mubanga D, et al. Clinical and demographic features of treated first-episode psychotic disorders: a Zambian study. *Schizophr Res* 2006; 86: 202–7.
42. Burns JK, Jhazbhay K, Kidd M, Emsley RA. Causal attributions, pathway to care and clinical features of first-episode psychosis: a South African perspective. *J Soc Psych* 2011; 57: 538–45.
43. Powers AR, 3rd, Kelley MS, Corlett PR. Varieties of Voice-Hearing: Psychics and the Psychosis Continuum. *Schizophr Bull* 2017; 43: 84–98.
44. Murphy JM. Psychiatric labeling in cross-cultural perspective. *Science* 1976; 191: 1019–28.
45. Honig A, Romme MA, Ensink BJ, Escher SD, et al. Auditory hallucinations: a comparison between patients and nonpatients. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186: 646–51.
46. Laro F, Luhrmann TM, Bell V, Christian WA, et al. Culture and hallucinations: overview and future directions. *Schizophr Bull* 2014; 40 (Suppl 4): S213–20.

Dr. Barbara Hinterbuchinger

Barbara Hinterbuchinger ist seit 2014 Assistenzärztin in Ausbildung zur Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie, sowie an der Justizanstalt für geistig abnorme Rechtsbrecher in Göllersdorf. Sie arbeitet in der Spezialambulanz zur Früherkennung von Psychosen der Klinischen Abteilung für Sozialpsychiatrie der Medizinischen Universität Wien und ist Mitglied in der Forschungsgruppe „First episode and Early psychosis Assessment“ (FEA).



News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Unilateral cerebello-thalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound

Schreglmann et al. *Neurology* 2017; 88: 1329–33.

Abstract

Objective: To report results of a prospective trial of unilateral transcranial MRI-guided focused ultrasound (MRIGFUS) ablation of the cerebellothalamic tract in essential tremor (ET).

Methods: This was a prospective, uncontrolled, single-center interventional study. Patients with ET fulfilling criteria for interventional therapy received unilateral ablation of the cerebellothalamic tract (CTT) by MRIGFUS. Motor symptoms, manual dexterity, cognition, and quality of life were assessed before intervention and at 48 hours and 1, 3, and 6 months after intervention. Rating of standardized video recordings was blinded for evaluation time points. Primary outcome was the change in unilateral hand tremor score of the treated hand.

Results: Six patients received MRIGFUS ablation of the CTT contralateral to the treated hand. Repeated-measures comparison determined a statistically significant 83% reduction (before vs. 6 months after intervention mean $\pm$ SD; absolute reduction; 95% confidence interval) in the unilateral treated hand subscore (14.3 ± 4.9 vs. 2.5 ± 2.6 ; 11.8; 8.4–15.2; $p = 0.001$), while quality of life improved by 52% (50.5 ± 19.4 vs. 24.8 ± 11.4 ; 25.7; 3.5–47.28; $p = 0.046$). Measures for manual dexterity, attention and coordination, and overall cognition were unchanged. Transient side effects ($n = 3$) were ipsilateral hand clumsiness and mild gait instability for up to 3 months.

Conclusions: Unilateral MRIGFUS lesioning of the CTT was highly efficacious in reducing contralateral hand tremor in ET without affecting fine motor function and dexterity over 6 months of follow-up. Adverse effects were mild and transient.

Classification of evidence: This study provides Class IV evidence that for patients with ET, transcranial MRIGFUS ablation of the cerebellothalamic tract improves tremor.

Ablation des Tractus cerebello-thalamicus mit MRT-gezieltem fokussiertem Ultraschall bei essentiellen Tremor

Einleitung: Die vorliegende Pilotstudie sollte die Behandlung des essentiellen Tremors durch Ablation des Tractus cerebello-thalamicus mittels fokussierten Ultraschalls untersuchen.

Methoden: Es handelt sich um eine prospektive unkontrollierte Studie, die an einem Zentrum durchgeführt wurde (Neurochirurgische und Neurologische Abteilung, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz). Es wurden Patienten mit essentiellen Tremor eingeschlossen, die medikamentös unzureichend behandelbar waren. Basierend auf einem 3-Tesla-MRT des Gehirns wurde eine fokussierte unilaterale Ablation des Tractus

cerebello-thalamicus im posterioren subthalamischen Areal mit fokussiertem Ultraschall durchgeführt. Es wurden vor der Intervention sowie 48 h, 1, 3 und 6 Monate danach der Tremor sowie die Lebensqualität anhand von Skalen evaluiert, zudem wurden die Kognition mittels MMSE (Mini Mental State Examination) untersucht. Standardisierte Videos wurden von einem Experten, der für den Zeitpunkt verblindet war, evaluiert. Primärer Outcomeparameter war die Veränderung des Tremorscores der behandelten Hand.

Ergebnisse: Sechs Patienten erhielten eine einseitige Ultraschallablation kontralateral zu der am meisten betroffenen Hand. Nach 6 Monaten war der Tremor kontralateral zur gesetzten Läsion signifikant im Vergleich zur Baseline vor der Behandlung reduziert (Clinical rating Score for Tremors, Subskala für die behandelte Hand: $14,3 \pm 4,9$ vs. $2,5 \pm 2,6$). Die Lebensqualität verbesserte sich um 52 %. Aufmerksamkeit, Koordination, Kognition waren unverändert. Als Nebenwirkungen wurden Ungeschicklichkeit der behandelten Hand ($n = 1$), Gangunsicherheit ($n = 1$) und Abweichen zur behandelten Hand für bis zu 3 Monate beschrieben.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die vorliegende Studie liefert Daten, dass eine mittels hochintensivem Ultraschall gesetzte Läsion im Tractus cerebello-thalamicus den essentiellen Tremor der kontralateralen Hand wirksam unterdrückt. Ähnlich wie in Studien zur Ultraschall-Thalamotomie beim essentiellen Tremor wurde der Effekt beobachtet, sobald eine bestimmte Schwellentemperatur erreicht war [2] (hier 52–55° C). In dieser letzteren Studie wurden Gangstörungen und Taubheitsgefühl, die z.T. auch 12 Monate nach der Intervention persistierten, gefunden. Der hochintensive fokussierte Ultraschall wurde in klinischen Studien auch zur Behandlung des Tremor-dominanten Parkinsonsyndroms sowie beim therapieresistenten neuropathischen Schmerz eingesetzt [3]. Im Vergleich zur tiefen Hirnstimulation ist dieses funktionelle neurochirurgische Verfahren weniger invasiv und die Nachsorge scheint weniger komplex zu sein. Weitere Studien sind nötig, damit die Sicherheit und das Nebenwirkungsprofil genauer eingeschätzt werden können.

■ Seven-Tesla MRI of Hippocampal Sclerosis – an in vivo feasibility study with histological correlations

Stefanits et al. *Investigative Radiology* 2017; e-pub ahead of print.

Abstract

Introduction: Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent form of focal epilepsy in adults. Because approximately half of these patients develop drug resistance, epi-



Multiple Sklerose - jede Verbindung zählt

AT/NEUR/0117/0002

www.rochescience.at



lepsy surgery designed to remove the epileptogenic zone is an excellent option in selected patients. Histopathological analyses of hippocampal specimens in TLE patients revealed 4 types of Ammon's horn sclerosis, which are correlated with long-term epileptological outcome. The aim of this study was the correlation of noninvasive, high-resolution, morphological magnetic resonance imaging (MRI) at an ultra-high-field (7 T) of the hippocampus in TLE patients with histopathological findings.

Methods: High-resolution, T2-weighted FSE MRI in 14 patients with drug resistant temporal lobe epilepsy was performed on a 7-T Magnetom using a 32-channel coil. Four independent investigators assessed the delineation and semiquantitative evaluation of volume, signal intensity, internal architecture, and overall grading of the hippocampal subfields CA1-4, as well as the presence of the dentate granule cell layer (DGCL), on MRI scans. Results were compared with semiquantitative evaluation of neuronal loss and astrogliosis in the histological sections of the surgical specimens.

Results: Seven-Tesla MR examinations were evaluable in 13 cases. Volume loss and signal intensity, as well as overall grading, showed a strong correlation between MRI and histology in individual CA regions. Furthermore, sensitivity and specificity values up to 100% were found for the detection of pathology in the CA subfields. The prediction of Ammon's horn sclerosis type was correct in up to 12 of 13 cases, whereas the dentate gyrus could not be delineated on MRI.

Discussion: High-resolution, ultra-high-field MRI is a promising tool for the detection of subtle changes in the hippocampus in patients with temporal lobe epilepsy. Large cohorts will be necessary to confirm the predictive value of 7-TMRI in the preoperative evaluation of TLE patients.

7 Tesla MRT bei Hippocampussklerose – Eine In-vivo-Machbarkeitsstudie mit histologischen Korrelationen

Einleitung: Die Temporallappenepilepsie (TLE) ist die häufigste Form der fokalen Epilepsie bei Erwachsenen, wobei die Hippocampussklerose ein morphologisches Substrat sein kann. In den letzten Jahren wurden 4 Typen der Hippocampussklerose beschrieben, die mit dem Langzeitoutcome nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff korrelieren. Es war das Ziel der vorliegenden Studie, das MRT des Hippocampus bei ultrahohem Feld (7T) mit histopathologischen Befunden zu korrelieren.

Methoden: Hochaufgelöste T2-gewichtete 7T-MRT-Scans wurden bei 14 Patienten mit therapieresistenter TLE durchgeführt. Vier unabhängige Untersucher evaluierten anhand der hochaufgelösten Scans semiquantitativ das Volumen, die Signalintensität und interne Architektur sowie eine Graduierung der hippocampalen Subfelder CA1-4. Weiters wurde der Gyrus dentatus untersucht.

Ergebnisse: Die MRT-Sequenzen konnten in 13 Fällen ausgewertet werden. Volumenverlust, Signalintensität sowie die Graduierung zeigten eine starke Korrelation zwischen MRI und Histologie in den hippocampalen Subfeldern, wobei die Sensitivität und Spezifität bei bis zu 100 % lagen. Der histologische Typ der Ammonshornsklerose konnte in 12/13 Fällen korrekt vorhergesagt werden. Die Beurteilung des Gyrus dentatus anhand der hochaufgelösten MRT war weniger zuverlässig.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die vorgestellte Studie, die an der Medizinischen Universität Wien (Hochfeld-MR-Zentrum, Univ.-Klinik für Neurochirurgie, Univ.-Klinik für Neurologie) und am Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel durchgeführt wurde, ist von großem Interesse, da im Prinzip gezeigt werden konnte, dass der histologische Typ der Ammonshornsklerose, der mit dem Outcome nach epilepsiechirurgischem Eingriff korreliert [5], mittels MRT bei ultrahohem Feld vorausgesagt werden kann. Einschränkend muss festgehalten werden, dass in dem vorgestellten Kollektiv nur 2 von 4 Typen der Hippocampussklerose vertreten waren, in 5 Fällen fand sich – korrekt anhand der MRT vorhergesagt – keine Hippocampussklerose.

Wie die Autoren erwähnen, sind also weitere prospektive Studien mit größeren Kohorten notwendig. Ein spannendes Forschungsgebiet wird sicherlich die automatisierte Volumetrie der hippocampalen Subfelder, die aber bei ultrahohem Feld aufgrund der Feldinhomogenitäten eine große Herausforderung sein wird.

Literatur:

- Schreglmann SR, Bauer R, Hagele-Link S, et al. Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound. *Neurology* 2017; 88: 1329–33.
- Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016; 375: 730–9.
- Weintraub D, Elias WJ. The emerging role of transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound in functional neurosurgery. *Movement Dis* 2017; 32: 20–7.
- Stefanits H, Springer E, Pataria E, et al. Seven-Tesla MRI of hippocampal sclerosis: an in vivo feasibility study with histological correlations. *Invest Radiol* 2017; e-pub ahead of print.
- Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013; 54: 1315–29.

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



MIGRÄNE ≠ KOPFSCHMERZ

MIGRÄNE

eine ernstzunehmende
neurobiologische Erkrankung



Aura
Sehstörung
Übelkeit
Erbrechen
pulsierend
unheilbar
halbseitig
Aura
Sehstörung
Übelkeit
Erbrechen
pulsierend
unheilbar
halbseitig

 NOVARTIS

www.migraene-experts.at



News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment

Roalf DR, Moberg MJ, Turetsky BI, Brennan L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 226–232

Abstract

Background: The connection between Alzheimer's disease (AD) and olfactory deficits is well documented and further, alterations in olfactory functioning may signal declines in functions associated with dementia. The aim of the present comprehensive meta-analysis was to investigate the nature of olfactory deficits in mild cognitive impairment (MCI).

Methods: Articles were identified through computerised literature search from inception to 30 June 2016 using PubMed, MEDLINE and PsychInfo databases. In order to control for differences in sample size during effect size computation, studies were weighted according to their inverse variance estimates.

Results: 31 articles (62 effects) were identified, which included 1993 MCI patients and 2861 healthy older adults (HOA). Included studies contrasted odour identification, discrimination, detection threshold and/or memory between cases and controls. Moderate to large and heterogeneous effects were seen for olfactory deficits in MCI relative to HOA ($d = -0.76$, 95% CI $-0.87 < d < -0.64$). Moderator analysis revealed that tests of odour identification yielded larger effect sizes than those of odour detection threshold or memory. In addition, a potential interaction between age and sex was observed, with male patients carrying a larger burden of olfactory deficit and older female patients performing better on olfactory tests.

Conclusions and Relevance: Olfactory deficits are present and robust in MCI. Odour identification is most impaired in MCI, which parallels the most prominent sensory deficit seen in AD. As such, a simple-to-administer test of odour identification warrants inclusion in the screening of individuals at risk for developing AD.

Eine quantitative Metaanalyse der olfaktorischen Dysfunktion bei leichter kognitiver Beeinträchtigung

Hintergrund: Die Verbindung zwischen der Alzheimer-Krankheit (AD) und den olfaktorischen Defiziten ist gut dokumentiert und die Veränderungen der olfaktorischen Funktionsfähigkeit können zu einer Abnahme der mit Demenz verbundenen Funktionen führen. Ziel der vorliegenden umfassenden Metaanalyse war es, die Art der olfaktorischen Defizite bei leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) zu untersuchen.

Methoden: Artikel wurden durch computergestützte Literatursuche von Anfang bis zum 30. Juni 2016 mit PubMed-, Medline- und PsychInfo-Datenbanken identifiziert. Um die Unterschiede in der Stichprobengröße während der Effektgrö-

ßenberechnung zu kontrollieren, wurden die Studien nach ihren inversen Varianzschätzungen gewichtet.

Ergebnisse: Es wurden 31 Artikel (62 Effekte) identifiziert, darunter 1993 MCI- (Mild Cognitive Impairment-) Patienten und 2861 gesunde ältere Erwachsene (HOA: healthy older adults). Eingeschlossene Studien kontrastierten Geruchsidentifikation, Diskriminierung, Erkennungsschwelle und/oder Gedächtnis zwischen Fällen und Kontrollen. Es wurden mäßige bis große und heterogene Effekte für olfaktorische Defizite bei MCI gegenüber HOA ($d = -0,76$, 95 %-CI $-0,87 < d < -0,64$) beobachtet. Die Moderatoranalyse ergab, dass Tests der Geruchsidentifizierung größere Effektgrößen ergaben als die der Geruchsdetektionsschwelle oder des Gedächtnisses. Darüber hinaus wurde eine mögliche Wechselwirkung zwischen Alter und Geschlecht beobachtet, bei männlichen Patienten, die eine größere Belastung von olfaktorischem Defiziten aufweisen und älteren weiblichen Patienten die bessere Geruchsmessungen zeigten.

Schlussfolgerungen und Relevanz: Olfaktorische Defizite sind vorhanden und robust bei MCI. Die Geruchsidentifikation ist bei MCI am meisten beeinträchtigt, was zu dem prominentesten sensorischen Defizit, das bei AD gesehen wird, parallel ist. Als solches wäre es wünschenswert, einen einfach anzuwendenden Test der Geruchsidentifikation in das Screening von Personen mit dem Risiko für die Entwicklung von AD einzubeziehen.

Fazit für die Praxis

Olfaktorische Defizite sind nicht nur bei Patienten mit Alzheimer-Demenz bekannt, sondern auch bei Patienten mit Morbus Parkinson [1], mit Multipler Sklerose [2, 3], mit Schizophrenie und bei Jugendlichen mit hohem Psychoseerisiko [4]. Mit der vorliegenden Meta-Analyse gilt dies auch für Patienten mit „Mild Cognitive Impairment“! Anosmie und olfaktorische Dysfunktionen sind auch nach traumatischen Hirnverletzungen (TBI: traumatic brain injury) bei Erwachsenen häufig und sind wahrscheinlich mit der Schwere der Verletzung, der Neuropathologie und den exekutiven Dysfunktionen assoziiert. Auf klinischer Ebene ist bekannt, dass Anosmie nach pädiatrischen Schädelhirnverletzungen gefunden wird [5]. Die olfaktorische Dysfunktion bei Schizophrenie dürfte auf eine gestörte funktionelle Konnektivität hindeuten und das nicht nur im olfaktorischen Bereich [6]. Bei Diabetes-Typ-I-Patienten ist die olfaktorische Dysfunktion mit dem Vorhandensein einer Polyneuropathie korreliert [7].

Möglicherweise sind olfaktorische Defizite ein Hinweis auf Störungen im Zentralnervensystem, die über das olfaktorische System hinausgehen, wie zum Beispiel gestörte Konnektivität, beeinträchtigte Neuroplastizität oder auch degenerative Prozesse. Geruchswahrnehmung und exekutive Funktionen haben den präfrontalen Kortex und den or-

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 Aripiprazol oral^{3,4}**

EINMAL MONATLICH

 **Abilify Maintena®**
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

400MG

Ein ganzer Monat voller Leben

Fachkurzinformation siehe Seite 102

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 %).



Otsuka



bitofrontalen Kortex als gemeinsame Substrate, Geruchswahrnehmung könnte ein verlässlicher Marker bei psychischen und neurologischen Störungen sein [8]. Jedenfalls könnten Geruchstests bei einer Reihe von Störungen, wie auch der MCI, als zusätzliches Untersuchungstool hilfreich sein!

Literatur:

1. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res* 2012; 231: 60–74.
2. Caminiti F, De Salvo S, De Cola MC, Russo M, et al. Detection of olfactory dysfunction using olfactory event related potentials in young patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2014; 9: e103151.
3. Li LM, Yang LN, Zhang LJ, Fu Y, et al. Olfactory dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2016; 365: 34–9.
4. Moberg PJ, Kamath V, Marchetto DM, Calkins ME, et al. Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2014; 40: 50–9.
5. Bakker K, Catroppa C, Anderson V. Olfactory dysfunction in pediatric traumatic brain injury: a systematic review. *J Neurotrauma* 2014; 31: 308–14.

6. Kiparizoska S, Ikuta T. Disrupted olfactory integration in schizophrenia: functional connectivity study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; e-pub.
7. Duda-Sobczak A, Araszkiewicz A, Urbas M, Borucki L, et al. Impaired olfactory function is related to the presence of neuropathy in adults with type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2017; 14: 139–43.
8. Fagundo AB, Jiménez-Murcia S, Giner-Bartolomé C, Islam MA, et al. Modulation of higher-order olfaction components on executive functions in humans. *PLoS One* 2015; 10: e0130319.

Korrespondenzadresse:

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

Dr. Martin Aigner

Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie

Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum Tulln

Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10

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



Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Bezeichnung des Arzneimittels: Zavesca® 100 mg Hartkapseln. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: Jede Kapsel enthält 100 mg Miglustat. Sonstige Bestandteile: *Kapselinhalt:* Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon K30, Magnesiumstearat. *Kapselhülle:* Gelatine, Wasser, Titandioxid (E171). *Druckfarbe:* Enthält Eisen(II, III)-oxid (E172), Schellack. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Präparate des Verdauungstraktes und des Stoffwechsels. ATC-Code: A16AX06. **Anwendungsgebiete:** Zavesca® ist indiziert für die orale Behandlung der leichten bis mittelschweren Form der Gaucher-Krankheit des Typs 1 bei erwachsenen Patienten. Zavesca® darf nur zur Behandlung von Patienten verwendet werden, für die eine Enzymsubstitutionstherapie nicht in Frage kommt. Zavesca® ist indiziert für die Behandlung progressiver neurologischer Manifestationen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** Actelion Registration Ltd., Chiswick Tower 13th Floor, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, United Kingdom. **Vertrieb in Österreich:** Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Saturn Tower, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig.

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

Stand der Information: Oktober 2015

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 Gröbmring,
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis zu 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

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

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

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

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

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

Eine seltene jedoch lebensbedrohende Erkrankung

Niemann-Pick Typ C

Jakob bekam eine
Unmenge an Diagnosen:

KEINE davon war
zutreffend!



Der Morbus Niemann-Pick Typ C (NPC) gehört zu den lysosomalen Speicherkrankheiten.
Eine frühe Diagnosestellung ist entscheidend für die rechtzeitige Einleitung und den Erfolg der Behandlung.

Weitere Informationen finden Sie unter:

www.niemannpickc.net | www.npc-info.com | www.npc-si.com
www.niemann-pick.de | www.orpha.net |
www.actelion.at

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Kongressbericht: Niemann-Pick Typ C: Neue diagnostische Algorithmen

Der Morbus Niemann-Pick Typ C (NP-C) ist eine seltene, angeborene Stoffwechselstörung, die sich in einem sehr heterogenen klinischen Bild manifestiert. Mit Miglustat steht ein Medikament zur Verfügung, das die Progression der neurologischen Symptome verlangsamt, weshalb frühzeitige Diagnose und Therapiebeginn essenziell für den Langzeitverlauf der Erkrankung sind.

Angeborene Stoffwechselstörungen werden zunehmend als ursächlich für neurologische Symptome bei erwachsenen Patienten erkannt. NP-C ist eine seltene, autosomal rezessive neurologische Erkrankung, die auf einer pathologischen Anreicherung von Lipiden beruht. Diese ist die Folge einer gestörten Funktion der Proteine NPC-1 und NPC-2, die den Lipidtransport in den Zellen, insbesondere denen des Zentralnervensystems, steuern. Lipide reichern sich in toxischen Mengen an, wodurch es zu strukturellen und funktionellen Schäden in diesen Zellen kommt. Die Folge dieser Lipidakkumulation ist eine progrediente Neurodegeneration.

■ Komplexes Krankheitsbild

„Das klinische Bild des NP-C ist äußerst heterogen und die Symptome sind unspezifisch, so dass die Diagnosestellung beim einzelnen Patienten häufig schwierig ist“, so **Prof. Mark Roberts**, Manchester Neurosciences Unit, Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, UK. Die Symptome zeigen sich am deutlichsten im mittleren bis späten Kindesalter und reichen von Störungen der Motorik bis zur psychischen Auffälligkeit. Neue Screening-Strategien wie etwa der „NP-C Suspicion Index“ (NP-C SI; www.npc-si.com) sowie verbesserte Algorithmen der Differenzialdiagnose sollen helfen, betroffene Patienten frühzeitig zu identifizieren.

Bestimmte neurologische Symptome wie etwa vertikale supranukleäre Sakkadenstörung / vertikale supranukleäre Blickparese (VSSP/VSGP) oder gelastische Kataplexie sind starke Hinweise auf einen möglichen NP-C. Liegen darüber hinaus Kombinationen von neurologischen Zeichen und anderen charakteristischen Symptomen vor, etwa Ataxie plus VSSP/VSGP, Dystonien und kognitive Ein-

schränkung bzw. Dystonie plus VSSP/VSGP und psychiatrische Symptome oder Entwicklungsstörungen plus viszerale Zeichen, so erhärtet sich der Verdacht auf eine mögliche NP-C-Erkrankung.

Angesichts des heterogenen Erscheinungsbildes von NP-C und des Bedarfs nach einer früheren Intervention beim Auftreten erster Symptome wurde mit dem NP-C-SI ein einfaches, zuverlässiges Screening-Tool entwickelt, das hilft, Patienten zu identifizieren, die sich einem NP-C-Test unterziehen sollten, Patienten mit geringem Verdacht auf NP-C auszuschließen und das Bewusstsein für wichtige Anzeichen und Symptome von NP-C zu schärfen [1]. 2015 wurde eine neue Version des NP-C-SI vorgestellt, in der Symptomkombinationen herangezogen werden, mit denen sich Patienten aller Altersgruppen bestimmen lassen [2]. Der neue Index ist noch sensibler und spezifischer als die ursprüngliche Version und ist unter www.npc-si.com zu finden.

Zur Bestätigung der klinischen Diagnose stehen Labortests zur Bestimmung von Oxysterol und Lysosphingomyelin-509 zur Verfügung. „Diese Biomarker erlauben uns ein einfaches, rasches und zuverlässiges Screening größerer Patientengruppen, wie etwa Patienten mit Psychosen“, erklärt Prof. Roberts.

■ Diagnostische Algorithmen

„VSSP ist ein für Patienten mit NP-C sehr spezifisches Symptom, wird in der klinischen Routine jedoch häufig übersehen“, sagt **Prof. Dr. Michael Strupp**, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (D). Es ist daher wichtig, dass bei Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Symptomen alle typischen Augenbewegungen, insbesondere vertikale und horizontale Sakkaden untersucht werden. Die klini-

sche Untersuchung der Augenbewegungen kann laut Strupp der Schlüssel zur Diagnose von neurologischen Störungen, inklusive neurometabolischer Erkrankungen wie NP-C oder M. Gaucher sein. Auf der Website www.neurocular.com finden sich Anleitungen zur Untersuchung von Augenbewegungen sowie Hilfe zur Interpretation der Befunde.

Ebenso wichtige Hinweise auf die Diagnose NP-C sind Bewegungsstörungen, insbesondere Kombinationen von Ataxie, Myoklonus und Dystonie. Da auch die diesbezügliche Präsentation sehr heterogen ist, wurden Next-Generation-Sequencing- (NGS-) Technologien entwickelt, die die rasche und kostengünstige Diagnose angeborener Stoffwechselerkrankungen bei Patienten mit Dystonien erlauben [3].

Mit RADIAL (Recessive Ataxia ranking differential DIagnosis ALgorithm) wurde ein weiteres Tool entwickelt, das die Interpretation des NGS erleichtern soll. Es handelt sich dabei um einen diagnostischen Algorithmus, in den Faktoren wie Alter bei Erkrankungsbeginn, Schweregrad, Progression sowie Ergebnisse von MRI, Elektromyographie und Test auf Biomarker einfließen. „Wir hoffen, dass die zukünftige Anwendung dieses hoch sensitiven und spezifischen differenzialdiagnostischen Algorithmus dazu beiträgt, die diagnostische Effizienz zu erhöhen“, schließt **Prof. Dr. Mathieu Anheim**, Movement Disorder Unit an der Universitätsklinik Strasbourg (F).

Quelle: „The winds of change blow through Niemann-Pick disease Type C: new approaches for diagnosis“. Satellitensymposium im Rahmen des 3. Kongresses der European Academy of Neurology (EAN), 25.06.2017 in Amsterdam.

Literatur:

1. Wijburg FA et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 2012; 78: 1560–7.
2. Hendriks CJ et al. The Niemann-Pick Disease Type C Suspicion Index: Development of a New Tool to Aid Diagnosis. *J Rare Disord Diag & Ther* 2015; 1 (1): 11.
3. van Eegmont ME et al. A post hoc study on gene panel analysis for the diagnosis of dystonia. *Mov Disord* 2017; 32: 569–75.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

Für Sie gelesen

Der multimorbide geriatrische Patient – Achtung auf Neben- und Wechselwirkungen

S. Fisch

Einer Studie zufolge sind 73 Prozent der über 80-jährigen multimorbid [1]. Unter den über 65-jährigen nehmen rund 20 Prozent bis zu zehn Medikamente täglich ein [2]. Dazu kommt, dass zwei Drittel aller hochbetagten Personen sehr häufig unter Schmerzen sowohl in Ruhe als auch in Bewegung leiden [3].

Diese Ausgangslage sowie die biophysikalischen Veränderungen im Alter bedeuten eine Herausforderung in der Zusammenstellung der optimalen Schmerztherapie. Bei älteren und hochbetagten Personen verlangsamen sich Magenentleerung und Stoffwechsel. Die Pumpfunktion des Herzens verringert sich ebenso wie die glomeruläre Filtrationsrate.

2012 wurde in der Wiener Klinischen Wochenschrift eine Liste potentiell inadäquater Medikamente (PIM-Liste) publiziert, aus der deutlich hervorgeht, welche Schmerztherapeutika beim älteren, multimorbiden Patienten wegen des Risikos von Neben- und Wechselwirkungen eher vermieden werden sollten [4]. Die Verordnung nicht-steroidaler Antirheumatika zur Schmerztherapie birgt etwa in Kombination mit bestimmten Blutgerinnungshemmern wie etwa Coumarin, ASS und Clopidogrel ein erhöhtes Risiko für Blutungsereignisse.

■ Therapiealternative Metamizol

Metamizol (Novalgine®), ein Wirkstoff aus der Gruppe der Pyrazolone, wird in der PIM-Liste als Therapiealternative zu NSAR und dem Opioid Tramadol angeführt. Dem Arzneimittel wird eine starke analgetische, gute antipyretische und spasmolytische Wirkung bei hoher Sicherheit attestiert [5, 6]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015, in die 79 Studien mit rund 4.000 Patienten einbezogen wurden, zeigte, dass die Sicherheit von Metamizol mit jener ande-

rer Nichtopioid-Analgetika vergleichbar ist [7]. Auch die Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie (ÖGGG) empfiehlt in einer Patientenbroschüre Metamizol zur Therapie sowohl akuter als auch chronischer Schmerzen beim geriatrischen Patienten [8].

■ Komplexer Wirkmechanismus

Der analgetische Effekt von Metamizol beruht hauptsächlich auf der cyclooxygenaseabhängigen Inhibition der Prostaglandinsynthese. Ebenfalls eine Rolle spielt die Aktivierung des opioidergen und des cannabinoiden Systems [9]. Die komplexe Wirkung der Substanz beruht auf sowohl zentralen als auch peripheren Wirkmechanismen [6].

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind unter Schmerztherapie mit Metamizol kaum zu beobachten [10]. In einer Publikation aus 2014 kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Metamizol ein sicheres und wirksames Medikament zur Schmerztherapie darstellt [11]. In der gleichen Arbeit wird festgehalten, dass das Risiko der Ausbildung einer Agranulozytose unter Metamizol-Therapie extrem niedrig sei (0,026 Fälle pro einer Million Metamizol-Patiententage).

■ Einsatzgebiet neuropathischer Schmerz?

Möglicherweise ist auch der neuropathische Schmerz ein Einsatzgebiet für Metamizol. Ein Case-Report (zwei Patienten) deutet darauf hin [12]. Einer der Patienten war ein 43-jähriger Mann mit peripherem neuropathischem Schmerz im Oberschenkel. Die zweite Patientin war eine 75-jährige Frau mit einer Post-Zoster-Neuralgie im Perineum und der Vagina. Für beide Patienten wurde eine individuelle medikamentöse Schmerz-

therapie erarbeitet, die sowohl topische als auch systemische Komponenten enthielt. Metamizol spielte dabei bei beiden Patienten eine wichtige Rolle zur Schmerzkontrolle.

Die Wirkung von Metamizol bei neuropathischem Schmerz kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass die Substanz hemmend auf TRPA1-Kanalproteine wirkt; zu diesem Ergebnis kommt eine Studie aus 2015 [13]. Diese wirken über eine Beteiligung am Kalziumeinstrom in Zellen des nozizeptiven Systems bei der Weiterleitung von Schmerzreizen mit und scheinen bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen eine Rolle zu spielen [14].

Literatur:

- Schmader KE et al. Treatment considerations for elderly and frail patients with neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3 Suppl): S26–32.
- Fortin M et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005; 3: 223–8.
- Schreier MM et al. Pain and pain-assessment in nursing homes: Results of the OSiA study. *Schmerz* 2015; 29: 203–10.
- Mann E et al. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 160–9.
- Lampl C, Likar R. Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. *Schmerz* 2014; 28: 584–90.
- Arzneimittelprofil Metamizol, *Innere Medizin*, März 2014.
- Kötter T et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0122918.
- Schmerzfolder der Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie, online zu bestellen unter <https://www.geriatrie-online.at/publikationen/schmerz-im-alter/>
- Jasiecka A et al. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci* 2014; 17: 207–14.
- Gosch M et al. Polypharmacy and pain treatment. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160: 286–92.
- Lampl C, Likar R. Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis. *Schmerz* 2014; 28: 584–90.
- Weinbroum AA, Zur E. Patient tailored combination of systemic and topical preparations for localized peripheral neuropathic pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2015; 29: 27–33.
- Nassini R et al. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 3397–411.
- Nassini R et al. The TRPA1 channel in inflammatory and neuropathic pain and migraine. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2014; 176: 1–43.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Aktuelles: Migräne

G. Brössner

■ Charakteristika der Migräne

Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 16 % für Frauen und 8 % für Männer. Sie ist gekennzeichnet durch einen attackenartig auftretenden starken, zumeist unilateralen, klopfenden oder pulsierenden Kopfschmerz, der unbehandelt für 4–72 Stunden anhält [1]. Meistens bestehen während der Attacke eine Licht- und Lärmempfindlichkeit sowie Rückzugsbedürfnis und bei körperlicher Anstrengung verschlimmert sich der Schmerz. Viele Patienten beklagen zusätzlich Übelkeit und Erbrechen (siehe Tabelle 1).

Grundsätzlich unterscheidet man 2 Arten von Migräne, jene ohne bzw. mit Aura. Neurophysiologisches Korrelat einer Migräneaura ist sehr wahrscheinlich eine über den Kortex wandernde Depolarisationswelle (sogenannte „cortical spreading depression“; CSD). Als Aurasymptomatik wird ein fokal neurologisches Defizit bezeichnet, das dem Kopfschmerz meist voraus geht und sich typischer Weise graduell ausbreitet (siehe auch Tabelle 2). Die Aurasymptomatik ist vollständig reversibel und besteht häufig aus visueller (Flimmerskotome, Fortifikationsspektren), sensibler (Kribbelparästhesien), apathischer und selten auch motorischer Symptomatik, die sich in der Regel innerhalb von 60 Minuten wieder zurückbildet.

Die Pathophysiologie der Migräne ist nicht vollständig geklärt, neueste bildgebende Untersuchungen unterstreichen aber die neurobiologische Grundlage dieser Erkrankung [2, 3]. Das zurzeit gängigste Konzept ist jenes der neurogenen Inflammation. Durch eine zentrale Aktivierung (vor allem im Hirnstamm und Hypothalamus) kommt es zur Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren wie „Calcitonin Gene Related“-Peptiden (CGRP) und sekundär zu einer neurogenen Entzündung. Dadurch werden meningeale Nozizeptoren aktiviert, sensibilisiert und letztlich die Kopfschmerzen ausgelöst [2].

Tabelle 1: Diagnosekriterien: Migräne ohne Aura, adaptiert nach ICHD-3 beta (mod. nach [1])

- a) Mindestens fünf Attacken, die die Kriterien b)–d) erfüllen
- b) Kopfschmerzdauer unbehandelt: 4 bis 72 Stunden (bei Kindern 2 bis 72 Stunden)
- c) Mindestens zwei der folgenden Kriterien:
 - 1) Schmerzlokalisierung einseitig
 - 2) Schmerzqualität pochend/pulsierend
 - 3) Schmerzintensität mäßig bis stark
 - 4) Leichte oder mäßige körperliche Aktivität verstärkt die Schmerzen oder wird vermieden.
- d) Mindestens eines der folgenden Kriterien:
 - 1) Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2) Photo- und Phonophobie
- e) Durch keine andere ICHD-3-Diagnose besser begründet.

Tabelle 2: Diagnosekriterien: Migräne mit typischer Aura, adaptiert nach ICHD-3 beta (mod. nach [1])

- a) Mindestens zwei Attacken, die die Kriterien b)–d) erfüllen
- b) Aura bestehend aus visuellen, sensiblen, sensorischen, Sprachsymptomen, motorischen, Hirnstamm- oder retinalen Symptomen
- c) Mindestens zwei der folgenden Punkte sind erfüllt:
 - 1) ≥ 1 Symptom entwickelt sich graduell über $\geq$ fünf Minuten oder $\geq$ zwei Symptome treten aufeinanderfolgend auf
 - 2) Jedes Symptom hält fünf bis 60 Minuten an.
 - 3) ≥ 1 Symptom ist einseitig.
 - 4) Die Aura ist begleitet oder innerhalb von 60 Minuten gefolgt von Kopfschmerzen.
- d) Durch keine andere ICHD-3 Diagnose besser begründet und TIA ausgeschlossen.

Anhand der Häufigkeit der Kopfschmerztag im Monat kann die episodische (< 15 Kopfschmerztag/Monat) von der chronischen Migräne (> 15 Kopfschmerztag/Monat) unterschieden werden [1]. Letztere wird meist von einem Analgetika-Abusus begleitet.

Die Therapie der Migräne basiert auf: (1) Lifestyle-Modifikation, (2) Attackentherapie und (3) medikamentöser Prophylaxe.

■ Lifestyle-Modifikation

Ein umfassender Ansatz beinhaltet neben der Optimierung der Pharmakotherapie immer nicht medikamentöse Verfahren wie:

- regelmäßiger (angepasster) Ausdauersport mindestens $3 \times$ pro Woche für 1 Stunde,
- ausgeglichene Ernährung mit regelmäßigen Mahlzeiten (Cave: Hunger ist ein potenter Trigger für Migräneattacken),

- progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR) und
- Biofeedback-Training.

■ Attackentherapie

Die medikamentöse Therapie akuter Migräneattacken orientiert sich an der Schwere und Länge der Attacken, an der Ausprägung der Begleitsymptome (insb. Erbrechen) sowie an der Häufigkeit. Grundsätzlich gilt, dass Medikamente umso besser wirken, je früher zu Beginn der Migräneattacke sie eingenommen werden.

Erster Behandlungsschritt bei mittelschweren Attacken sind Analgetika oder nicht steroidale Antirheumatika (NSAR). Schwere Migräneattacken und solche, die auf Analgetika oder NSAR nur unzureichend ansprechen (der Patient sollte 2 Stunden nach Einnahme von NSAR deutlich schmerzgelindert/schmerzfrei sein), werden mit Triptanen behandelt. Die Triptane sind seit Anfang der 1990er Jahre zugelassen und

stellen als Serotonin-Agonisten (5-HT_{1B/1D}) eine spezifische Behandlungsmethode dar. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen anhand der Darreichungsform und der Halbwertszeit. Es gibt sieben Triptane (alphabetisch): Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Unter Umständen müssen einige Triptane beim Patienten ausprobiert werden, bis eine zufriedenstellende Einstellung gefunden werden kann. Meist werden Triptane gut vertragen, die wichtigsten Kontraindikationen sind kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen. In einer rezenten Arbeit konnte gezeigt werden, dass Triptane aber immer noch recht zögerlich verschrieben werden [4].

■ Medikamentöse Prophylaxe

Als Faustregel gilt, dass eine medikamentöse Prophylaxe ab etwa 3 Attacken / Monat begonnen werden sollte. Ziel ist es die Häufigkeit zu halbieren. Es stehen hierzu 4 Medikamentengruppen zur Verfügung:

- Antiepileptika (Toprimat, Valproinsäure)
- Beta-Blocker (Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol)

- Kalzium-Kanal-Blocker (Flunarizin)
- Antidepressiva (Amitriptylin)

Die Wirksamkeit aller dieser Medikamente ist durch randomisierte kontrollierte Studien gut belegt, allerdings ist deren Einsatz häufig durch das Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. Gewichtszunahme, Hypotonie, kognitive Einschränkungen...) limitiert und führt zum Teil zu erschreckend niedrigen Compliance-Raten von < 30 % [5].

■ Zukünftige Entwicklungen

„Calcitonin Gene Related Peptide“ (CGRP) ist ein Neuropeptid, das während der Migräneattacke freigesetzt wird und dessen Funktion unter anderem substanziiell in der Pathophysiologie der Migräne verankert scheint [6]. Mittels rezent entwickelten humanen monoklonalen Antikörpern kann nun entweder direkt der CGRP-Rezeptor oder das Peptid selbst blockiert werden. Erste Ergebnisse von Phase-2- und -3-Studien zeigen bei überzeugender Verträglichkeit signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo in der Reduktion der Migräneanfälle [7]. In Zukunft könnte zum Beispiel für Patienten, welche die gängigen Migränepro-

phylaktika nicht vertragen oder bei denen sie unwirksam sind, die neue Stoffgruppe der monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder CGRP-Rezeptoren zur Verfügung stehen.

Literatur:

1. IHS, H. C. C. O. T. I. H. S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629–808.
2. Gaul C, Meßlinger K, Holle-Lee D, Neeb L. [Pathophysiology of Headaches]. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2017; 142: 402–8.
3. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain 2016; 139: 1987–93.
4. Fischer M, Frank F, Wille G, Klien S, et al. Triptans for acute migraine headache: current experience with triptan use and prescription habits in a tertiary care headache outpatient clinic: an observational study. Headache 2016; <http://doi.org/10.1111/head.12820>
5. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. Cephalalgia 2015; 35: 478–88.
6. Diener H-C. CGRP as a new target in prevention and treatment of migraine. Lancet Neurology 2014; 13: 1065–7.
7. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. BMC Medicine 2015; 13: 279.

Korrespondenzadresse:

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. G. Brössner
Präsident der Österreichischen
Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG)
Univ. Klinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: gregor.broessner@i-med.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 93

Novalgin 1,0 g Ampullen. Novalgin 2,5 g Ampullen. Novalgin Filmtabletten. Novalgin Tropfen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Novalgin Ampullen:* 1 ml Injektionslösung enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. *Novalgin Filmtabletten:* 1 Filmtablette enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. *Novalgin Tropfen:* 1 ml (ca. 20 Tropfen) enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O, 1 Tropfen enthält 25 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Novalgin Ampullen:* Wasser für Injektionszwecke. *Novalgin-Filmtabletten:* Tablettenkern: Macrogol 4000, Magnesiumstearat, Tablettenüberzug: Methylhydroxypropylcellulose, Saccharin-Natrium, Macrogol 8000, Titandioxid (E171), Talk. *Novalgin-Tropfen:* Saccharin-Natrium, Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat, Halb- und Halb-Bitter-Essenz, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zur kurzfristigen Behandlung von: akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen. Sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind. Hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. *Novalgin Ampullen* zusätzlich: Die parenterale Anwendung von Metamizol ist nur indiziert, sofern eine enterale oder rektale Applikation nicht in Frage kommt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Pyrazolone (z. B. Phenazon, Propyphenazon) bzw. Pyrazolidine (z. B. Phenylbutazon, Oxyphenbutazon) (dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Bei genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolysegefahr). Bei akuter intermittierender hepatischer Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke). Letztes Trimenon der Schwangerschaft. Stillzeit (während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der letzten Anwendung von Novalgin darf nicht gestillt werden); Neugeborene und Säuglinge unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht, da kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial über die Anwendung vorliegt. *Novalgin Ampullen:* Bei Säuglingen (von 3-11 Monaten) als intravenöse Injektion. **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis GmbH, Wien **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Analgetika und Antipyretika; Pyrazolone; ATC-Code: N02BB02. **Stand der Information:** Mai 2017.

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

Aktuelles:

Mode of Action – Fingolimod

W. F. Pickl

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Literatur:

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

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

Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 82

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: GILENYA 0,5 mg Hartkapseln** **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Magnesiumstearat (Ph.Eur.) Mannitol (Ph.Eur.) Kapselhülle: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) Titandioxid (E171) Gelatine Druckfarbe: Schellack (E904) Ethanol 2-Propanol (Ph.Eur.) Butan-1-ol Propylenglycol Gereinigtes Wasser Konzentrierte Ammoniak-Lösung Kaliumhydroxid Eisen(II,III)-oxid (E172) Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) Titandioxid (E171) Dimeticon **Anwendungsgebiete:** Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: – Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). oder – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. **Gegenanzeigen:** Bestehendes Immundefizienzsyndrom. Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind). Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose). Bestehende aktive maligne Erkrankungen. Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC Code: L04AA27 **INHABER DER ZULASSUNG** Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** Version: 11/2015

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

Pharma-News

Zonibon® ist als erstes Zonisamid aus der grünen Box verschreibbar [1]

Mit Zonibon® erweitert Gerot Lannach seine Epilepsie-Produktpalette, bestehend aus Convulex®, Epilan®-D, Gerolamic®, Levebon®, Neurotop®, Petinimid®, Pregamid® und Topilex®, um ein weiteres Markengenerikum.

Zonibon® auch in der Monotherapie erstattet [1]

Zonibon® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie und kann als Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bereits ab dem 6. Lebensjahr verabreicht werden. In der Monotherapie wird eine 1 × tägliche Einnahme empfohlen, in der Kombinationstherapie sollte die Einnahme 1 bis 2 × täglich erfolgen [2].



Zonisamid wird aufgrund von verschiedenen Wirkmechanismen zu den Antiepileptika mit einem breiten Wirkspektrum gezählt. Ein Vorteil in der Kombinationstherapie ist, dass Zonisamid keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Effekte auf die gängigsten Antiepileptika zeigt [2, 3].

Wichtige Gründe für die Verordnung von Zonibon®

Die Hartkapseln sind laktosefrei und in den Wirkstärken 25 mg, 50 mg (zu 30 Stk.) und 100 mg (zu 30 und 100 Stk.) erhältlich [2]. Die Kapseln sind in Grö-

ße und Form nahezu ident mit dem Referenzprodukt Zonegran®.

Preisvorteil

Ein Preisvorteil von bis zu € 109,-/Packung [4] zum Referenzprodukt Zonegran® und echte Monatspackungen ermöglichen eine ökonomische Verordnung [1].

Referenzen:

1. WVZ 09/2017, IND: Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.
2. Fachinformation Zonibon®, Stand 03/2017.
3. Baulac M. Chapter 53: Zonisamid. In: Shorvon S. et al. (eds.) The Treatment of Epilepsy, 4th Edition, 2015; 680–8.
4. Preisvergleich (KP): Zonibon® 100 mg (100 Stk., Grüne Box (IND)) vs. Zonegran® 100 mg (98 Stk., Gelbe Box), umgerechnet auf 100 Stück Packung, WVZ 09/2017.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

Mag. (FH) Birgit Diestler

G.L. Pharma GmbH

A-8502 Lannach, Schloßplatz 1

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

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Zonibon 25/50/100 mg-Hartkapseln

Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 25 mg, 50 mg, bzw. 100 mg Zonisamid. Sonstige Bestandteile: Kapselinhalt: mikrokristalline Cellulose; Magnesiumstearat, pflanzlich. Kapselhülle: 25 mg und 100 mg: Titandioxid, Gelatine, gereinigtes Wasser, Natriumlaurylsulfat; 50 mg: Eisenoxid schwarz (E 172), Titandioxid, Gelatine, gereinigtes Wasser, Natriumlaurylsulfat. Drucktinte: Schellack, Propylenglycol, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Eisenoxid schwarz (E172), Kaliumhydroxid.

Anwendungsgebiete: Zonibon ist indiziert als: Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie; Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamide. **Wirkstoffgruppe:**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika; ATC-Code: N03AX15. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Packungsgrößen: 25 mg, 50 mg, 100 mg: jeweils 30 Stück; 100 mg: zusätzlich: 100 Stück.

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!

Zonibon®

Zonisamid

Referenzprodukt: Zonegran®

Erstes Zonisamid in der grünen Box (IND)¹

Auch in der Monotherapie erstattet¹

Einmal tägliche Gabe und
Monotherapie möglich^{2,3}

Echte Monatspackungen²

Idente Kapseln: in Größe und Form⁴



GEROT LANNACH

Markenarzneimittel zum Generikapreis

¹WVZ 09/2017, IND: Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung ²Fachinformation Zonibon®, Stand 03/2017 ³Baulac M. Chapter 53: Zonisamid, S680-8; IN: Shorvon S. et al. The Treatment of Epilepsy, 4th Edition, 2015 (ISBN: 978-1-118-93700-6) ⁴Im Vergleich zum Referenzprodukt Zonegran® ⁵Preisvergleich (KP): Zonibon® 100 mg (100 Stk., Grüne Box (IND)) vs. Zonegran® 100 mg (98 Stk., Gelbe Box), umgerechnet auf 100 Stück Packung, WVZ 09/2017

Den Schlaf regulieren

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

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

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

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

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

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



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

Keine Beeinträchtigung der Kognition

Essenziell in der Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Patienten ist, dass die kognitiven Fähigkeiten nicht weiter beeinträchtigt werden. In einer Studie wurden die Auswirkungen von verzögert freigesetztem Melatonin 2 mg (PR-M, Circadin®), Zolpidem sowie einer Kombination dieser beiden Substanzen auf die Kognition, die psychomotorischen Funktionen, das Gedächtnis sowie die Fahrtüchtigkeit von gesunden, mittelalten und älteren Probanden geprüft [5].

Dabei zeigte sich, dass die alleinige Einnahme von PR-M keinerlei Auswirkungen auf die einzelnen kognitiven Parameter hat. Unter Zolpidem kam es 1 und 4 Stunden nach der Einnahme zu signifikanten Beeinträchtigungen der psychomotorischen Performance und der Fahrtüchtigkeit sowie der Gedächtnisleistung. Am Morgen nach der Einnahme

wurden keine Beeinträchtigungen der psychomotorischen Funktion und der Fahrtüchtigkeit beobachtet, allerdings war die reduzierte Gedächtnisleistung am nächsten Tag nach Zolpidem-Gabe stärker ausgeprägt.

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass PR-M (Circadin®) anders als Zolpidem keinen negativen Effekt auf die psychomotorische Funktion, das Gedächtnis und die Fahrtüchtigkeit aufweist.

Literatur:

1. EPAR Circadin® Stand 05/2010.
2. Circadin® Fachinformation, Stand 5 / 2014.
3. Wade AG et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Res Opin* 2011; 27: 87–98.
4. British Association for Psychopharmacology. Consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1577–600.
5. Otmani S et al. Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 693–705.

Weitere Information:

Sanova Pharma GmbH

Gerhard Leopold

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-mail: gerhard.leopold@sanova.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 3. Umschlagseite

Circadin 2 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Hilfsstoffe: Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Stand der Information:** 07.05.2014. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, One Forbury Square, The Forbury, Reading, Berkshire RG1 3EB, Vereinigtes Königreich, 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.**

Apixaban (Eliquis®): NOAK versus Phenprocoumon im Therapiealltag: Geringeres Blutungsrisiko unter Apixaban

Erstmals wurden drei NOAKs mit dem auch in Österreich gebräuchlichen Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern verglichen. Patienten unter Apixaban (Eliquis®) hatten ein signifikant niedrigeres Blutungsrisiko als Patienten unter Phenprocoumon.

Mittlerweile stehen vier nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK) zur Verfügung, die in klinischen Studien Schlaganfälle und systemische Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) mindestens so effektiv verhindern wie Warfarin. Dies bei einem gleichzeitig günstigeren Sicherheitsprofil verglichen mit den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) – wobei hier je nach Substanz Unterschiede zu verzeichnen sind [1–4]. In Deutschland wie auch in Österreich ist aber nicht Warfarin, sondern Phenprocoumon der meistverwendete VKA, der mit rund 160 Stunden eine deutlich längere Eliminationshalbwertszeit als Warfarin (35–45 Stunden) aufweist [5]. Bisher fehlten publizierte Daten zum direkten Vergleich von Phenprocoumon mit einem der NOAKs.

CARBOS-Studie: Blutungsprofil von Phenprocoumon vs. NOAKs unter Alltagsbedingungen

Die retrospektive CARBOS-Analyse (CompArative Risk of major Bleeding with new Oral anticoagulantS [NOACs] and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation) [6] aus Deutschland liefert nun erstmals Hinweise zum Sicherheitsprofil von drei NOAKs im Vergleich zu Phenprocoumon.

Studiendesign: Die CARBOS-Studie ist eine bei der EMA registrierte Post-Authorisation Safety Study (PASS). Die Bereitstellung der Daten erfolgte durch das Health Risk Institute (HRI), das unabhängige statistische Analysen von anonymisierten Versicherungsdaten auf Patientenniveau durchführt. Die HRI-Datenbank umfasst eine nach Alters-

und Geschlechtsverteilung repräsentative Stichprobe von rund 4 Millionen Krankenversicherten in Deutschland.

Studienpopulation: Ausgewertet wurden die Daten von Patienten ≥ 18 Jahren mit nicht-valvulärem VHF, die zwischen 01.01.2013 und 31.12.2014 neu auf Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban oder Phenprocoumon eingestellt worden waren. Zu Edoxaban waren aufgrund der noch nicht erfolgten Zulassung im Studienzeitraum keine Daten verfügbar.

Patienten mussten vor dem 01.01.2013 zumindest ein Jahr lang durchgehend in der Datenbank erfasst gewesen sein. Ausgeschlossen waren Patienten mit valvulärem VHF, tiefer Venenthrombose, Hämodialyse, Schwangerschaft oder unter Antikoagulation mit Heparin, niedermolekularen Heparinen, VKA oder NOAK aufgrund einer anderen Indikation.

Studienendpunkte: Primärer Endpunkt der Analyse waren dokumentierte schwere Blutungen (Notfallaufnahme mit einer entsprechenden Entlassungsdiagnose gemäß ICD-10-GM*). Sekundäre Endpunkte waren gastrointestinale Blutungen (ICD-10-GM-Entlassungsdiagnose) und jegliche Blutung (vordefiniert laut primären oder sekundären ICD-10-GM-Entlassungsdiagnosen). Als tertiärer Endpunkt wurde der klinische Netto-Outcome ermittelt, ein kombinierter Endpunkt aus ischämischem Schlaganfall, systemischer Embolie und schwerer Blutung.

Als Behandlungsperiode galt die Zeit von der ersten Verschreibung bis zum errechneten Ende des Medikationsvorrats. Die Lücke zwischen zwei Behandlungsperioden durfte maximal 30 Tage betragen. Erfolgte in dieser Zeit keine Weiterverordnung, galt die Behandlung als nicht fortgesetzt.

Ungünstigeres Risikoprofil bei Patienten der Apixaban-Gruppe

Von 35.013 Patienten waren 3633 (10,4 %) auf Apixaban, 3138 (9,0 %) auf Dabigatran, 12.063 (34,5 %) auf

Rivaroxaban und 16.179 (46,2 %) auf Phenprocoumon eingestellt worden.

Die Patientengruppen wiesen gewisse Unterschiede im Risikoprofil auf. So waren die Patienten, die Apixaban oder Phenprocoumon erhalten hatten, im Mittel älter als Patienten des Dabigatran- oder Rivaroxaban-Kollektivs, ihr durchschnittlicher $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score war höher und sie wiesen mehr Komorbiditäten auf. Apixaban-Patienten hatten zudem den höchsten HAS-BLED-Score und standen am häufigsten unter einer zusätzlichen Therapie mit Medikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen (Thrombozytenfunktionshemmer oder nicht-steroidale Antirheumatika). Außerdem wiesen sie anamnestisch am häufigsten einen ischämischen Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke (TIA) auf. Um eine Verzerrung des Ergebnisses durch diese Unterschiede möglichst gering zu halten, wurden die Hazard Ratios (HR) im Hinblick auf vorab festgelegte demographische und klinische Faktoren adjustiert.

Die durchschnittliche Follow-up-Periode lag für Apixaban bei 218 Tagen, für Dabigatran bei 261 Tagen, für Rivaroxaban bei 258 Tagen und für Phenprocoumon bei 280 Tagen.

Geringeres Blutungsrisiko unter Apixaban als unter Phenprocoumon

Nach der oben beschriebenen Adjustierung für etliche potenzielle Störfaktoren (Confounder) aus den Basischarakteristika der Patientengruppen war das Blutungsrisiko unter Apixaban geringer als unter Phenprocoumon (Abb. 1):

- relative Risikoreduktion für schwere Blutungen: 32 % (HR: 0,68; 95%-CI: 0,51–0,90; $p = 0,008$)
- relative Risikoreduktion für gastrointestinale Blutungen: 47 % (HR: 0,53; 95%-CI: 0,39–0,72; $p < 0,001$)
- relative Risikoreduktion für jegliche Blutung: 20 % (HR: 0,80; 95%-CI: 0,70–0,92; $p = 0,002$).

Unter Dabigatran war die Inzidenzrate der verschiedenen Blutungstypen nicht signifikant unterschiedlich zu den jeweiligen Raten unter Phenprocoumon. Für schwere oder jegliche Blutungen war ein Trend zu einer geringeren Inzidenzrate, für gastrointestinale Blutungen ein Trend zu einer höheren Inzidenzrate feststellbar.

*Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

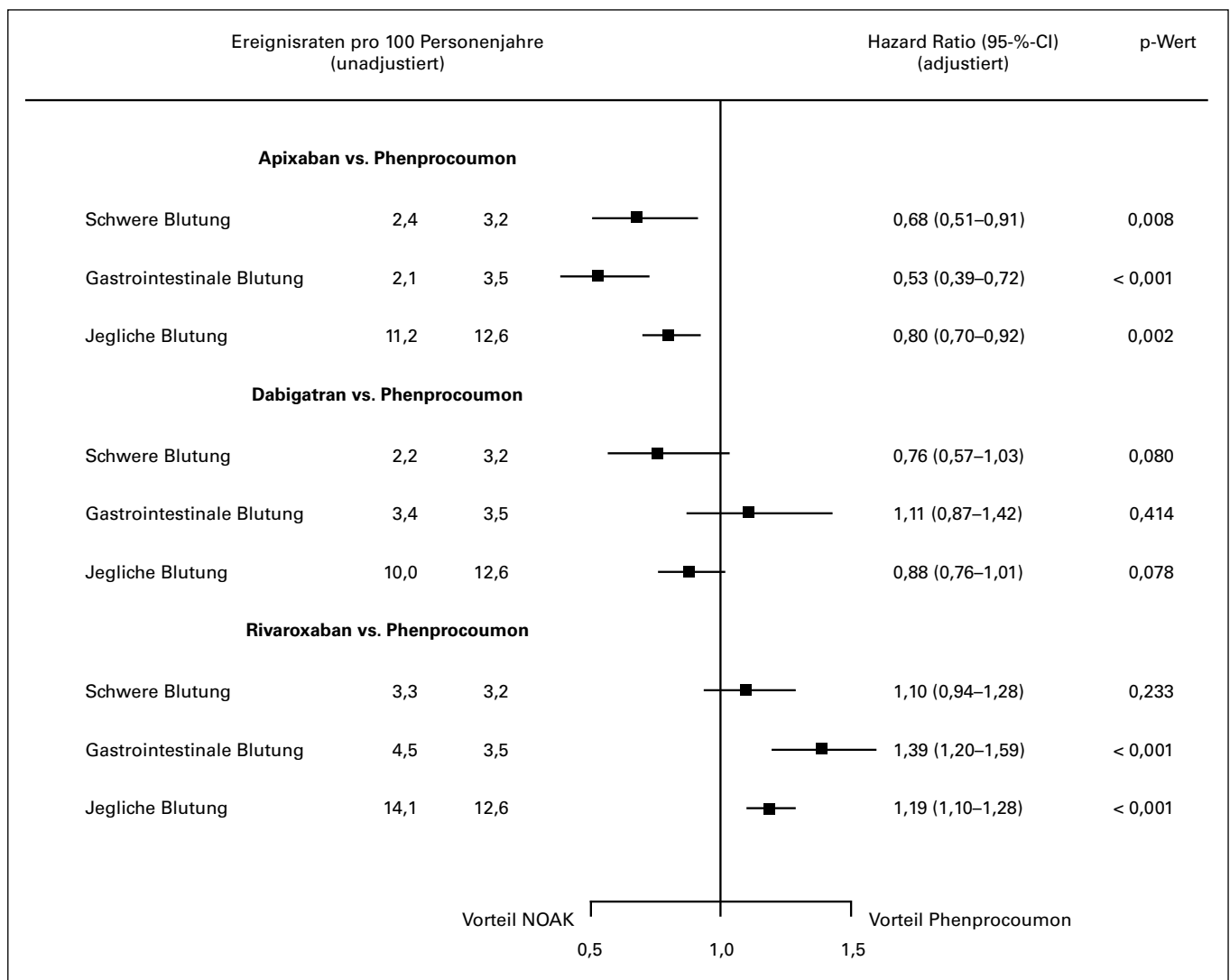


Abbildung 1: Blutungsprofile von Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban jeweils im Vergleich zu Phenprocoumon im Real World Setting (Analyse von Versicherungsdaten aus Deutschland). Nachdruck aus [6]*** mit Genehmigung von Springer ©2017.

Bei Patienten unter Rivaroxaban traten deutlich mehr gastrointestinale Blutungen auf als unter Phenprocoumon (HR: 1,39; 95%-CI: 1,21–1,60; $p < 0,001$), die Inzidenzrate jeglicher Blutung war ebenfalls erhöht (HR: 1,19; 95%-CI: 1,10–1,28; $p < 0,001$) und die schweren Blutungen war vergleichbar mit der Inzidenzrate unter Phenprocoumon.

Im klinischen Netto-Outcome bestand kein signifikanter Unterschied zwischen einem der drei NOAKs und Phenprocoumon.

Sensitivitätsanalyse untermauert das geringere Blutungsrisiko unter Apixaban

Die Sensitivitätsanalyse unter Einschluss jener Patienten, die jeweils die empfohlene Standarddosierung** der NOAKs erhalten hatten (Apixaban: 61 %; Dabigatran: 48 %; Rivaroxaban: 69 %), untermauerte die Ergebnisse der Hauptanalyse zu Apixaban sowie zu Rivaroxaban.

Für Dabigatran erreichten die Endpunkte „schwere Blutung“ und „jegliche

Blutung“ in dieser Subgruppe statistische Signifikanz zugunsten des NOAK, ebenso wie beim Netto-Outcome.

Auch das Ergebnis des Propensity-Score-gematchten Vergleichs[#], in dem die Unterschiede in den Baseline-Charakteristika und in den Risiko-Scores $< 10 \%$ lag, bestätigte für Apixaban das Ergebnis der Hauptstudie. Für Dabigatran zeigt diese Analyse ein signifikant geringeres Risiko für schwere Blutungen gegenüber Phenprocoumon. Patienten der Rivaroxaban-Gruppe wiesen ein

**Die Standarddosierung von Eliquis® in der Indikation „Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem VHF“ beträgt 5 mg 2× täglich. Die reduzierte Dosierung von 2× tägl. 2,5 mg kommt gemäß EU-Zulassung in dieser Indikation bei Patienten zum Einsatz, die entweder eine schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen (CrCl 15–29 ml/min) oder auf die mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien zutreffen: Alter 80 Jahre oder darüber, Gewicht 60 kg oder weniger, Serum-Kreatinin 1,5 mg/dl oder mehr. Achtung: In anderen Indikationen gelten andere Dosierrichtlinien.

[#]Aus den jeweiligen Behandlungsgruppen werden Patienten, die möglichst geringe Unterschiede in den Basischarakteristika aufweisen, paarweise verglichen

***Unadjustierte Ereignisraten (pro 100 Personenjahre) und adjustierte HR mit 95%-CI für jeden paarweisen Vergleich (Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban versus Phenprocoumon)

erhöhtes Risiko für alle drei Blutungstypen und für den klinischen Netto-Outcome auf.

Limitationen von Real-World-Daten

Bei der Interpretation der Ergebnisse der CARBOS-Studie ist zu beachten, dass Real-World-Analysen generell einige Limitationen aufweisen. Ganz grundsätzlich kann aus solchen Erhebungen eine allfällige statistische Assoziation, jedoch keine Kausalität abgeleitet werden. Da eine Randomisierung fehlt, kann das Ergebnis durch sogenannte Confounder beeinflusst sein. Auch mit Propensity-Score-Matching ist es nicht möglich, alle Störfaktoren vollständig zu eliminieren. Speziell bei Real-World-Daten zu NOAKs ist zu beachten, dass die Definition von Blutungen unterschiedlichen Schweregrades von der Definition in klinischen Studien

abweichen kann. Es stehen auch keine Informationen zur TTR (Zeit im therapeutischen Bereich) unter Phenprocoumon, keine Daten zum Grad einer Nierenfunktionseinschränkung oder zum Gewicht der Patienten zur Verfügung. Auch Kodierungsfehler und fehlende Daten können das Ergebnis beeinflussen.

Unter Berücksichtigung dieser Unschärfen lassen sich aus Real-World-Daten aber dennoch wichtige Erkenntnisse zur Anwendung der Substanzen im klinischen Alltag gewinnen.

Die Daten zu Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban aus der Real-World-Studie CARBOS ergänzen die Daten aus den großen, randomisierten klinischen Phase-III-Studien zu diesen NOAKs [1–3]. Zu Apixaban ist hier die Studie

ARISTOTLE (n = 18.201) zu nennen. Diese hatte über einen Zeitraum von median 1,8 Jahren gezeigt, dass Apixaban das Risiko für Schlaganfall oder systemische Embolie gegenüber Warfarin statistisch signifikant verringerte, dies bei signifikant geringerem Blutungsrisiko und signifikant niedrigerer Mortalität [3].

Literatur:

1. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
2. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
3. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
4. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
5. Fachinformation Marcoumar® Stand: 04/2017, Coumadin® (Deutschland) Stand: 10/2016
6. Hohnloser SH et al. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 618–28.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH
Mag. Karin Kucera
A-1210 Wien,
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: karin.kucera@pfizer.com
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Rivergate Gate 1/5. OG
A-1200 Wien, Handelskai 92
E-Mail: pharma.austria@bms.com
www.eliquis.at

CARBOS-Studie: Blutungsprofil von Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban und Phenprocoumon unter Alltagsbedingungen [6]

- Unter Alltagsbedingungen wies Apixaban ein günstigeres Sicherheitsprofil auf als Phenprocoumon (weniger schwere Blutungen, weniger gastrointestinale Blutungen, weniger Blutungen jeglicher Art, gemessen an im Krankenhaus angewandten, präspezifizierten Diagnosecodes).
- Unter Dabigatran war die Rate der verschiedenen Blutungstypen nicht signifikant unterschiedlich zu den Raten unter Phenprocoumon.
- Unter Rivaroxaban waren gastrointestinale Blutungen und jegliche Blutung häufiger als unter Phenprocoumon, die Rate schwerer Blutungen war vergleichbar.
- Die Ergebnisse der CARBOS-Studie [6] ergänzen die Ergebnisse der klinischen Studien [1–3]. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die prinzipiellen Limitationen von Real-World-Daten zu berücksichtigen.

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 g 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:** 02/2017 **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.**

DGK-Jahrestagung 2017 P2Y₁₂-Hemmung: Aktuelle Studienergebnisse zur ACS-/PCI-Behandlung

Die duale Thrombozyten-Aggregationshemmung mit einem modernen P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten und Acetylsalicylsäure (ASS) ist die Standardtherapie bei der bis zu 12-monatigen medikamentösen Folgetherapie nach ACS/PCI [1, 2]. Aktuelle Daten sowie Ausblicke auf aktuelle Studien rund um die Plättchenhemmung diskutierten Experten auf einem Symposium, das unter dem Vorsitz von Prof. Franz-Josef Neumann, Bad Krozingen, und Prof. Holger Thiele, Lübeck, im Rahmen der 83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) stattfand.*

Laut aktueller Leitlinien [1, 2] sind die modernen P2Y₁₂-Inhibitoren wie Prasugrel oder Ticagrelor einer Therapie mit Clopidogrel im Setting eines ACS u. a. mit folgender Koronarintervention (PCI) überlegen [3, 4]. Doch welchem der beiden „Modernen“ sollte dabei der Vorzug gegeben werden? Neben ersten randomisierten Vergleichsstudien sind vornehmlich Registerdaten hierzu verfügbar. **Prof. Uwe Zeymer**, Ludwigshafen, stellte neben deutschen und europäischen Daten auch aktuelle Versicherungendaten eines großen US-amerikanischen Registers [5] vor. Aus ursprünglich > 150.000 Patienten wurden jeweils rund 2000 ACS-PCI-Patienten mit Prasugrel und Ticagrelor zur Auswertung der Daten gematched. Die Daten zeigen eine adjustierte numerische Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in der für Prasugrel zugelassenen Population vs. Ticagrelor (8,9 % vs. 10,0 %). Prof. Zeymer betonte, dass die Daten trotz Adjustierung mit Vorsicht interpretiert werden müssten, da selbst bei einem Matching unbekannte Faktoren das Ergebnis verfälschen könnten.

Die tschechische PRAGUE-18-Studie ist die erste klinisch randomisier-

te Head-to-Head-Studie zu Prasugrel und Ticagrelor bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt und PCI. **Prof. Petr Widimsky**, Prag, Leiter der Studie, stellte die 1-Monats-Follow-up-Daten bereits erstmalig auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) im vergangenen Jahr vor. Diese zeigten keinerlei Unterschied in punkto Sicherheit und Effektivität zwischen den beiden Substanzen. Aktuell werden die 1-Jahresdaten, die auf dem kommenden ESC-Kongress in Barcelona vorgestellt werden sollen, ausgewertet. Die Studie soll u. a. auch die Umstellungsraten von der Standardtherapie Prasugrel/Ticagrelor auf Clopidogrel (das vom tschechischen System im Gegensatz zu Prasugrel und Ticagrelor dauerhaft erstattet wird) analysieren. Die 1-Monatsdaten sehen eine um 10 % höhere Umstellungsrate im Ticagrelor-Arm vs. Prasugrel. Ob dies an der Verträglichkeit oder an der 1× bzw. 2× täglichen Gabe der Wirkstoffe liegt, ließ Prof. Widimsky offen.

Aktuell läuft unter der Federführung des Deutschen Herzzentrums (DHZ) in München die ISAR-REACT-5-Studie, die den Vergleich der beiden „Modernen“ zum Ziel hat. Wie **PD Dr. Stefanie Schüpke** vom DHZ berichtete, vergleicht diese Studie beide Substanzen entsprechend des Labels/Phase-III-Studiendesigns bei gut 4000 Patienten. Die Rekrutierung soll noch 2017 abgeschlossen sein.

Kurz vor dem Abschluss steht die TROPICAL-ACS-Studie, die als IIT (Investigator Initiated Trial) vom Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) multizentrisch durchgeführt wird. Ziel ist es, die Nicht-Unterlegenheit einer thrombozytenfunktions-gesteuerten Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel während der 12-monatigen ACS-PCI-Therapie vs. der leitlinienempfohlenen Therapie mit Prasugrel zu belegen. Zuhörer verwiesen auf die bislang negativen Studien mit einer an die Plättchenfunktion angepassten Therapie. **Prof. Dirk Sibbing**, München, sieht bei seiner Studie jedoch einen Unterschied zu den bisherigen Studiendesigns (z. B. klare Vorgaben). Ergebnisse werden in der zweiten Jahreshälfte 2017 erwartet.

Prof. Julinda Mehilli, München, stellte das Studiendesign der SASSICAIA-Stu-

die vor (Strategies of Loading with Prasugrel Versus Clopidogrel in PCI-Treated Biomarker negative Angina) vor. Sie testet die Hypothese, dass eine stärkere perinterventionelle Thrombozytenhemmung das Patientenergebnis bzgl. Gesamtsterblichkeit, Myokardschädigung, Stent-Thromboseraten, Schlaganfall und dringlicher Revaskularisierung bei Vorliegen einer biomarker-negativen Angina pectoris binnen 30 Tagen nach PCI verbessert.

PD Dr. Tanja Rudolph, Köln, stellte Ergebnisse einer Grundlagenstudie an 46 Patienten mit instabiler Angina (biomarker-negativem ACS) zu „vasoaktiven und anti-entzündlichen Effekten von Prasugrel bei ACS“ ihrer Arbeitsgruppe an der Universität Köln vor. Die Ergebnisse scheinen vielversprechend, bedürfen jedoch aufgrund ihres hypothesen-generierenden Charakters der Überprüfung in größeren Studien.

Prof. Beate Kehrel, Münster, präsentierte die Ergebnisse ihrer Grundlagen-IIT, die sich mit dem unterschiedlichen Ex-vivo-Ansprechen der Blutplättchen von Patienten unter der Erhaltungstherapie von Prasugrel, Clopidogrel und Ticagrelor (abgenommen 4 Stunden nach Medikamenteneinnahme) auf die Gabe von Spender-Thrombozyten-Konzentraten zur Wiederherstellung der Plättchenfunktion auseinandersetzte. Ihr Fazit: „Thienopyridine (wie Prasugrel) sind gegenüber Ticagrelor durch Thrombozyten-Gabe leichter zu antagonisieren, da es u. a. keinen Einfluss von ‚freiwerdendem Wirkstoff‘ auf die Spenderthrombozyten gab“.

Die aktuellen Empfehlungen zur Gabe eines P2Y₁₂-Hemmers bei STEMI-Patienten schließt die unmittelbare Gabe zum Zeitpunkt des ersten medizinischen Kontakts mit ein [2].

Eine spätere Gabe der Aufsaättigungsdosis (in diesem Fall Prasugrel) nach Intervention bei stabilen STEMI-Patienten untersuchte die Arbeitsgruppe um **Prof. Andreas Schäfer**, Hannover. Er fand heraus, dass es durchaus sinnvoll sein kann (gerade vor dem Hintergrund eines verzögerten Ansprechens der P2Y₁₂-Hemmer bei Patienten unter Morphin), den Zeitpunkt des Loadings zu verzögern. In diesem Zusammenhang distanzierte sich Prof. Schäfer von einer undif-

*Quelle: Wissenschaftliches Symposium der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH „P2Y₁₂-Hemmung und ACS/PCI: Aktuelle Studien/ergebnisse in der Diskussion“ im Rahmen der 83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, 19. April 2017.

ferenzierten Gabe von Morphin. Diese sollte sich rein an der Schmerzsymptomatik des Patienten orientieren.

Als Abschluss des wissenschaftlichen Symposiums gewährte **Prof. Christian Hamm**, Bad Nauheim/Gießen, als nationaler „Lead-Investigator“ Einblicke in die bereits gestartete AF-PCI-Studie zu Edoxaban: ENTRUST-AF-PCI. Sie soll die Evidenzen zum Einsatz der NOAK bei Patienten mit Vorhofflimmern und der Indikation zur dualen Plättchenhemmung nach PCI erweitern. Die Thematik der „Triple-Therapie“ stößt dabei auf starkes Interesse seitens der Behandler. In ENTRUST-AF-PCI wird einer wirksamen NOAK-Dosierung zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien (hier: 60 mg Edoxaban) eine singuläre Antiplättchentherapie (P2Y₁₂-Hemmer

nach Indikation/Erwägung des Behandlers: entweder Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor; ohne Acetylsalicylsäure) hinzugegeben. Der Vergleichsarm verwendet eine klassische Triple-Therapie (DAPT + VKA) und begrenzt die ASS-Gabe je nach Vorabplanung des Behandlers bis zu minimal 1 Monat. Die Studie wird 1500 Patienten in Europa und Asien/Pazifik einschließen und ist entsprechend für den primären Endpunkt (schwere und klinisch relevante nicht-schwere Blutungen nach ISTH-Kriterien) gepowert.

Literatur:

1. Roffi M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37: 267–315.

2. Windecker S, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014; 35: 2541–619.

3. Wiviott SD, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15.

4. Wallentin L, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–57.

5. Larmore C, et al. „Real-World“ Comparison of Prasugrel With Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention in the United States. Catheter Cardiovasc Interv 2016; 88: 535–44.

Weitere Informationen:

Dr. Cornelia Schreiner

Daiichi Sankyo Austria GmbH

A-1120 Wien, Kranichberggasse 2

E-Mail:

cornelia.schreiner@daiichi-sankyo.at

www.daiichi-sankyo.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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 (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 (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 und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung 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:** Juli 2017. 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

WISSENSCHAFTLICHES SEMINAR

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

(Vorstand der Klinik: o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper)

Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie

(Leiter: o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper)

und **Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie** (Leiter: Univ.-Prof. Dr.med. Johannes Wancata)

Zeit: Wintersemester 2017/18, jeweils Donnerstag 14.00–15.30 Uhr
Ort: Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien, HS B, Kliniken am Südgarten
Thema: F4 – Neurotische Störungen

- 05.10.17 **Somatoforme Störungen im Klinikalltag**
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Graz
- 12.10.17 **Funktionelle Anfälle** (Hörsaal A)
Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Ekaterina Pataraia, MBA
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
- 19.10.17 **Stationäre Psychotherapie bei Angst- und Zwangserkrankungen** (Hörsaal A)
Mag. Dr. Ulrike Demal
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
- 02.11.17 **Bedeutung der Kurzpsychotherapie bei Angststörungen**
Univ.-Prof. Dr. med. Stephan Doering
Universitätsklinik für Psychoanalyse und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
- 16.11.17 **Neuroimaging bei Angsterkrankungen**
Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Rupert Lanzenberger
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
- 23.11.17 **Biologische Konzepte der Schmerzforschung**
Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Sandkühler
Abteilung für Neurophysiologie, Center for Brain Research, Medizinische Universität Wien
- 30.11.17 **Die CI-Psychiatrie im klinisch-psychiatrischen Alltag**
Dr. med. Elena Akimova
Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien
- 07.12.17 **Stress und Epigenetik**
Prof. Dr. med. Thomas Frodl
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Magdeburg, Deutschland
- 14.12.17 **Neurobiologie und Pharmakotherapie bei Zwangsstörungen**
Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Werner Zitterl
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
- 21.12.17 **Rapid Acting Antidepressants**
Nolan Williams, M.D., Director
Brain Stimulation Laboratory, Stanford University School of Medicine, California, USA
- 11.01.18 **Psychopharmakotherapie und Psychotherapie von Angsterkrankungen**
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Borwin Bandelow
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Deutschland
- 18.01.18 **Aktuelle Forschung**
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
- 25.01.18 **Genetische Forschung bei Angsterkrankungen**
Prof. Dr. Dr. med. Elisabeth Binder
Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Deutschland
-

Die Veranstaltung wird im Rahmen des Diplomfortbildungsprogramms ÖÄK 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.



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

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

1 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). EMEA/H/C/695/2007; URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm>

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

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

SCHLAGANFALLPROPHYLAXE BEI NICHT-VALVULÄREM VORHOFFFLIMMERN

UMDENKEN ZAHLT SICH AUS



Signifikante Risikoreduktion
schwerer Blutungen
im Vergleich zu Warfarin^{#, 1}

+ Patientengerechte
Handhabung²

+ Erstattung seit 1.1.2017

= 1× TÄGLICH LIXIANA[®]*, 2

Fachkurzinformation siehe Seite 127

* 1× täglich über alle zugelassenen Indikationen (s. Ref. 2).
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)).

im Vergleich zu Warfarin im primären Sicherheitsendpunkt.
nvVHF: schwere Blutungen (s. Ref. 1).

1. Giugliano RP et al.: Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.
NEJM 2013; 369 (22): 2093–2104.

2. Fachinformation LIXIANA[®], Stand August 2016.

Lixiana.at



Lixiana[®]
edoxaban

Daiichi-Sankyo