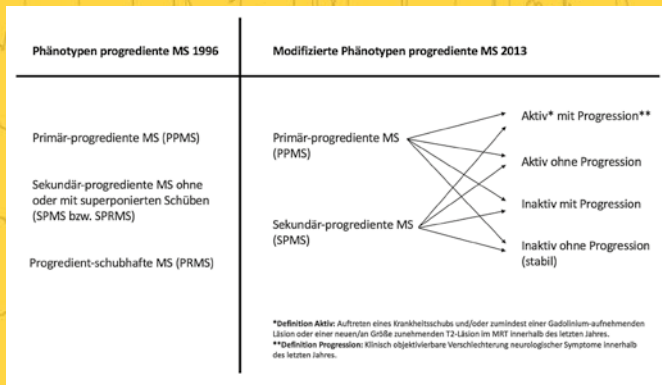


Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS)

G. Bsteh, T. Berger

NEUROCHIRURGIE

Kranioplastie: Geschichte, Materialien, aktuelle Techniken und Ergebnisse

E. Strasser et al.

PSYCHIATRIE

Rationaler Einsatz von Antidepressiva

N. Praschak-Rieder

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles: Bildgebende Untersuchungen bei Kopfschmerzen

Pharma-News

www.kup.at/JNeuroINeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Member of the



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

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 (Filmtabletten)
- ⊕ breites Produktsortiment für individuelles Dosieren

SANDOZ A Novartis
Division

Inhalt

NEUROLOGIE

- Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS)** 129
G. Bsteh, T. Berger

NEUROCHIRURGIE

- Kranioplastie: Geschichte, Materialien, aktuelle Techniken und Ergebnisse** 136
E. Strasser, C. Kolberg, K. Ungersböck, F. Marhold

PSYCHIATRIE

- Rationaler Einsatz von Antidepressiva** 144
N. Praschak-Rieder

RUBRIKEN

- News-Screen Neurologie** 152
News-Screen Psychiatrie 154
Aktuelles
Bildgebende Untersuchungen bei Kopfschmerzen 158
Pharma-News 164
Impressum 163

Titelbild: Phänotypen der progredienten MS 1996 und 2013. Aus G. Bsteh, T. Berger, Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS), Abbildung 1, Seite 132.

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

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 168

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

**GRÜNE
BOX**

GERMANIA
PHARMAZEUTIKA

Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS)



G. Bsteh, T. Berger

Kurzfassung: Die primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS, die etwa 10–15 % aller MS-Patienten betrifft und durch eine schleichende Verschlechterung neurologischer Symptome ohne Auftreten von Krankheitsschüben gekennzeichnet ist. In diesem Review wird eine Übersicht über den aktuellen Wissensstand in Epidemiologie, Immunpathogenese, Neuropathologie, Klinik, Verlauf, Diagnostik, Differentialdiagnose und Therapie der PPMS gegeben.

Obwohl die Zulassung von Ocrelizumab als erste signifikant wirksame Behandlung zur Reduktion der Krankheitsprogression bei PPMS eine sehr positive Entwicklung darstellt, so hinken die Fortschritte im Vergleich zur schubhaften MS doch hinterher. Der Fokus der Forschung entwi-

ckelt sich erfreulicherweise in diese Richtung und liegt vor allem auf der Entwicklung neuroprotektiver und neuroreparativer Ansätze.

Schlüsselwörter: Primär-progrediente Multiple Sklerose, Epidemiologie, Immunpathogenese, Neuropathologie, Klinik, Verlauf, Diagnostik, Differentialdiagnose, Therapie

Abstract: Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) – an update. Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) is a chronic inflammatory CNS disease affecting 10–15 % of MS patients. It is characterized by a gradual progressive worsening of neurological symptoms – typically in absence of relapses. This review provides an overview on the state-of-the-art regarding epide-

miology, immunopathogenesis, neuropathology, clinical course, diagnosis, differential diagnosis and treatment of PPMS.

While the approval of ocrelizumab as the first drug effective in reducing disability progression in PPMS presents a significant step forward in research, the progress made is continuing to lag behind compared to relapsing MS. Encouragingly, the focus of research has begun to shift in the direction of neuroprotective and neuroreparative approaches. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (4): 129–35.**

Keywords: Primary progressive multiple sclerosis, epidemiology, immunopathogenesis, neuropathology, clinical course, diagnosis, differential diagnosis, treatment

Lehrziel: Kenntnis über Epidemiologie, Immunpathogenese, Neuropathologie, Klinik, Verlauf, Diagnostik, Differentialdiagnose und Therapie der primären progredienten Multiplen Sklerose

■ Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS. Sie zeigt einen klinisch stark variablen Verlauf und man unterscheidet neben der häufigeren schubhaft-remittierenden MS (RRMS) eine primäre und eine sekundäre progrediente MS. Die primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS) betrifft etwa 10–15 % aller MS-Patienten, in Österreich somit ca. 1.300–2.000 Personen. Während bei RRMS Frauen etwa 3–4x häufiger als Männer betroffen sind, besteht bei PPMS kein Überwiegen eines Geschlechts. Die Mehrzahl der PPMS-Patienten erkrankt in der 3. oder 4. Lebensdekade und somit etwas später als bei RRMS. Die Lebenserwartung ist bei PPMS gegenüber der gesunden Normalbevölkerung reduziert, viel schwerer wiegt jedoch die individuelle und gesellschaftliche sozioökonomische Belastung.

■ Neuropathologie und Immunpathogenese

Die typischen neuropathologischen Befunde, die bereits 1880 von Charcot beschrieben wurden und auch heute noch mehrheitlich gültig sind, umfassen ein komplexes Mischbild aus inflammatorischen Herden in der weißen Substanz mit selektiver Demyelinisierung („Plaques“), konsekutiver (oft inkompletter) Remyelinisierung, Verlust von Axonen und schließlich Ausbildung glialer Narbenformationen. Während diese

Charakteristika bei allen MS-Verlaufstypen vorkommen, liegt bei PPMS nach derzeit vorherrschender Ansicht ein überwiegend neurodegenerativer Prozess vor, der im Vergleich zur RRMS eine geringere entzündliche Komponente aufweist.

Die Inflammation läuft in einer sogenannten Mikrokompartimentalisierung ab, bei der die Blut-Hirnschranke meist intakt bleibt und ein langsamer progredienter Axonverlust infolge einer Schädigung durch Sauerstoffradikale, mitochondrialer Schädigung, Mikrogliaaktivierung, Eisenakkumulation und chronischen Energiemangel als Korrelat der schleichenden klinischen Verschlechterung angenommen wird. Dies betrifft nicht nur – wie lange angenommen – die weiße Substanz, sondern auch den Kortex. Diese kortikale Demyelinisierung, die auch durch ektople, leptomeningeale Lymphfollikel mediert wird, ist zwar bei allen MS-Formen nachweisbar, erscheint jedoch als ein vorherrschendes Merkmal der progredienten MS und spiegelt sich auch im verminderten Hirnvolumen wider.

■ Klinik und Verlauf

Das Charakteristikum der PPMS liegt in der langsamen, schleichenden, irreversiblen Verschlechterung neurologischer Symptome ohne Auftreten von für die RRMS typischen Krankheitsschüben (obwohl solche vereinzelt auf die schleichende Verschlechterung aufgesetzt vorkommen können) (Tab. 1). Diese Verschlechterung entwickelt sich üblicherweise über Monate oder Jahre, sodass die Patienten oft erst mit deutlicher Verzögerung nach Symptombeginn zur diagnostischen Abklärung vorstellig werden. Der Krankheitsverlauf ist nicht von einer linear kontinuierlichen, sondern plateauartigen Verschlechterung (mit oft jahrelangem Verbleiben auf einem „Plateau“) gekennzeichnet.

Eingelangt am 22.08.2017, angenommen nach Review am 27.09.2017

Aus der Arbeitsgruppe Neuroimmunologie & Multiple Sklerose, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, MSc, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, E-mail: thomas.berger@i-med.ac.at



Multiple Sklerose - jede Verbindung zählt

AT/NEUR/0117/0002

www.rochescience.at



Tabelle 1: Unterschiede RRMS vs. PPMS

	RRMS	PPMS
Prävalenz	85–90 %	10–15 %
Mittleres Erkrankungsalter	30. Lebensjahr	40. Lebensjahr
Geschlechterverhältnis	3–4:1	1:1
Erstsymptome	Spinal: sensibel > motorisch (45 %) Optikusneuritis (25 %) Hirnstamm (20 %) Cerebellär (10 %)	Spinal: motorisch >> sensibel (80 %) Cerebellär (15 %) Hirnstamm
Läsionslast im zerebralen MRT	Moderat bis ausgeprägt	Gering
Gadolinium-aufnehmende Läsionen im MRT	Häufig	Selten
Kortikale Demyelinisierung	Mild	Ausgeprägt
Spinale Läsionen im MRT	Häufig	Sehr häufig
Spinale Atrophie	Spät und gering	Früh und ausgeprägt
Oligoklonale Banden im Liquor	> 95 %	> 80 %

Tabelle 2: Häufige Symptome der PPMS

Symptome der PPMS	
Einschränkung der Mobilität	80 %
Fatigue	80 %
Ataxie	80 %
Paresen	70 %
Spastizität	60–90 %
Neurogene Blasenstörung	58–75 %
Kognitive Dysfunktion	60–70 %
Schmerzen	55–70 %
Depression	25–50 %

Das häufigste Erstsymptom (80 %) ist eine asymmetrische, spastische Paraparese, die zu Beginn oft nur belastungsabhängig manifest wird (Tab. 2). Diese spinale Symptomatik wird nicht selten von einer neurogenen Blasenstörung (Dranginkontinenz) begleitet. Ein progredientes cerebelläres Syndrom (meist mit dem Leitsymptom einer Stand- und Gangataxie) stellt die zweithäufigste Erstpräsentation einer PPMS dar (15 %).

Die Geschwindigkeit der Progression ist individuell unterschiedlich und im Verlauf variabel, sodass sich Phasen einer klinischen Stabilität mit Phasen eines rascheren Fortschreitens abwechseln können. Ein Drittel der PPMS-Patienten benötigt bereits nach 10 Jahren zumindest einen Stock zum Gehen, während 25 % auch nach 25 Jahren noch selbstständig ohne Hilfsmittel mobil sind.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes der neurologischen Defizite und damit der Behinderung wird in der klinischen Routine die „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) nach Kurtzke verwendet, die – meist in Studien – durch den „Multiple Sclerosis Functional Composite Score“ (MSFC) und

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien einer PPMS (nach McDonald 2010)

Krankheitsprogression über zumindest 1 Jahr (retrospektiv/prospektiv determiniert)	UND
2 der folgenden 3 Kriterien (a–c) erfüllt	UND
a) Zerebraler Nachweis der räumlichen Dissemination (> 1 T2-hyperintense ² Läsion periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell) ¹	
b) Spinaler Nachweis der räumlichen Dissemination (> 2 T2-hyperintense Läsionen intramedullär) ¹	
c) Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese (oligoklonale Banden und/oder pathologisch erhöhter IgG-Index)	
Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen	

¹Klinisch symptomatische spinale oder Hirnstammläsionen können nicht zur Erfüllung dieses Kriteriums herangezogen werden.

²Der Nachweis einer Kontrastmittelaufnahme (Gadolinium) in der T1-Gewichtung ist nicht gefordert.

durch verschiedene neuropsychologische Tests (wie z. B. die „Brief repeatable battery of neuropsychological tests“ oder der „Symbol digit modalities test“) ergänzt werden kann.

Im Jahr 2013 wurde die Definition der Phänotypen einer progredienten MS aktualisiert. Zuvor wurde rein retrospektiv anhand der Anamnese und der Klinik in eine primär-progrediente (PPMS), eine sekundär-progrediente (definiert durch eine zuvor bestehende schubhafte Phase) mit oder ohne superponierte Schübe (SPMS bzw. SPRMS) und eine progredient-schubhafte (PRMS; definiert durch Progression von Krankheitsbeginn mit superponierten Schüben) eingeteilt. In der aktualisierten Version wird zusätzlich der aktuelle Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, indem neben der grundsätzlichen Unterscheidung zwischen primär und sekundär progredienter MS auch zwischen aktiver und inaktiver bzw. zwischen aktuell progredienter und nicht progredienter MS unterschieden wird (siehe Abbildung 1).

Dabei wird Aktivität als Auftreten von zumindest einem Schub bzw. zumindest einer Gadolinium-aufnehmenden Läsion oder einer Zunahme der T2-Läsionslast im MRT innerhalb des letzten Jahres definiert. Progression wird als klinisch (mittels EDSS, MSFC oder neurokognitiver Parameter) objektivierbare Verschlechterung innerhalb des letzten Jahres definiert. Durch diese Unterscheidung soll der aktuelle Krankheitsverlauf in Bezug auf entzündliche Aktivität und Neurodegeneration besser widerspiegelt und eine Subklassifizierung getroffen werden, die sowohl für die Einschätzung der Prognose als auch für Therapieentscheidungen relevant ist.

■ Diagnostik und Differentialdiagnosen

Die Diagnose einer PPMS beruht nach wie vor primär auf dem klinischen Syndrom mit dem Nachweis einer Dissemination in Raum und Zeit. Die zuletzt 2010 revidierten und derzeit gültigen diagnostischen Kriterien nach McDonald fordern für den Nachweis der zeitlichen Dissemination eine über zumindest ein Jahr dokumentierte und objektivierbare Verschlechterung neurologischer Symptome. Zusätzlich wird die Erfüllung von zumindest zwei aus drei paraklinischen Kriterien (MRT und Liquordiagnostik) gefordert (Tab. 3).

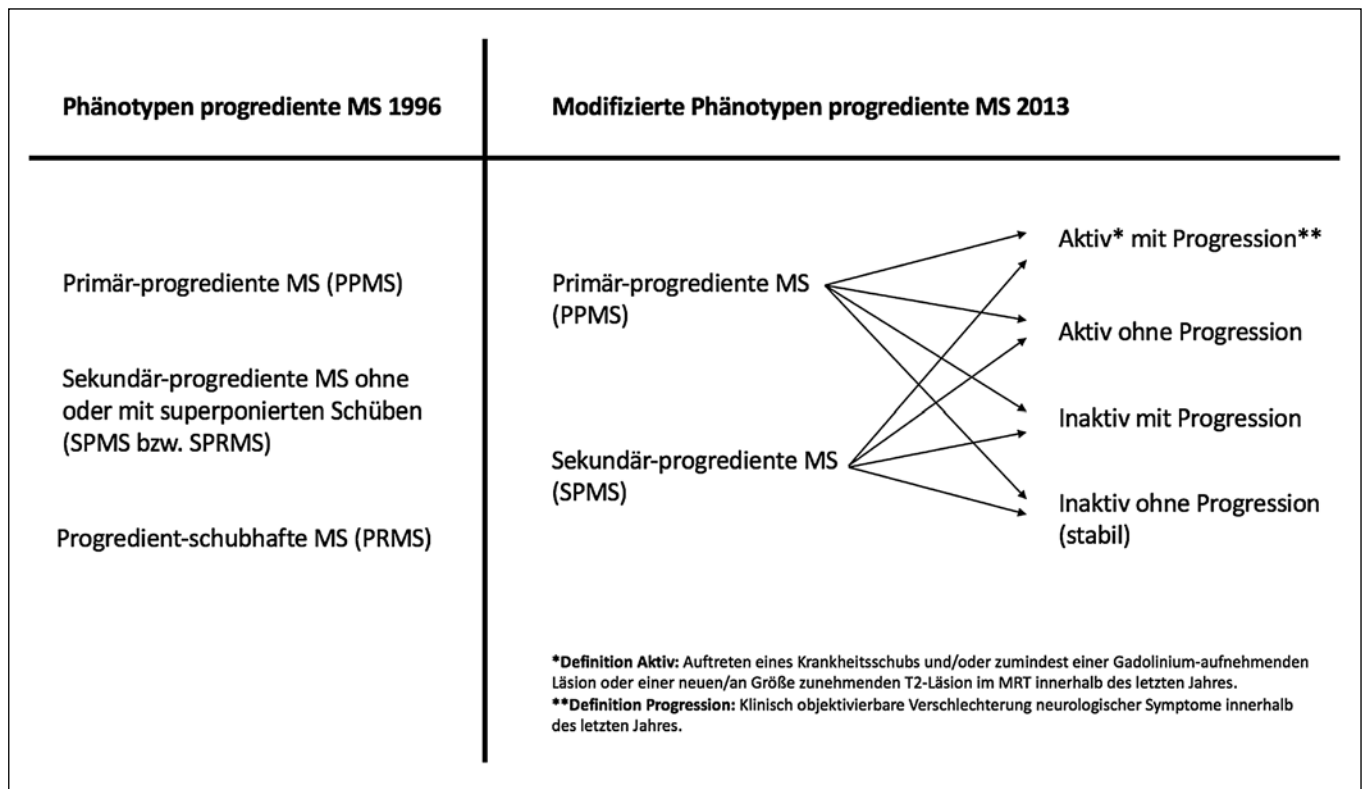


Abbildung 1: Phänotypen der progredienten MS 1996 und 2013

MRT

Die MRT zeigt bei PPMS meist nur eine geringe, vor allem spinal und infratentoriell betonte Last an T2-hyperintensen Läsionen, mit im Vergleich zur RRMS geringer ausgeprägten, periventrikulär und juxtakortikal lokalisierten Läsionen. Die typischen spinalen Läsionen sind multifokal, T2-hyperintens und nehmen weniger als die Höhe eines Wirbelkörpers und nicht den gesamten medullären Querschnitt ein.

Gadolinium-aufnehmende Läsionen kommen bei PPMS insgesamt deutlich seltener vor als bei RRMS und treten eher in frühen Krankheitsstadien auf. PPMS-Patienten, bei denen sich Gadolinium-aufnehmende Läsionen finden, zeigen einerseits eine raschere Behinderungsprogression, andererseits jedoch auch ein besseres Ansprechen auf antiinflammatorische Therapien mit Kortikosteroiden oder immunmodulierenden/-suppressiven Medikamenten.

Diverse MRT-Studien mit nicht-konventionellen Sequenzen zeigten, dass die in den konventionellen Sequenzen unauffällig imponierende weiße Substanz („normal appearing white matter“) bei PPMS in einem höheren Ausmaß pathologische Veränderungen aufweist als bei schubhafter oder sekundär-progredienter MS. Das Ausmaß dieser Pathologien korreliert mit dem Ausmaß der klinischen Behinderung. Auch die Quantifizierung der Volumensänderungen von grauer und weißer Substanz sowie mittels diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen fassbare Veränderungen der grauen Substanz zeigen Korrelationen zum Ausmaß der klinischen Behinderung und der Progressionsgeschwindigkeit. Diese MRT-Techniken benötigen jedoch noch einiges an wissenschaftlicher (und klinischer Umsetzungs-) Arbeit zur Validierung und Standardisierung und sind noch nicht für die Routine geeignet.

Lumbalpunktion

Neben dem MRT ist die Lumbalpunktion von entscheidender Bedeutung in der Diagnose der PPMS. Der typische Liquorbefund umfasst eine normale bis gering erhöhte Zellzahl mit einigen, teilweise aktivierten Lymphozyten und Monozyten, einen erhöhten Immunglobulin G-Index (= Wert des relativen Anteils des intrathekal produzierten IgG) und oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung. Während sich bei RRMS in mehr als 95 % der Fälle oligoklonale Banden nachweisen lassen, wird dies bei PPMS in nur 80 % der Fälle angegeben.

Der Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-G-Synthese (oligoklonale Banden und/oder pathologisch erhöhter IgG-Index) ist zwar keineswegs spezifisch für MS, das Fehlen von oligoklonalen Banden sollte jedoch in jedem Fall eine noch detailliertere differentialdiagnostische Abklärung nach sich ziehen. Dies ist vor allem deshalb von Bedeutung, da weder die klinische Präsentation noch das MRT eine hohe diagnostische Spezifität aufweisen und die Gefahr einer Fehldiagnose bergen.

OCT

In den letzten Jahren hat sich eine neue Untersuchungsmodalität, die optische Kohärenztomographie (OCT), zur Messung verschiedener Schichtdicken der Retina, im Speziellen der „peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke“ (pRNFL) und der „Ganglionzell- und inneren plexiformen Schicht“ (GCIP) entwickelt und steht am Sprung zur Anwendung in der klinischen Routine. Die OCT kann einerseits in der Differentialdiagnose angewandt werden, andererseits wird die OCT zukünftig mehr noch in der Quantifizierung des Ausmaßes axonaler ZNS-Schädigung eine größere Rolle spielen und somit als Verlaufparameter verwendet werden können.

Tabelle 4: Differentialdiagnosen der PPMS in Abhängigkeit des klinischen Syndroms**Spastische Paraparese****Strukturelle Ursachen**

Zervikale Myelopathie
Spinale Ischämie
Tumor
Durale arterio-venöse Fistel oder Malformation

Metabolische Ursachen

Vitamin-B12-Defizienz (funikuläre Myelose)
Kupfermangel

Infektiöse Ursachen

Humanes Immunodefizienzvirus (HIV)
Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)
Neuroborreliose
Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ I (HTLV1, tropische spastische Paralyse)
Lues

Autoimmune/parainfektiöse Ursachen

Akute transverse Myelitis
Neuromyelitis optica (NMO)
Neurosarkoidose
ZNS-Vaskulitis

Degenerative Ursachen

Primäre Lateralsklerose
Adrenoleukomyelodystrophien
Hereditäre spastische Paraplegie (HSP)

Paraneoplastisch

Paraneoplastische Myelopathie

Cerebelläres Syndrom**Strukturelle Ursachen**

Cerebelläre Ischämie
Tumor
Durale arterio-venöse Fistel oder Malformation
Arnold-Chiari-Malformation

Metabolische Ursachen

Kupfermangel
Vitamin-E-Mangel

Infektiöse Ursachen

Humanes Immunodefizienzvirus (HIV)
Cerebellitis durch Viren aus der Herpesgruppe
Neuroborreliose
Lues

Autoimmune/parainfektiöse Ursachen

Neurosarkoidose
ZNS-Vaskulitis
Parainfektiöse Cerebellitis

Degenerative Ursachen

Multisystematrophie vom cerebellären Typ (MSA-C)
Hereditäre spinocerebelläre Ataxien (SCA)
Friedreich-Ataxie
Ataxia teleangiectasia (ATM)

Paraneoplastisch

Subakute cerebelläre Degeneration

Visusverlust**Strukturelle Ursachen**

Anteriore/posterior ischämische Optikusneuropathie (AION/PION)
Tumor
Pseudotumor cerebri

Metabolische Ursachen

Makuladegeneration
Diabetische Retinopathie
Kupferintoxikation
Schwermetallintoxikation (Quecksilber, Kobalt)

Infektiöse Ursachen

Optikusneuritis (HSV, CMV, EBV, Brucellen, Listerien etc.)
Humanes Immunodefizienzvirus (HIV)
Neuroborreliose
Lues

Autoimmune/parainfektiöse Ursachen

Neuromyelitis optica (NMO)
Neurosarkoidose
ZNS-Vaskulitis
Parainfektiöse Optikusneuritis

Degenerative Ursachen

Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)

Paraneoplastisch

Paraneoplastische Optikusatrophie

Differentialdiagnose

Aus dem klinischen Spektrum der PPMS, das keineswegs spezifische oder gar pathognomonische Charakteristika aufweist, ergibt sich ein sehr breites Spektrum an Differentialdiagnosen. Dieses wird vom klinischen Syndrom bedingt und lässt sich anhand häufiger Präsentationsformen einordnen (Tab. 4). Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Diagnose einer PPMS nach den gültigen Kriterien erst nach Ausschluss sämtlicher relevanter Differentialdiagnosen zu stellen ist.

■ Therapie

In der Therapie der PPMS sind einerseits die kausale (immunmodulierende / -suppressive) und andererseits die symptomatische bzw. begleitende Therapie zu unterscheiden. Obwohl PPMS durch die Abwesenheit von Schüben definiert wird, kann zu Beginn der Erkrankung, bei Beschleunigung der Progression oder zur Evaluation des Ansprechens auf eine mögliche immunmodulierende / -suppressive Therapie die Anwendung einer Kortisonstoßtherapie sinnvoll sein. Diese soll analog zur Schubbehandlung bei RRMS möglichst kurz und hochdosiert sein, um bei maximaler Wirkung die Nebenwirkungsrate möglichst gering zu halten. Nach Ausschluss ei-

nes Infekts und unter Magenschutz werden standardmäßig 1.000 mg Methylprednisolon über 3–5 Tage i.v. verabreicht. Eine Ausschleichphase mit oralem Methylprednisolon ist hiernach nicht notwendig. Eine kurzfristige Wiederholung eines Steroidstoßes bei Nicht-Ansprechen – wie sie bei RRMS empfohlen wird – sollte bei PPMS nur in Ausnahmefällen erfolgen. Aufgrund der Datenlage besteht definitiv keine Indikation für eine Dauertherapie mit Kortikosteroiden.

Über viele Jahre verliefen Studien mit etlichen immunmodulierenden / -suppressiven Substanzen bei PPMS frustan ohne Nachweis einer signifikanten Modulation des Krankheitsverlaufs. Daher gibt es bis dato keine in der EU zugelassene kausale Behandlung bei PPMS.

Rezente wurde aber in einer placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie mit dem B-Zell-depletierenden, gegen CD20 gerichteten, humanisierten monoklonalen Antikörper Ocrelizumab (OZM) eine relative Reduktion des Risikos für eine Behinderungsprogression um 24–25 % gezeigt. OZM wird i.v. in einer Dosierung von 600 mg (jeweils 300 mg im Abstand von 2 Wochen) im 6-monatigen Intervall verabreicht. Zur Prophylaxe von potenziellen Infusions- bzw. allergischen

Reaktionen wird eine i.v.-Prämedikation mit Paracetamol, einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) und einem Glukokortikoid (z. B. Soludacortin 100 mg) empfohlen.

Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von OZM ist sehr günstig, relevant erscheint lediglich das genannte Risiko einer Infusionsreaktion. Es wurde eine gering erhöhte Neigung zu Infekten der oberen Atemwege und zu labialen Herpes-Infektionen gezeigt, jedoch insgesamt keine erhöhte Rate von schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen. Vor Therapiebeginn soll jedoch eine latente Hepatitis- oder Tuberkuloseinfektion ausgeschlossen werden. Analog zu allen immunmodulierenden oder -suppressiven Therapien werden alle 3 Monate Laborbefunde (Blutbild, Differenzialblutbild, Transaminasen) kontrolliert werden müssen. Zusätzlich soll die Vollständigkeit der B-Zell-Depletion mittels Durchflusszytometrie im 3-Monatsintervall kontrolliert werden. Es wird empfohlen, notwendige Impfungen bis spätestens 6 Wochen vor Therapiebeginn zu komplettieren. Unter B-Zell-Depletion sollen Impfungen mit lebenden oder attenuierten Viren vermieden werden, bei Totimpfungen kann ein insuffizienter Impfschutz nicht ausgeschlossen werden. Für gebärfähige Frauen wird eine suffiziente Verhütung während der Therapie mit OZM und 6 Monate darüber hinaus empfohlen werden.

Nachdem OZM bislang u.a. in den USA zur Therapie der PPMS zugelassen wurde, wird auch die europäische Zulassung demnächst erwartet.

Festzuhalten ist, dass die OZM-Zulassungsstudie an Patienten unter 55 Jahren mit einem moderaten EDSS (Median 4,5) und oligoklonalen Banden im Liquor durchgeführt wurde. Wie in einer früheren Phase-II-Studie mit einem ähnlichen, aber nicht identen, monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab) zeigte sich auch bei OZM ein stärkerer Effekt bei jüngeren Patienten und Patienten mit Gadolinium-aufnehmenden Läsionen im MRT, so dass diese sicher als die primäre Zielgruppe einer Therapie mit OZM anzusehen sein werden. Es wird in diesem Zusammenhang auch abzuwarten sein, ob sich diese Sichtweise im Zulassungstext der europäischen Zulassungsbehörde widerspiegelt. Wenngleich OZM nur eine geringe absolute Reduktion der Behinderungsprogression aufweist, steht nun erstmals eine kausale Therapie zur Behandlung der PPMS zur Verfügung.

Die Behandlung einer PPMS bedarf seit jeher des besonderen Augenmerks auf die symptomatische Therapie und darf keinesfalls auf immunmodulierende / -suppressive Therapien beschränkt werden. Patienten mit PPMS weisen häufig komplexe – physische und psychische – Symptomkonstellationen auf, die idealerweise in einem multidisziplinären Team gemanagt werden. Die medikamentöse Therapie von Symptomen der PPMS wie Spastizität, Ataxie, Fatigue, Depression, neurogene Blasen- und Mastdarmtleeerungsstörungen, kognitive Defizite, visuelle Einschränkungen etc. soll anhand der Leitlinien der symptomatischen Therapie erfolgen und von einer ambulanten und/oder stationären neurorehabilitativen

Therapie (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, neurokognitives Training, psychologische Betreuung, Copingberatung etc.) begleitet werden. Von essentieller Bedeutung ist hier die individuelle Betreuung und Anpassung an die jeweiligen Probleme der Patienten.

Zur Behandlung von Gangstörungen kann neben der neurorehabilitativen Therapie eine Behandlung mit der retardierten Form des Kalium-Kanal-Blockers 4-Aminopyridin (Dalfampridin) sinnvoll sein. In zwei randomisierten Phase-III-Studien konnte eine signifikante Verbesserung der Gangleistung im „25-foot-walk“-Test bei ca. 40 % der Patienten nachgewiesen werden, weshalb Dalfampridin zur Verbesserung einer MS-bedingten Gangstörung bei Patienten mit einem EDSS zwischen 4 und 7 durch die europäische Arzneimittelbehörde zugelassen wurde. Eine moderate/schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 50 ml/min) oder eine individuelle Vorgeschichte epileptischer Anfälle stellen mögliche Kontraindikationen für eine Therapie mit Dalfampridin dar.

■ Zusammenfassung

Während in den letzten beiden Jahrzehnten zahlreiche Substanzen zur Behandlung der RRMS entwickelt und zugelassen wurden, hinken die Fortschritte im Bereich der progredienten MS hinterher. Die Zulassung von OZM als erste signifikant wirksame Behandlung zur Reduktion der Krankheitsprogression ist zwar eine sehr positive Entwicklung, soll und darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass in diesem Feld noch viele therapeutische Probleme einer Lösung bedürfen. Der Fokus der Forschung entwickelt sich erfreulicherweise in diese Richtung und liegt vor allem auf der Entwicklung neuroprotektiver und neuroreparativer Ansätze.

■ Interessenkonflikt

Gabriel Bsteh: has participated in meetings sponsored by, received speaker honoraria or travel funding from Biogen, Merck, Novartis, Roche, Genzyme and Teva Ratiopharm, and received honoraria for acting as consultant for TevaPharmaceuticals Europe.

Thomas Berger: has participated in meetings sponsored by and received honoraria (lectures, advisory boards, consultations) from pharmaceutical companies marketing treatments for MS: Almirall, Bayer, Biogen, Celgene, Genzyme, Merck, Novartis, Octapharma, Ratiopharm, Roche, Sanofi Aventis, TEVA. His institution has received financial support in the past 12 months by unrestricted research grants (Biogen, Bayer, Merck, Novartis, Ratiopharm, Roche, Sanofi Aventis) and for participation in clinical trials in multiple sclerosis sponsored by Alexion, Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Octapharma, Roche, Sanofi Aventis, TEVA.

Literatur: bei den Verfassern

Dr. Gabriel Bsteh

Mitarbeiter der Neuroimmunologischen Arbeitsgruppe und Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Neurologie an der Medizinischen Universität Innsbruck. Seine klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen insbesondere in der Individualisierung und Personalisierung der Prognose und Therapie der Multiplen Sklerose.

**Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger**

Facharzt für Neurologie & Psychiatrie und Stv. Klinikdirektor und Leiter der AG Neuroimmunologie & Multiple Sklerose an der Univ. Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität Innsbruck. Sein klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt sind natürlich neuroimmunologische Erkrankungen, in besonderen Multiple Sklerose.

**Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:**

Universitätsklinik für Neurologie Medizinische Universität Innsbruck

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Fritz Leutmezer, Wien
OA Dr. Peter Sommer, Wien

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert werden.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- » Fortbildungen
- » Statistik

DFP-Konto

- » Übersicht
- » Kontodetails
- » Punkte buchen
- » Diplome

Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS)

AUTOR
Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger

1) Welche Aussage zur Verlaufsform der primären chronisch progredienten multiplen Sklerose (PPMS) ist korrekt?

- a) Die PPMS betrifft überwiegend Frauen.
- b) Die PPMS betrifft 10–15 % aller MS-Fälle.
- c) Die PPMS macht die Hälfte aller MS Fälle mit Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr aus.
- d) Das häufigste klinische Erstsymptom bei PPMS ist eine Optikusneuritis.

2) Die diagnostischen Kriterien zur primären chronisch progredienten multiplen Sklerose (PPMS) erfordern:

- a) Nachweis einer Krankheitsprogression über zumindest 12 Monate
- b) Nachweis von zeitlicher und örtlicher Dissemination in der zerebralen und/oder spinalen Magnetresonanztomographie
- c) Nachweis der Krankheitsprogression über 12 Monate oder Nachweis der zeitlichen und örtlichen Dissemination in der Magnetresonanztomographie
- d) Nachweis von oligoklonalen Banden in der Liquordiagnostik, wenn entweder die zerebrale oder spinale Magnetresonanztomographie unauffällig ist

3) Die Verlaufsuntersuchungen bei primärer chronisch progredienter multipler Sklerose (PPMS) bestehen aus:

- a) Aktuelle Anamnese und neurologischer Untersuchungsstatus
- b) Quantifizierung des Ausmaßes und der eventuellen Progression der Behinderung anhand der „Expanded Disability Status Scale“
- c) Obligate Kontrolle der Magnetresonanztomographie einmal jährlich
- d) Obligate Laborkontrollen alle 6–12 Monate

4) Bei primärer chronisch progredienter multipler Sklerose (PPMS) bestehen derzeit folgende Therapieoptionen:

- a) Stoßtherapie mit hochdosiertem Methylprednisolon ein- bis zweimal jährlich
- b) Prinzipiell jede für MS zugelassene immunsuppressive oder immunmodulierende Intervalltherapie
- c) Prinzipiell jede für MS zugelassene neuroprotektive/-reparative Therapie
- d) Bei Bestehen oder Neuauftreten von neurologischen Symptomen frühzeitige medikamentöse und nicht-medikamentöse symptomatische Therapie(n)

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Kranioplastie: Geschichte, Materialien, aktuelle Techniken und Ergebnisse

E. Strasser, C. Kolberg, K. Ungersböck, F. Marhold

Kurzfassung: Die Entwicklung und Methodik von Schädeldachplastiken zur Rekonstruktion von Kalottendefekten sind durch historische Berichte und zahlreiche jüngere Publikationen in der Literatur umfangreich dokumentiert. Neben autologem Knochen werden auch künstliche Materialien wie Polymethylmethacrylat, Hydroxylapatit, Titan-Mesh, Aluminiumoxid-Keramik und Polyetheretherketon verwendet.

Die Indikationen zur dekompressiven Kraniektomie und damit die Anzahl von Kalottendefekten haben zugenommen. Das Patientenkollektiv ist dadurch charakterisiert, dass der zur Deckung anstehende Kalottendefekt die Folge einer durchgemachten schweren Erkrankung oder Verletzung ist und ein möglichst sicherer und dauerhafter rekonstruktiver Eingriff mit gutem kosmetischem Ergebnis angestrebt werden muss. Derzeit be-

steht ein Trend, das Intervall zwischen Knochen-deckelentnahme und folgender Kalottenrekonstruktion kurz zu halten.

Neben einem kurzen geschichtlichen Überblick erläutern wir die Vor- und Nachteile der verwendbaren Materialien und stellen unsere eigenen Daten über einen Zeitraum von 2005 bis 2014 anhand von 233 Patienten vor.

Schlüsselwörter: Kranioplastie, autologer Eigenknochen, Hemikraniektomie, Alloplastik

Abstract: Cranioplasty: History, materials, recent techniques and results. There is plenty of recent and historical literature in neurosurgery documenting the development and technique of cranioplasty. Besides the autologous bone flap artificial materials are used (polymethylmeth-

acrylate, hydroxyapatite, titanium mesh, alumina ceramics, polyetheretherketone).

New indications for decompressive craniectomy were established. Everyone who suffered from a calvarial defect should undergo reconstructive surgery with a predictable stable and an excellent aesthetic result. Cranioplasty nowadays is performed within weeks or a few months after the primary surgery.

Furthermore we give a short overview of cranioplasty's history, discuss the advantages and disadvantages of the used materials and present our own results within the time period from 2005 until 2014 (233 patients). **J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (4): 136–42.**

Keywords: cranioplasty, autologous bone flap, hemikraniectomy, alloplasty

■ Einleitung

Historisch gesehen wurden Kraniektomien bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen (vor allem Kriegsverletzungen) durchgeführt (Abb. 1). Heute gibt es weitere Indikationen, wie beispielsweise beim malignen Mediainfarkt oder im Rahmen einer Subarachnoidalblutung. Die zunehmende Anzahl an Patienten mit Kalottendefekten führt zu einer intensiven Diskussion hinsichtlich Lagerung des autologen Knochens, Auswahl der Patienten, OP-Zeitpunkt der Rekonstruktion und verwendetem Material.

Das Ziel bei diesem sehr heterogenen Patientenkollektiv ist eine sichere, komplikationsarme und kosmetisch ansprechende Schädeldachrekonstruktion.

■ Geschichtlicher Überblick

Erste Versuche zur Deckung von Defekten der Schädelkalotte wurden archäologischen Funden zufolge bereits um 3000 v. Ch. durchgeführt [1]. Diese Funde sprechen dafür, dass Trepanationen nach Schädelverletzungen durchgeführt [2, 3] und zu deren Deckung unterschiedliche Materialien verwendet wurden (Gold- und Silberplatten, Kokosnussschalen, Muscheln und Kürbisse) [2–5].

Seit dem frühen 16. Jahrhundert gibt es schriftliche Aufzeichnungen, die uns Auskunft über die Technik der Kranioplastie und die verwendeten Materialien geben. 1505 veröffentlich-

te Ibrahim bin Abdullah ein chirurgisches Lehrbuch, in dem die Deckung von Schädeldefekten beschrieben wurde [6]. Er war als Militärarzt in einer kriegerischen Zeit mit vielen Kopfverletzungen konfrontiert. Als Implantat zur Defektdeckung des knöchernen Schädels wurde Knochen vom Hunde- oder Ziegenschädel herangezogen. Fallopius Petronius empfahl im späteren 16. Jahrhundert die Kalottendefektdeckung mit einer Goldplatte, falls die Dura zerrissen war. Bei intakter Dura konnte der Knochen entfernt oder wiedereingesetzt werden [1]. Etwa 100 Jahre später beschrieb van Meekeren 1668 die Implantation eines Hundeknochens als Xenograft mit gutem Ausgang für den Patienten [7].

Die Verwendung von autologem Knochen (Rippen, Tibia, Os ilium) als Implantatmaterial fand schließlich im 19. Jahrhundert Verbreitung (u.a. 1821 von Walther, 1889 Seydel, 1911 Dobrotworski) [8, 9].

Vor dem Ersten Weltkrieg wurden vereinzelt Platin, Blei und Aluminium zur Kranioplastie herangezogen. Aus ökonomischen Gründen und aufgrund toxischer Nebenwirkungen wurde die Verwendung dieser Materialien rasch wieder verlassen [10, 11].

Die Kranioplastie mit allogenem Knorpelgewebe wurde ebenfalls in dieser Zeit durchgeführt. Da aber hierbei hohe Infektions- und Resorptionsraten festgestellt wurden sowie aufgrund einer ausbleibenden Kalzifizierung des Implantats war die Anwendung auf einen ebenfalls nur kurzen Zeitraum beschränkt [1, 12].

Durch Fortschritte in der chirurgischen Wundbehandlung (Debridement und primärer Wundverschluss) [13] und Verbesserung der antiseptischen, sterilen OP-Technik konnte die Mortalität nach SHT während der Zeit des Ersten Weltkriegs (1914–1918) auf ca. 35 % im Vergleich zu 71,1 % während des amerikanischen Bürgerkriegs (1861–1865) reduziert wer-

Eingelangt am 29.06.2017, angenommen am 21.08.2017

Aus der Abteilung für Neurochirurgie, Universitätsklinikum St. Pölten, Karl-Landsteiner-Universität für Gesundheitswissenschaften

Korrespondenzadresse: Dr. Elisabeth Strasser, Abteilung für Neurochirurgie, Universitätsklinikum St. Pölten, Karl-Landsteiner-Universität für Gesundheitswissenschaften, A-3100 St. Pölten, Probst-Führer-Straße 4, E-mail: Elisabeth.strasser@stpoelten.lknoe.at

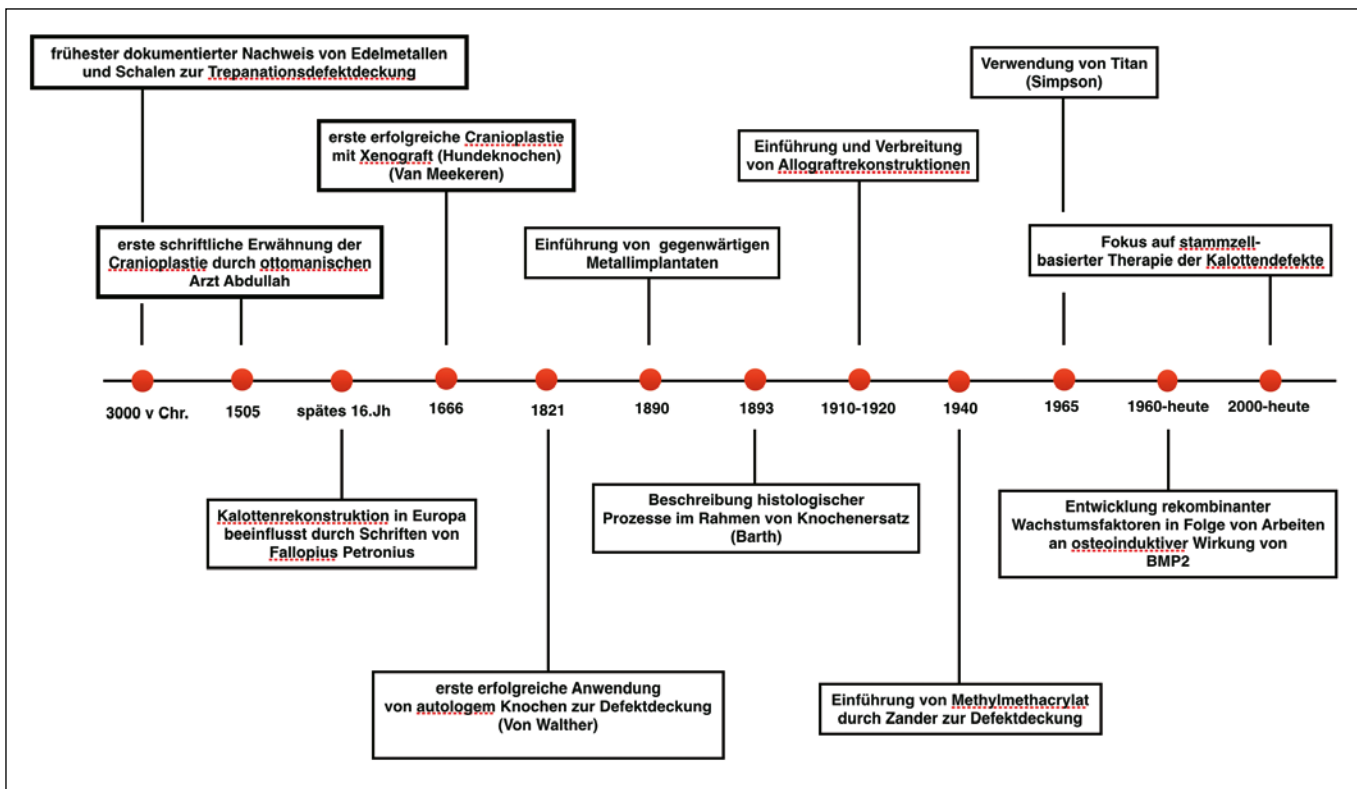


Abbildung 1: Zeitachse der geschichtlichen Entwicklung der Kranioplastie

den. Im Zweiten Weltkrieg (1939–1945) sank die Mortalität nach SHT weiter [13–15].

Damit stieg auch die Zahl der zu behandelnden Patienten mit Kalottendefekten. Gold zur Defektdeckung war zu teuer, Silber führte durch Oxidierung zur Verfärbung der Haut [1]. Legierungen wie Vitallium und Stahl sowie Tantal wurden eingesetzt. Letzteres war zwar leicht formbar und konnte zu einem guten kosmetischen Ergebnis führen, verursachte aber häufig Entzündungsreaktionen und Kopfschmerzen, die durch die gute thermische Leitfähigkeit bedingt waren und den Patienten vor allem bei Hitze und Kälte Beschwerden bereiteten [16]. Außerdem waren diese metallischen Allografts schwer und dadurch für die Patienten unkomfortabel sowie röntgenstrahlenundurchlässig.

Zu einer relevanten Verbesserung kam es 1940, als C. Zander in Deutschland erstmals PMMA (Polymethylmethacrylat) zur Kalottendefektdeckung einsetzte [17]. Es war deutlich leichter, billig und gut formbar, vor allem nicht thermokonduktiv [1] und röntgenstrahlendurchlässig. Da PMMA spröde ist, wurde als Trägermaterial 1967 Stahl-Mesh und 1989 Titan-Mesh mitverarbeitet [1, 18].

Zehn Jahre später – 1950 – wurde dann erstmals Eigenknochen reimplantiert, der zuvor kryokonserviert worden war [19]. 1965 fand Titan seine Verwendung, während poröses Polyethylen schon in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts verwendet wurde. PEEK (Polyetheretherketon) ist 1998 für die Wirbelsäulenchirurgie und Hüftendoprothetik entwickelt worden [20] und findet seit einiger Zeit nun auch Anwendung in der Kranioplastie. In den letzten Jahren wurde auch an der Verwendung von Stammzellen (aus Knochenmark, Fett) und Wachstumsfaktoren in der Behandlung der Kalottendefekte geforscht.

■ Indikationen zur Kranioplastie

Die therapeutische Entfernung eines großen Teils der Schädelkalotte wird zumeist in einer akuten Situation durchgeführt. Am häufigsten kommt dies im Rahmen der Entleerung akuter Subduralhämatome beim Schädel-Hirn-Trauma (SHT) vor. Die weiteren Indikationen der dekompressiven Hemikraniektomie sind Senkung des erhöhten Hirndrucks [10] der malignen Hirnschwellung beim Arteria cerebri media-Insult (auch maligner Mediainsult) [21], als Folge einer Subarachnoidalblutung [22] oder als Folge der Hirnschwellung eines schweren SHT. Diese sekundären (therapeutischen) dekompressiven Hemikraniektomien beim schweren SHT sind eingebettet in den (neuro-) intensivmedizinischen Algorithmus zur Senkung des Hirndrucks. Weitere, seltenere Indikationen sind Hirnschwellungen bei schweren Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS) oder auch bei spontanen intrazerebralen Blutungen, wie rezent beschrieben [22].

Beim Großteil der Patienten, die ihre initiale schwere Erkrankung überleben, stellt sich in der Folge die Frage der Kalottenrekonstruktion. Es gibt dabei unterschiedliche Gründe diese durchzuführen: Ein wichtiges Argument zur Rekonstruktion der Schädelkalotte ist die Wiederherstellung physiologischer intrakranieller Druckverhältnisse. Das sollte zwei hauptsächliche Effekte haben: die Optimierung der zerebralen Perfusion und idealerweise das Wiedererlangen des physiologischen Gleichgewichts zwischen Liquorproduktion und Liquorresorption [23]. Im Gegensatz zur Liquorproduktion ist die Liquorresorption ein vorwiegend passiver Prozess entlang des subarachnoidalen und intravenösen (Sinus-) Druckgradienten, welcher in einem geschlossenen intrakraniellen Kompartiment seine Wirkung am besten entfalten kann. Weiters kann durch die Unterbrechung der direkten Einwirkung des atmosphärischen Drucks

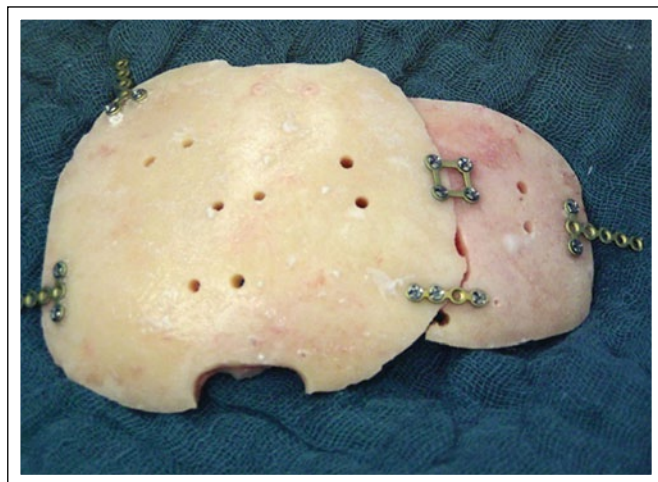


Abbildung 2: Bild eines zur Reimplantation vorbereiteten autologen Knochendeckels: Der Knochendeckel besteht aus zwei Teilen, welche bereits vor Implantation mit Titan-Mikroplatten verbunden wurden.

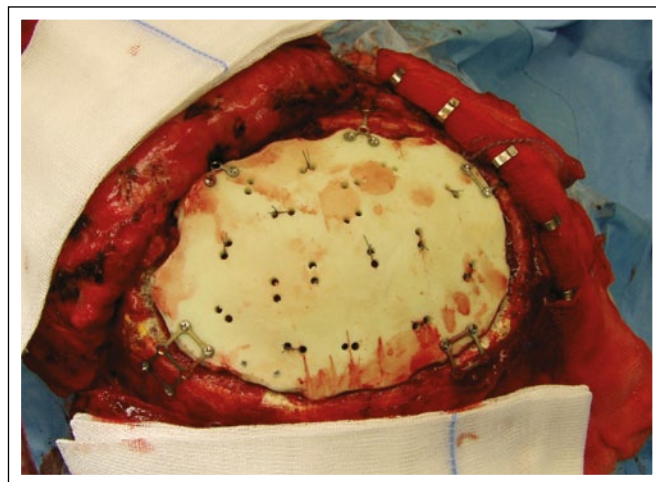


Abbildung 3: Intraoperatives Bild einer PMMA-Plastik, liegende Durahochnähte, Fixation mit Titan-Mikroplatten, Abbildung vom Autor

auf das Gehirn nach Kalottenrekonstruktion einem „Sinking Flap Syndrom“ [24] oder „Syndrom of the Trephined“ vorgebeugt werden [25, 26]. Die in ihrer Kontinuität wiederhergestellte Schädelkalotte bietet einen mechanischen Schutz für das Gehirn und die umgebenden Weichteile, was sowohl bei pflegeaufwendigen Personen („vegetative state“, Glasgow Outcome Score 2), als auch bei sehr gut genesenen Patienten essentiell ist. Nicht zuletzt hat die Wiederherstellung der Schädelkalotte und damit der Schädelform eine wichtige kosmetische Bedeutung für diese Patienten und auch deren Angehörige.

Als Kontraindikationen für eine Schädeldachplastik gelten allgemein das Vorhandensein einer Infektion, einer Hirnschwellung und der schlechte Allgemeinzustand des Patienten, der ein zu hohes perioperatives Risiko darstellen würde [27].

■ Materialien (Tab. 1)

Der Anspruch an das zur Defektdeckung verwendete Material ist folgender: Es sollte idealerweise leicht verfügbar, leicht bearbeitbar, leicht formbar sowie kostengünstig sein. Es soll stabil und formbeständig sein und eine gute Biokompatibilität

aufweisen [28]. Weiters sollte es MRT-kompatibel, aber in einem gewissen Maße auch röntgendicht sein und keine signifikante Thermokonduktion aufweisen.

Die derzeit am häufigsten verwendeten Materialien sind der autologe Eigenknochen, PMMA, Hydroxylapatit, Titan-Mesh, PEEK und Aluminiumoxidkeramik.

Autologer Eigenknochen (Abb. 2)

Die Vorteile des autologen Eigenknochens sind die exzellente Biokompatibilität, die Passgenauigkeit und die niedrige Frakturnrate. Es gibt keine Herstellungskosten, sondern lediglich Lagerungskosten.

Die Nachteile des Eigenknochens sind die höheren Komplikationsraten, wobei die Resorption und die Infektion im Vordergrund stehen [29].

Die Lagerung des Eigenknochens ist in Österreich im Rahmen des Gewebeasservierungsgesetz, welches seit August 2009 umgesetzt ist, geregelt. Die Entnahme und Aufbereitung erfolgt nach einem standardisierten Protokoll, der Kalotten-

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der am häufigsten verwendeten Kranioplastiematerialien

Material	Vorteile	Nachteile
Eigenknochen	beste Biokompatibilität, niedrige Frakturnrate, kostengünstig?	Knochenresorption, Infektionen
PMMA (Polymethylmethacrylat)	stabil, Hitze resistent, inert, günstig, einfach in der Verarbeitung	Entzündungsreaktionen, sekundäre Infektionen, fraktur anfällig, exotherme Wärmereaktion, keine Verbindung mit Knochen, kosmetisches Ergebnis
Hydroxylapatit (Kalziumphosphatgemisch)	gute Biokompatibilität, gute chemische Knochenbindung, osteokonduktiv, gut zu modellieren, isothermes Aushärten, behält nach Aushärtung Volumen & Größe	niedrige Zugfestigkeit, spröde, Fragmentierung, hohe Infektionsrate, kosmetisches Ergebnis, nur für kleine Defekte geeignet
Titan-Mesh	nicht entzündlich, korrosionsbeständig, stabil, Formbarkeit, niedrige Infektionsrate, gute kosmetische Resultate	teuer, Artefakte, verformbar
Aluminiumoxid-Keramik	hart, inert, gute Biokompatibilität, niedrige Infektionsrate, gute kosmetische Resultate	teuer, zerbrechlich
PEEK-Implantat	strahlendurchlässig, inert, stabil, elastisch, keine Artefakte, leichte Handhabung, nicht wärme-/kälteleitend, hohe Hitzetoleranz	sehr teuer, 3D-Planung & Bildgebung notwendig, keine Osteointegration, Infektionsrate

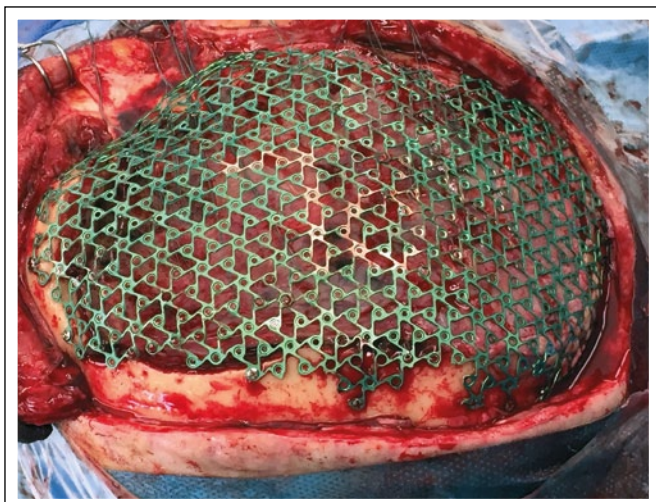


Abbildung 4: Intraoperatives Bild eines implantierten Titan-Mesh rechts fronto-parieto-temporal, mit Mikroschrauben fixiert. Abbildung vom Autor.

teil wird in zwei sterilen Kunststoffbeuteln verpackt und in einem dritten Beutel schockgefroren. Die Lagerung erfolgt bei -80°C für maximal ein Jahr (365 Tage) [30].

Polymethylmethacrylat (PMMA)

Polymethylmethacrylat wurde erstmals 1940 von C. Zander in Deutschland implantiert und fand weite Verbreitung während des Zweiten Weltkriegs (1939–1945). Es ist ein leichter Werkstoff, der billig und gut formbar ist. Es ist strahlendurchlässig, stabil, inert und nicht thermokonduktiv. Weiters ist PMMA mit einem antibiotischen Gentamicinzusatz versehen und enthält Zirkoniumdioxid als Röntgenkontrastmittel.

Der Nachteil von PMMA ist die Sprödigkeit und damit die Brüchigkeit und die Anfälligkeit für Frakturen. PMMA kann Entzündungsreaktionen verursachen und härtet unter Hitzeentwicklung aus, welche zum Zeitpunkt der höchsten Wärmeentwicklung gewebschädigend ist.

Trotz der guten Formbarkeit kann es schwierig sein, ein gutes kosmetisches Ergebnis zu erreichen. Um die Frakturanfälligkeit zu reduzieren, wurde PMMA einige Zeit nach seiner Einführung als Kranioplastiematerial in Verbindung mit Stahl- und Titan-Mesh angewandt [3, 18]. Ebenso ist die Verwendung in Kombination mit autologem Eigenknochen möglich (Abb. 3).

Hydroxylapatit

Dieser Werkstoff wird seit 1970 verwendet und zeichnet sich durch seine hohe Biokompatibilität neben osteokonduktiven und osteoinduktiven Eigenschaften aus. Hydroxylapatit ist leicht formbar, formbeständig und härtet ohne Hitzeentwicklung aus. Nachteilig sind seine geringe Zugfestigkeit, seine Brüchigkeit mit häufiger Fragmentierung und eine hohe Infektionsrate [31].

Aufgrund seiner primär weichen Konsistenz sind große Kranioplastien nur schwierig zu modellieren. Zur Defektdeckung von großen Kraniektomien kann man es daher in Kombination mit einem Titan-Mesh anwenden. Dies hilft, ein individuell gutes kosmetisches Ergebnis zu erreichen und begünstigt die Osteointegration des Titan-Meshes.



Abbildung 5: PEEK-Implantat links fronto-parieto-temporal in situ, mit Titan-Mikroplatten fixiert und liegenden Durahochnähten. Abbildung vom Autor.

Titan-Mesh (Abb. 4)

Titan wird seit 1965 alleine oder in Verbindung mit PMMA eingesetzt. Es ist korrosionsbeständig, stabil, biokompatibel und weist nach Kranioplastien eine geringe Infektionsrate auf (2,6 % nach Matsuno et al. [32]). Das kosmetische Ergebnis ist meist zufriedenstellend und es sind keine allergischen Reaktionen auf das Implantat zu erwarten.

Titan-Mesh ist allerdings teuer, verursacht Artefakte in der Bildgebung und ist verformbar.

Aluminiumoxid-Keramik

Diese ist inert, sehr hart und weist eine geringe postoperative Infektionsrate auf (5,9 %) [31]. Das kosmetische Ergebnis ist gut, da das Implantat computerassistent nach einem 3D-Datensatz hergestellt wird und daher eine hohe Passgenauigkeit aufweist. Die Anfertigung des Implantats ist allerdings teuer und aufwendig (CAD).

Polyetheretherketon (PEEK)

Polyetheretherketon ist ein halbkristallines Polymer. Es ist strahlendurchlässig und verursacht keine Artefaktbildung in der Bildgebung, es ist inert, stabil und elastisch, ähnelt darin dem kortikalen Knochen, lässt sich intraoperativ leicht handhaben und ist nicht thermokonduktiv. Es ist mittels Dampf oder Gammastrahlung sterilisierbar.

Die Passform ist ausgezeichnet und das kosmetische Ergebnis ist durch die aufwendige Planung und Anfertigung des Implantats mittels 3D-CT und CAD (computer assisted design) als Patienten-spezifisches Implantat (PSI) sehr gut – vergleichbar der oben erwähnten Aluminiumoxid-Keramik (Abb. 5).

Demgegenüber stehen hohe Fertigungskosten, eine gewisse Infektionsrate, sowie eine fehlende Osteointegration.

■ Eigene Daten

Wir führten eine retrospektive Datenanalyse an der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums St. Pölten über einen Zeitraum von zehn Jahren durch (1/2005 bis 12/2014). In dieser Zeit wurde bei 439 Patienten eine dekom-

Tabelle 2: Darstellung der Komplikationsrate primärer und sekundärer Kalottenrekonstruktionen, durchgeführt im Universitätsklinikum St. Pölten von 01.01.2005 bis 31.12.2014. Das mittlere Follow-up beträgt 2,9 Jahre (69 Tage bis 10,6 Jahre), das mittlere Alter 57 Jahre (18 bis 93 Jahre).

	Eigenknochen	Palakos	PEEK	MESH	PMMA-CAD	Norian
Primäre Rekonstruktion (n = 233)	93 % (217)	5 % (11)	2 % (4)	–	–	0,4 % (1)
Sekundäre Rekonstruktion (n = 31)	–	58 % (18)	26 % (8)	10 % (3)	6 % (2)	–
Komplikationen gesamt	28 % (61)	21 % (10/47)				
– Implantatbezogen						
Resorption	13 % (31)	–	–	–	–	–
Infektion	4 % (8)	20 % (2)	10 % (1)	–	20 % (2)	–
Lockerung	0,5 % (1)	20 % (2)	–	–	–	–
– Eingriffsbezogen						
Epiduralhämatom	4 % (9)	–	20 % (2)	–	–	–
Wundinfektion	2 % (4)	–	–	–	–	–
Sonstige	4 % (8)	10 % (1)	–	–	–	–

pressive Kraniektomie durchgeführt. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen betrug ca. 3:2, das durchschnittliche Alter betrug 57 Jahre (18–93 Jahre).

Von diesen 439 Patienten wurde bei 206 Patienten in der Folge eine Kalottenrekonstruktion durchgeführt. Bei 27 Patienten erfolgte die Kalottenrekonstruktion im Universitätsklinikum St. Pölten, nachdem die Entlastungskraniektomie in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführt wurde. Im gesamten wurden daher 233 Kalottenrekonstruktionen durchgeführt. Im Durchschnitt erfolgten die Kranioplastien nach 3,5 Monaten.

Unser primär verwendetes Implantat zur Defektdeckung stellte in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle der autologe kryokonservierte Eigenknochen dar (93 %, 217/233). 4,7 % (11 Patienten) erhielten primär ein Implantat aus PMMA, 1,7 % (4 Patienten) aus PEEK und 0,4 % (1 Patient) aus Hydroxylapatit. Das mittlere Follow-up betrug 2,9 Jahre (69d bis 10,6a).

Als Komplikation definierten wir Knochenresorption, Infektion, Implantatlockerung, Wundheilungsstörung, Epiduralhämatom und sonstige Komplikationen (Ventrikulitis, Hygrom, Liquorfistel). Die gesamte Komplikationsrate nach Eigenknochenreimplantation betrug 28 % (61/217) im Vergleich zu 12,5 % (2/16) bei der Verwendung einer Alloplastik. Alle Verfahren zusammengenommen, sahen wir bei 27 % eine Komplikation. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum war 2,9 Jahre (2 Monate bis 10,6 Jahre).

Nach Reimplantation des Eigenknochens ergab sich in 217 Fällen eine Resorptionsrate von 13 %, eine Infektionsrate von 3,7 % und Lockerungen in 0,5 % der Fälle. Alle 9 infizierten Knochendeckel wurden im Mittel nach 149,8 Tagen (9–421 Tage) entfernt. Epiduralhämatome fanden wir in 4,1 %. Von diesen 61 Patienten mit Komplikationen musste in 33 Fällen der eingesetzte Knochen nach Reimplantation neuerlich entfernt werden. Bei diesen 33 Patienten war eine Infektion in 24,4 % (8 Patienten) und eine Knochendeckelresorption in 60,6 % (20 Patienten) die Ursache. Im Rahmen einer Rekonstruktion mit primärer Alloplastik (16 Patienten) betrug die Infektionsrate 6,3 %.

Von den 33 Patienten, welche nach Kranioplastie einen Verlust des Eigenknochendeckels erlitten, erhielten 31 ein sekundäres Implantat. Dieses war in 58 % aus PMMA (18 Patienten), in 26 % aus PEEK (8), in 10 % ein Titan-Mesh (3) und in 6 % ein PMMA-CAD PSI (2).

Titan-Mesh wurde an unserer Abteilung in o.g. Zeitraum nicht zur primären Defektdeckung eingesetzt, sondern nur im Revisionsfall.

47 Patienten erhielten eine Alloplastik, die Komplikationsrate lag bei 22,2 % (10 Patienten). In 17,7 % (bei 8 Patienten) mussten wir das Allograft erneut aufgrund konservativ nicht behandelbarer Komplikationen entfernen. Bei diesen Patienten haben wir im Beobachtungszeitraum keinen weiteren Versuch zur Kalottenrekonstruktion unternommen. Insgesamt machte die Knochendeckelresorption 48,5 % aller Komplikationen aus.

Die Komplikationen sind in Tabelle 2 dargestellt, aufgeteilt in implantatbezogene- und eingriffsbezogene Komplikationen.

Bezogen auf das Alter gab es eine Häufung in der Altersgruppe der 50–59- und der 60–69-Jährigen (jeweils 19 bzw. 13 Patienten). Hier sahen wir v.a. die Knochenresorptionen in 47 % bzw. 69 % und Infektionen in 16 % bzw. 8 %. Die Anzahl an Patienten mit Knochenresorption war aber unabhängig vom Zeitpunkt der Kranioplastie in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Sie betraf 16 Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach der Kraniektomie die Defektdeckung erhielten, und 15 Patienten, die später als nach 3 Monaten operiert wurden.

44,4 % all unserer behandelten Patienten erreichten ein günstiges Outcome, definiert als ein GOS $\geq$ 4.

■ Diskussion

In der Literatur wird der Zeitpunkt der Kranioplastie in Bezug zur postoperativen Komplikationsrate und dem Outcome ausgiebig beleuchtet. Eine frühzeitige Kranioplastie wird in den meisten Publikationen als Intervall von 0 bis 3 Monaten zwischen Kraniektomie und Defektdeckung bezeichnet. Der opti-

male Zeitpunkt der Kalottenrekonstruktion ist abhängig vom Patientenzustand, dem lokalen Wundstatus, einer eventuell vorliegenden Hirnschwellung sowie dem Auftreten von Komplikationen nach der primären Kraniektomie [33].

Während in den späten 1970er-Jahren die Kalottenrekonstruktion oft erst nach sechs oder mehr Monaten durchgeführt wurde und auch Daten publiziert wurden, die ein schlechteres Ergebnis bei Deckung innerhalb der ersten 6 Monate zeigten [34], zeigt sich seit der Jahrtausendwende ein Trend dahin, die Kalottenrekonstruktion frühzeitig durchzuführen [35]. Gründe für eine spätere Kalottenrekonstruktion liegen in der vollständig abgeheilten Wunde, in der dadurch (scheinbar) geringeren Wundinfektion, sowie in der Ausbildung einer guten Narbenplatte als Präparationsschicht zwischen Hautlappen und Dura mater. Chun stellte allerdings fest, dass sich bereits innerhalb eines Monats nach Kraniektomie eine gut identifizierbare Dissektionsschicht gebildet hat und somit die Präparation sicher möglich war. In seinem Patientenkollektiv traten keine Komplikationen wie Infektion, postoperative Hygrombildung oder intraoperative Hirnparenchymverletzungen auf [36].

Beauchamp [37] zeigte 2010 keinen Unterschied in der Komplikationsrate bei Patienten, die frühzeitig (sobald die Hirnschwellung zurückgegangen war) oder nach 3–6 Monaten operiert wurden. Durch eine frühzeitige Operation können weiters die Gesamtkosten der Therapie gesenkt werden.

Auch Oh et al. publizierten 2016 Daten von 131 Patienten, wobei die frühe Kranioplastie innerhalb von 90 Tagen zu keiner höheren Infektionsrate geführt hatte. Es bestand aber ein Zusammenhang zwischen dem verwendeten Implantatmaterial, den vor der Kranioplastie erforderlichen Operationen wie Shuntanlage und einer erhöhten Infektrate. Nichtmetallische Allografts (PMMA, Hydroxylapatit) waren in ihrer retrospektiven Datenanalyse ein Risikofaktor für eine Infektion ebenso wie – interessanterweise – jüngeres Patientenalter [38].

Die Überlegung, so früh wie möglich die Kalottenrekonstruktion durchzuführen, betrifft auch die Inzidenz des sich öfters erst im Verlauf entwickelnden Hydrozephalus. Im speziellen dürfte die Dysbalance der Liquorproduktion und -resorption beim posttraumatischen Hydrozephalus durch eine frühere Kalottenrekonstruktion positiv beeinflusst werden. Demgegenüber steht jedoch eine rezente Übersichtsarbeit von Xu an 1209 Patienten. Die Patienten der frühen OP-Gruppe hatten keine höheren Raten an Komplikationen, Infektionen, intrakraniellen Hämatomen oder Hygromen. Die OP-Zeit war kürzer im Vergleich zur späteren Kranioplastiegruppe, allerdings war die Rate an Liquorzirkulationsstörungen signifikant höher. Hier wurde als Vorteil der frühen OP lediglich die kürzere OP-Dauer und damit der eventuell kürzere KH-Aufenthalt herausgearbeitet, während die Komplikationsrate nicht geringer war. Die Anzahl an Patienten mit Hydrozephalus war signifikant höher [39].

Eine rezente Metaanalyse von Malcolm zeigte, dass bei vergleichbaren klinischen und demographischen Daten das Outcome in der Gruppe, die innerhalb der ersten 90 Tage die Kranioplastie erhielt, besser war als bei später durchgeführter Kranioplastie [35]. Unabhängig vom Zeitpunkt der Kranioplastie

besserten sich in beiden Gruppen die kognitiven Fähigkeiten. Dieser Effekt war in der ersten postoperativen Phase am ausgeprägtesten und flachte mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur OP ab [40].

Die Rate an Knochendefektdeckungen am Schädel hat durch die steigende Zahl an dekompressiven Entlastungskraniektomien infolge SHT, ICB, SAB oder malignem Insult zugenommen. Nicht nur der Schutz des Gehirns vor mechanischen Einflüssen im Sinne der Verletzungsprophylaxe und die Kosmetik sind hierbei Faktoren für die Entscheidung zur Kranioplastie. Verschiedene Autoren haben den positiven Effekt der Prozedur in Hinsicht auf ein besseres klinisch neurologisches Outcome nachgewiesen. Durch die Normalisierung des zerebralen Blutflusses, Verbesserung der kollateralen Perfusion, Reduktion des Gewebeödems und Optimierung von Oxygenierung und Glukosemetabolismus zeigte sich ein besseres Outcome nach der Kranioplastie. Der mediane Blutfluss war 6 Wochen nach Kranioplastie ipsi- wie kontralateral signifikant höher [23].

Ca. 50 % der Patienten entwickeln nach Kraniektomie das „Syndrome of the Trephined“. Dieses ist charakterisiert durch persistierende Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, kognitive Einbußen, Reizbarkeit, epileptische Anfälle und psychiatrische Symptome. Fallweise bestehen auch kontralaterale motorische Ausfälle. Ursächlich für die Entwicklung desselben wird eine Störung der Liquorzirkulation und kortikalen Perfusion angenommen. Diese entwickelt sich durch das Einsinken des Haut- und Galealappens infolge des atmosphärischen Drucks und Kompression des Subarachnoidalraumes [25]. Diese Symptome waren nach frühzeitiger Kranioplastie in bis zu 88 % der symptomatischen Patienten reversibel bzw. deutlich in ihrer Ausprägung verringert [26]. Durch die Kranioplastie können somit auch der psychologische Status und die neurokognitiven Funktionen verbessert werden [40].

Die auftretenden Komplikationen lassen sich in erkrankungsspezifische und eingriffsspezifische Komplikationen unterscheiden. So ist zum Beispiel die Rate an Hydrozephalus nach Kraniektomie wegen SAB und sekundärer Kranioplastie erhöht. Krause-Titz et al. berichteten in ihrer retrospektiven Datenanalyse über knapp 250 Patienten von einer Komplikationsrate von 18,5 %. Hier inbegriffen waren Wundinfektionen, Epiduralhämatome, Hydrozephalus und epileptische Anfälle. Ein shuntpflichtiger Hydrozephalus und eine vorliegende Epilepsie waren prognostische Faktoren für ein schlechteres Outcome (GOS 2 und 3), wobei die Autoren nicht differenzieren konnten, ob der Hydrozephalus und die Epilepsie durch die Kranioplastie bedingt waren oder eine Folge der initialen Diagnose (SAB) oder Operation (dekompressive Kraniektomie) waren. Der Zeitpunkt der Kranioplastie spielte in ihrer retrospektiv angelegten Studie, in der in 58,1 % der in der Bauchdecke gelagerte Eigenknochen reimplantiert und in 22,6 % ein PMMA-Allograft verwendet wurde, keine Rolle [41]. Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen, obwohl in unserem Patientenkollektiv der Prozentsatz an autologem Knochen deutlich höher war.

Chang berichtete über eine Komplikationsrate von 16,4 %. In dieser Arbeit zeigte sich eine Altersabhängigkeit und eine Ab-

hängigkeit vom Zeitpunkt der Kranioplastie. Patienten zwischen 0 und 39 Jahren hatten in 8 % der Fälle Komplikationen, während es in der Gruppe der 40–59-Jährigen 20 % und in der Gruppe der über 60-Jährigen 26 % waren [26]. Auch diese Beobachtung konnten wir in unserer retrospektiven Datenanalyse machen. Die Komplikationsrate war bei frühzeitiger Kranioplastie gering (9 % innerhalb der ersten 3 Monate) und steigerte sich auf 26 % nach einem Intervall von mehr als 6 Monaten.

Huang et al. führten weiters die Infektion des reimplantierten Eigenknochens, der bei -75 °C gelagert wurde, in 3,3 % ihrer 153 Patienten auf eine lange OP-Dauer und eine insuffiziente subgaleale Drainage zurück. Die Kranioplastien wurden allerdings sehr frühzeitig, innerhalb von 14 Tagen nach initialer Kraniektomie, durchgeführt [42].

■ Praxisrelevanz

Die Zahl der dekompressiven Kraniektomien hat in den letzten Jahrzehnten durch eine erweiterte Indikationsstellung deutlich zugenommen. Daraus resultiert eine steigende Anzahl von Patienten mit Kalottendefekten.

Für den optimalen Zeitpunkt der Rekonstruktion liegen keine hinreichenden Evidenzen vor.

Die Wahl des Implantates wird derzeit weitgehend individuell entschieden.

Am häufigsten wird die autologe Knochenreimplantation durchgeführt.

Die zunehmende Anzahl an Publikation über Kranioplastien spiegelt die Bedeutung des Themas wieder.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Sanan A, Haines St. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery* 1997; 40: 588–603.
- Daland J. Depressed fracture and trephining of the skull by the Incas of Peru. *Ann Med Hist* 1935; 7: 550–8.
- MacCurdy GC. Human skeletal remains from the highlands of Peru. *Am J Phys Anthropol* 1923; 6: 217–67.
- Cushing H. Surgery of the head. In: Keen WW (ed). *Surgery, Its principles and practice*. WB Saunders, Philadelphia, 1908, Vol 3, pp 17–276.
- Courville CB. Cranioplasty in prehistoric times. *Bull Los Angel Neuro Soc* 1959; 24: 1–8.
- Aciduman A, Belen D. The earliest document regarding the history of cranioplasty from the ottoman era. *Surg Neurol* 2007; 68: 349–53.

- Haeseker B. Mr. Job van Meekeren (1611–1666) and surgery of the head. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 539–46.
- Woolf JI, Walker AE. Cranioplasty: collective review. *Int Abstr Surg* 1945; 81: 1–23.
- Dobrotowski W. Die Rippen als Material zur Knochenautoplastik. *Zentralbl Chir* 1911; 32: 1081–3.
- Calikoglu C, Akgül MH, Akgül O, Karatas A. Effects of decompressive craniectomy, hypertonic saline solution and mannitol on an experimental model of cerebral ischemia. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2015; 21: 425–31.
- Bell RS, Ecker RD, Severson MA III, Wanebo JE, et al. The evolution of the treatment of traumatic cerebrovascular injury during wartime. A review. *Neurosurg Focus* 2010; 28: E5.
- Monroe AR. The operation of cartilage-cranioplasty. *Can Med Assoc* 1924; 14: 47–9.

- Cushing H. Notes on penetrating wounds of the brain. *Br Med J* 1918; 1: 221–6.
- United States Surgeon General's Office: Medical and Surgical History of the War of the Rebellion (1861–1865). US Government Printing Office, Washington, DC, Vol 1, 1883.
- Webster JE, Schneider RC, Lofstrom JE. Observations on early type of brain abscess following penetrating wounds of the brain. *J Neurosurg* 1946; 3: 7–14.
- Fulcher OH. Tantalum as a metallic implant to repair cranial defects. *JAMA* 1943; 121: 931–3.
- Reeves DL. Cranioplasty. Charles C Thomas, Springfield, IL, 1950.
- Alberstone CD, Benzel EC (eds) *Calvarial and dural reconstruction*. American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, IL, 1998, pp 35–46.
- Hauptli J, Segantini P. New tissue preservation method for bone flaps following decompressive craniotomy. *Helv Chir Acta* 1980; 47: 121–4.
- Hanasono MM, Goel N, DeMonte F. Calvarial reconstruction with polyetheretherketone implants. *Ann Plast Surg* 2009; 62: 653–5.
- Hacke W, Schwab S, Horn M et al. „Malignant“ middle cerebral artery infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53: 309–15.
- Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A. Decompressive hemicraniectomy after aneurysmal subarachnoidal hemorrhage. *World Neurosurg* 2010; 74: 465–71.
- Mah JK, Kass RA. The impact of cranioplasty on cerebral blood flow and its correlation with clinical outcome in patients underwent decompressive craniectomy. *Asian J Neurosurg* 2016; 11: 15–21.
- Sarov M, Guichard JP, Vahedi K et al. Sinking flap syndrome and paradoxical herniation after hemicraniectomy for malignant hemispheric infarction. *Stroke* 2010; 41: 560–2.
- Yang XF, Wen L, Shen F, Li G, et al. Surgical complications secondary to decompressive craniectomy in patients with a head injury: a series of 108 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150: 1241–7.
- Chang V, Hartzfeld P, Langlois M, Mahmood A, Seyfried D. Outcomes of cranial repair after craniectomy. *J Neurosurg* 2010; 112: 1120–4.
- Aydin S, Kucukyuruk M, Abuzayed B, Aydin S, Sanus GZ. Cranioplasty: A review of materials and techniques. *J Neurosci Rural Pract* 2011; 2: 162–7.

- Eppley BL. Alloplastic cranioplasty. *Oper Tech Plast Reconstr Surg* 2003; 9: 16–22.
- Shah AM, Jung H, Skirboll S. Materials used in cranioplasty: a history and analysis. *Neurosurg Focus* 2014; 36: E19.
- QM-Handbuch Lagerung von Schädelkalotten, Landesklinik St. Pölten, Geltungsbereich Neurochirurgie OP am LK St.Pölten, gültig ab 7/2012.
- Costantino PD, Chaplin JM, Wolpoe ME, et al. Application of fast-setting hydroxyapatite cement: cranioplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 409–12.
- Matsuno A, Tanaka H, Iwamuro H, Takanashi S, et al. Analysis of the factors influencing bone graft infection after delayed cranioplasty. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 535–40.
- Yadla S, Campbell PG, Chitale R, Maltenfort MG, et al. Effect of early surgery, material and method of flap preservation on cranioplasty infections: a systematic review. *Neurosurgery* 2011; 68: 1124–9.
- Rish BL, Dillon JD, Meirrowsky AM, Cave-ness WF, et al. Cranioplasty: a review of 1030 cases of penetrating head injury. *Neurosurgery* 1979; 4: 381–5.
- Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, Chokshi F, et al. Early cranioplasty is associated with greater neurological improvement: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery* 2017; doi: 10.1093/neuros/nyx182.
- Chun HJ, Yi HJ. Efficacy and safety of early cranioplasty at least within 1 month. *J Craniofac Surg* 2011; 22: 203–7.
- Beauchamp KM, Kashuk J, Moore EE, Bolles G, et al. Cranioplasty after postinjury decompressive craniectomy: is timing of the essence? *J Trauma* 2010; 69: 270–4.
- Oh JS, Lee KS, Shim JJ, Yoon SM, et al. Which one is better to reduce the infection rate, early or late cranioplasty? *J Korean Neurosurg Soc* 2016; 59: 492–7.
- Xu H, Niu C, Fu X, Ding W, et al. Early cranioplasty vs late cranioplasty for the treatment of cranial defect: a systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 136: 33–40.
- Corallo F, DeCola MC, LoBuono V, Marra A, et al. Early vs late cranioplasty: what is better? *Int J Neurosci* 2017; 127: 688–93.
- Krause-Titz UR, Warneke N, Freitag-Wolf S, Barth H, Mehdorn HM. Factors influencing the outcome (GOS) in reconstructive cranioplasty. *Neurosurg Rev* 2016; 39: 133–9.
- Huang YH, Lee TC, Yang KY, Liao CC. Is timing of cranioplasty following posttraumatic craniectomy related to neurological outcome? *Int J Surg* 2013; 11: 886–90.

Dr. med. Elisabeth Strasser

2004–2010 Studium an der Medizinischen Universität Wien, Auslandsstudium an der Université de Rennes, Frankreich. Seit 2012 Facharzt Ausbildung an der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums St. Pölten.



Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern²

**SIGNIFIKANTE
REDUKTION**

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

**SIGNIFIKANTE
REDUKTION**

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

ELIQUIS®
Apixaban

NUR ELIQUIS® VERBINDET BEIDES

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



Bristol-Myers Squibb



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

* Warfarin

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

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.
Fachkurzinformation siehe S. 169

Kurzfassung: Da die Wirkstärke der in Österreich zugelassenen Antidepressiva vergleichbar ist, sollte die Auswahl eines geeigneten Präparates nach Vorerfahrungen der Patienten, möglichen sonstigen Wirkungen und Nebeneffekten, Kontraindikationen, pharmakokinetischen Aspekten (insbesondere in Bezug auf das Cytochrom-P/450-System der Leber), aber auch nach einigen anderen Gesichtspunkten getroffen werden. Neben der Erörterung historischer und grundsätzlicher Aspekte der Depressionstherapie werden die empfohlenen Dosierungen der gängigen Antidepressiva gemäß der Fachinformation nach Substanzklassen geordnet dargestellt.

Auch soll dieser Artikel einen Überblick über weitere Wirkungen der Antidepressiva geben, die man sich gegebenenfalls zunutze machen kann, oder die man unter Umständen vermeiden möchte. Dazu gehören analgetische Effekte, Sedierung und Gewichtszunahme, Thrombozyten-Aggregationshemmung, Libidominderung und sexuelle Funktionsstörungen, gastrointestinale Wirkungen, wie auch Risiken im Hinblick auf eine mögliche Verlängerung der QTc-Zeit.

In einer Übersicht wird der Cytochrom-P/450-Metabolismus aller gängigen Antidepressiva,

insbesondere CYP 2D6, CYP 2C19 und CYP 3A4 dargestellt. Pharmakokinetische Interaktionen wie auch genetische Grundlagen der „Multi Drug Resistance“ werden diskutiert. Zuletzt wird auch auf spezielle Patientengruppen wie ältere, multimorbide Menschen, Patienten mit Krebserkrankungen, sowie Typ-2-Diabetiker eingegangen. Insbesondere bei letzteren Personengruppen sollten nebenwirkungs- und interaktionsarme Antidepressiva bevorzugt eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: Antidepressiva, Übersicht, CYP/450-Interaktionen, Permeability glycoprotein 1, Krebs, Diabetes

Abstract: Rational use of antidepressants. Since all antidepressants approved in Austria are equally effective, the optimal individual antidepressant therapy should be chosen according to patients' experience and preference, possible other effects and side effects, contraindications, pharmacokinetic aspects (especially with respect to the cytochrome P/450 system), and several other considerations. After discussing historical and basic aspects of depression therapy, infor-

mation on recommended doses of modern antidepressants by substance class is provided.

Also, this article gives an overview of further effects of antidepressants, which can either be advantageous, or disadvantageous. These effects include analgesia, sedation and weight gain, platelet aggregation inhibition, libido reduction and sexual dysfunction, gastrointestinal symptoms, as well as risks related to a possible prolongation of QTc time.

An overview of cytochrome P/450 metabolism of all common antidepressants, with particular regard of CYP 2D6, CYP 2C19 and CYP 3A4, is presented. Pharmacokinetic interactions as well as genetic underpinnings of „multi drug resistance“ are discussed. Finally, the needs of special patient groups such as elderly, multimorbid people, patients with cancer, as well as type 2 diabetics are discussed. Particularly in these patient groups, antidepressants with low interaction potential and low risk for side effects should be preferred. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2017; 18 (4): 144–51.**

Keywords: antidepressants, overview, CYP/450 interactions, permeability glycoproteine 1, cancer, diabetes

Lehrziel: Vermittlung der Grundlagen für den evidenzbasierten und patientenorientierten Einsatz von Antidepressiva (AD). Diskutiert werden die Vorzüge und Einschränkungen der in Österreich zur Behandlung der Depression zugelassenen Substanzen und Substanzgruppen.

■ Einleitung

Die Behandlung der Depression ist im Prinzip ein Jahrtausende altes Problem, obwohl die Konzepte, was Depression eigentlich ist und wodurch sie verursacht wird, im Laufe der Zeit wechselten. Mesopotamische Texte um 2000 v. Chr. sprechen von Besessenheit durch Dämonen und Behandlung durch Priester. Im 5. Jahrhundert v. Chr. formulierte *Hippokrates von Kos* eine „humorale Theorie der Depression“. Gegen diese Melancholie genannte Erkrankung, die er mit einem Überschuss an schwarzer Galle in Verbindung brachte, empfahl er Erbrechen und Aderlass.

In den letzten beiden Jahrhunderten bis 1958 stand man der „Melancholie“ recht hilflos gegenüber und versuchte, sie mit verschiedenen, teils einander widersprechenden Therapien zu behandeln. Sedierenden Therapien mit Barbituraten, Bromiden und Chloralhydrat standen Fiebertherapien mit Malaria-erregern, Insulinkomatherapien und verschiedene Krampfthe-

rapien gegenüber, von denen heute nur mehr die modifizierte Elektrokonvulsionstherapie (EKT) erfolgreich therapeutisch genutzt wird.

Ein Meilenstein der Depressionsbehandlung war die Definition der „Melancholie“ als Reaktion auf einen realen oder imaginierten Verlust durch Sigmund Freud im Jahr 1917 und die Entwicklung der Psychoanalyse und anderer psychotherapeutischer Verfahren. Im Jahr 1958 kamen dann mit dem trizyklischen Antidepressivum (TZA) Imipramin und dem irreversiblen Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmer Iproniazid die ersten „Antidepressiva“ (AD) auf den Markt. Zur Behandlung depressiver Störungen stehen heute zahlreiche moderne Antidepressiva (AD) mit unterschiedlichen Wirkprinzipien zur Verfügung.

Die ersten Reaktionen auf die damals neuen Behandlungsmöglichkeiten mit Imipramin und Iproniazid waren durchaus euphorisch. Für Iproniazid wurde immerhin über „Erfolgsraten“ von 73 % bei „endogenen Depressionen“ berichtet [1] und Imipramin galt als so wirksam, dass es lange Zeit als Referenzsubstanz für die Wirksamkeit neuerer AD in Studien herangezogen wurde. Iproniazid musste bald aufgrund schwerer Nebenwirkungen vom Markt genommen werden, während Imipramin noch heute in einigen Ländern (CH, D, nicht aber Ö) in Verwendung ist.

Eingelangt am 17.07.2017, angenommen nach Überarbeitung am 29.09.2017
Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, e-mail: nicole.praschak-rieder@meduniwien.ac.at

In den 1970er- und frühen 1980er-Jahren erweiterten sich die therapeutischen Möglichkeiten um weitere tri- und tetrazyklische AD (Amitriptylin, Clomipramin, Maprotilin u.a.), die durch ihr günstigeres Nebenwirkungsprofil das Imipramin allmählich verdrängten. Eine völlig neue Qualität in die Pharmakotherapie der Depression brachte 1988 der erste Vertreter der selektiven Serotonin-Aufnahmehemmer (SSRI), das Fluoxetin. Wenn auch die antidepressive Wirkung nicht so ausgeprägt ist wie bei Imipramin, löste es doch aufgrund seiner deutlich besseren Verträglichkeit vor allem in den USA einen regelrechten „Hype“ aus. Weitere SSRI (Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram, Paroxetin, Escitalopram) folgten und zählen bis dato zu den meistverschriebenen AD, auch wenn man heute deren Nutzen/Risiko-Verhältnis etwas kritischer betrachtet.

Die pharmakologische Forschung war danach bemüht, die relative Nebenwirkungsarmut der SSRI mit der Wirkstärke der TZA zu kombinieren. Es folgten Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), wie 1998 Milnacipran, später Venlafaxin und Duloxetin, welche, ähnlich wie die TZA, die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen, aber nicht deren unerwünschte Affinitäten zu verschiedenen anderen Rezeptoren aufweisen [2]. Weitere Antidepressiva mit unterschiedlichen, aber ebenso klar definierten Wirkmechanismen folgten: 1998 der Serotonin-5HT₂-Antagonist und Wiederaufnahmehemmer (SARI) Trazodon, 1999 der Glutamat-Modulator Tianeptin, 2002 das Noradrenalin- und Serotonin-spezifische AD (NaSSA) Mirtazapin, 2007 der Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) Bupropion, 2009 der Melatoninrezeptor-Agonist Agomelatin und zuletzt 2013 der 5HT-Modulator und -Wiederaufnahmehemmer Vortioxetin.

Heute besteht die Aufgabe des behandelnden Arztes darin, unter der Vielzahl an unterschiedlichen AD dasjenige auszuwählen, welches für den jeweiligen Patienten die bestmögliche Linderung seiner Beschwerden bei der geringstmöglichen Belastung mit Nebenwirkungen erwarten lässt.

■ Grundsätzliches zur Therapie mit Antidepressiva

Der häufigste Fehler bei der Therapie mit AD kann mit den Worten „zu kurz und zu wenig“ umrissen werden. Obwohl der Wirkungseintritt von AD üblicherweise mit ein bis zwei Wochen angegeben wird, kann es doch oft mehrere Wochen dauern, bis sie ihre volle Wirkung entfalten können. Genauso wichtig wie der Zeitfaktor ist es aber auch, die pharmakologischen Möglichkeiten, die ein AD bietet, voll zu nutzen. In der

Tabelle 1: Dosisbereiche der gängigen AD gemäß Fachinformation

Substanz	Handelsname	Startdosis (mg)	Therapeutischer Bereich (mg)	Standarddosis (mg)
Trizyklische Antidepressiva				
Amitriptylin	Saroten®	25	75–250	150
Clomiparin	Anafril®	25	75–250	150
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)				
Citalopram	Saroten®, Generika	20	20–40	20
Escitalopram	Cipralex®, Generika	10	10–20	10
Fluoxetin	Fluctine®, Generika	20	20–80	20
Fluvoxamin	Floxyfral®	50	50–300	50
Paroxetin	Seroxat®, Generika	20	20–50	20
Sertralin	Tresleen®, Gladem®, Generika	50	50–200	50
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)				
Duloxetin	Cymbalta®, Generika	60	60–120	60
Milnacipran	Ixel®	25	100–200	100
Venlafaxin	Efectin®, Generika	75	75–375	150
Andere Antidepressiva				
Agomelatin	Valdoxan®	25	25–50	25
Bupropion	Wellbutrin®	150	150–300	150
Mianserin	Tolvon®	30	30–90	60
Mirtazapin	Remeron®, Generika	30	15–45	30
Moclobemid	Aurorix®	300	300–600	300
Reboxetin	Edronax®	4	8–12	8
Tianeptin	Stablon®	37,5	25–37,5	37,5
Trazodon	Trittico®	50	75–600	200
Vortioxetin	Brintellix®	10	5–20	10
Phytopharmaka				
Johanniskraut	Jarsin® u.a.	Gemäß jeweiliger FI	Gemäß jeweiliger FI	Gemäß jeweiliger FI

Praxis bedeutet das – entsprechende Verträglichkeit vorausgesetzt – eine antidepressive Monotherapie bis zur Höchstdosis anzustreben und erst dann über einen Wechsel oder eine Kombination nachzudenken, wenn mit dieser Maßnahme der gewünschte Erfolg nicht erreicht wird. Einen Überblick über die Dosisbereiche der gängigen AD bietet Tabelle 1.

Es ist auch wichtig zu bedenken, dass viele Therapien von den Patienten vorzeitig abgebrochen werden. Leider sind die ersten Wirkungen, die der Patient wahrnimmt, oft die unerwünschten, welche unter Umständen bereits nach der ersten Einnahme auftreten können. Kommen dann noch Fehlannahmen über die Wirkungsweise, wie „macht abhängig“ oder „verändert die Persönlichkeit“, dazu, wird das verordnete AD rasch abgesetzt, manchmal ohne den Arzt zu informieren. Daher sind ausführliche, vertrauensvolle ärztliche Gespräche über die Wirkungsweise von AD und mögliche Nebenwirkungen des verordneten Präparates vor Beginn der Therapie von entscheidender Bedeutung. Wichtig ist es, den Patienten darüber aufzuklären, bei welchen Nebenwirkungen unbedingt eine Rücksprache mit dem Arzt erforderlich ist (z. B. Miktionsbeschwerden oder Blutdruckkrisen) und bei welchen eine Besserung zu erwarten ist (z. B. gastrointestinale Beschwerden). Aus diesen Überlegungen ergibt sich der in Abbildung 1 skizzierte Algorithmus zum Einsatz von AD nach den WFSBP-

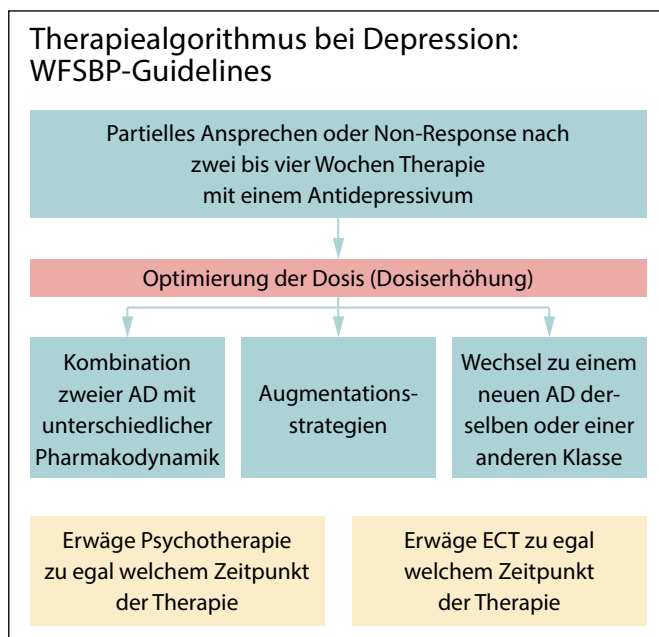


Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Depression (Reprint from [3], by permission of Taylor & Francis, www.tandfonline.com)

Guidelines [3]. Bei ausbleibendem oder nur partiellem Ansprechen sollten jedenfalls die entsprechenden Antidepressivaspiegel bestimmt werden.

Die Dauer der Therapie bei einer ersten depressiven Episode sollte etwa sechs Monate ab dem Zeitpunkt der Remission betragen, danach kann langsam ausgeschlichen werden. Hat jemand bereits mehrere depressive Episoden, möglicherweise mit unzureichendem Ansprechen auf gängige Antidepressiva, hinter sich, besteht die Indikation für eine Erhaltungstherapie. Bei entsprechender Häufigkeit der Phasen und Schwere der Symptomatik sollte eine Erhaltungstherapie durchaus auch lebenslang durchgeführt werden.

■ Auswahlkriterien für ein Antidepressivum

Wie Studien zeigen, ist die klinische Wirksamkeit der in Österreich zugelassenen AD durchaus vergleichbar (mit Ausnahme der Johanniskrautpräparate, welche nur zur Behandlung leichter bis mittelschwerer depressiver Phasen zugelassen sind). Liegen bereits Vorerfahrungen des Patienten mit der Einnahme von AD vor, sollten diese in die Überlegungen zur Auswahl der Medikation mit einfließen.

Die wichtigsten sonstigen Wirkungen, die man bewusst nutzen oder meiden sollte, sind:

- Schmerzdämpfende Wirkung (dual wirkende Substanzen, TZA, SNRI)
- Sedierende & appetitanregende Wirkung (Histamin H1-antagonistisch wirkende AD)
- Thrombozytenaggregationshemmung (SSRI)
- Einfluss auf Libido und Sexualität (SSRI)

Folgende Punkte müssen bei der Auswahl berücksichtigt werden:

- Kontraindikationen laut Fachinformation
- Schwangerschaft & Stillperiode (laut FI)

- Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion (laut FI)
- Long-QT-Syndrom (laut FI)
- Pharmakokinetische Interaktionen (v.a. CYP450 und P-gp)
- Anticholinerge Wirkung

Bei den sonstigen Wirkungen können einige von der Substanzklasse abgeleitet werden, für andere gelten keine allgemeinen Regeln, es muss in jedem Fall die Fachinformation konsultiert werden.

Schmerzlindernde Wirkung

Eine schmerzlindernde Wirkung ist von allen Substanzen zu erwarten, die die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen, wie TZA und SNRI. Dahinter steht die Stärkung der Gate-Control-Funktion im Rückenmark und eine Aktivierung schmerzdämpfender Zentren im ZNS. Vorteilhaft ist diese Eigenschaft bei Depressionen mit Schmerzbeteiligung oder bei Patienten, die komorbid auch an schmerzhaften Erkrankungen leiden (etwa im Rahmen von Krebs-Erkrankungen oder Fibromyalgie etc.). Die schmerzmindernde Wirkung der AD (z. B. bei Neuropathien) [6] ist dabei unabhängig vom Vorhandensein einer Depression.

Sedierung und Gewichtszunahme

Diese Wirkung geht, mit Ausnahme der sedierenden Wirkung von Agomelatin, von der antihistaminergen und eventuell Serotonin-2C-Rezeptor-antagonistischen Wirkung der angeführten Substanzen aus. Dabei ist zu bedenken, dass die aktivierende Wirkung der Antidepressiva durch die antihistaminerge nur überlagert, nicht aber vermindert wird. Bei der Nutzung der antihistaminergen Wirkung im stationären Bereich sollte man bedenken, dass die meisten Patienten nach ihrer Entlassung wieder berufstätig und Verkehrsteilnehmer sind, und dass eine sedierende Wirkung besonders in Interaktion mit Alkohol zu ernsthaften Konsequenzen führen kann. Daher sollte bei Patienten, bei denen besonders zu Beginn der Therapie eine sedierende Wirkung erwünscht ist, eher eine zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die Gewicht reduzieren wollen oder müssen, wie z. B. Typ-2-Diabetiker, sowie bei solchen mit einem Fatigue-Syndrom sollten AD mit antihistaminergem Wirkung eher nicht verwendet werden.

Thrombozyten-Aggregationshemmung

Serotonin ist nicht nur ein Neurotransmitter im Gehirn, es ist auch zur Thrombozytenaggregation unerlässlich. Bei Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme wird auch die Thrombozytenaggregation gehemmt, was bei Patienten, die Antikoagulantien (NSAR, Warfarin, Heparin etc.) erhalten, zu berücksichtigen ist. Von erfahrenen Therapeuten wird diese Wirkung manchmal bewusst genutzt, um Antikoagulantien „einzusparen“, ansonsten sollte man vor allem den Einsatz von SSRI bei Patienten mit Blutungsneigung gründlich überdenken oder zumindest den Gerinnungsstatus engmaschig kontrollieren.

Libidoverminderung und sexuelle Funktionsstörungen

Diese werden ebenfalls mit Serotonin, hier aber mit einer agonistischen Wirkung auf den 5HT₂-Rezeptor, in Verbindung gebracht. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass diese Nebenwirkungen am häufigsten bei den SSRI, bei ca. 60 % aller

Männer und Frauen, auftreten. Libidominderung bzw. erektile Dysfunktion werden oft nicht spontan berichtet, es ist aber bekannt, dass diese Nebenwirkungen zu vorzeitigen Therapieabbrüchen führen. Deshalb sollten Patientinnen und Patienten bei der ersten Kontrollvisite gezielt zu etwaigen Auswirkungen der Behandlung auf Sexualfunktionen befragt werden. Gegebenenfalls sollte ein Wechsel der Medikation (zum Beispiel auf den Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Wellbutrin) für die Fortführung der Behandlung erwogen werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Sind typisch für viele AD, vor allem SSRI. Diese für den Patienten mehr unangenehm als gefährlichen Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, selten auch abdominale Schmerzen, bilden sich in den meisten Fällen innerhalb weniger Tage komplett zurück. Dies sollte vor Beginn der Behandlung mit dem Patienten auch besprochen werden. Ein langsames Einschleichen dieser AD kann oft das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen verhindern.

QTc-verlängernde Wirkung

Zahlreiche Medikamente, darunter rund die Hälfte der AD, können die Repolarisation des Herzmuskels beeinflussen. Im EKG kommt das durch ein verlängertes QT-Intervall zum Ausdruck. Diese Arrhythmie kann sich in wiederholten Synkopen und Anfällen von Unwohlsein äußern, in seltenen Fällen können sie aber auch zu plötzlichem Herztod durch Torsade-de-pointes-Kammertachykardie (TdP-KT) führen. In der Praxis ist selten ein Medikament allein für die Entwicklung von Torsade-de-pointes verantwortlich, meist liegt dem Problem eine Kombination verschiedener, das QT-Intervall verlängernder Faktoren zu Grunde. Um das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte insbesondere bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z. B. Alter > 65 Jahre, vorbestehende Herzerkrankung, Bradykardie, weibliches Geschlecht, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) die Komedikation von Medikamenten mit repolarisationsverlängernder Wirkung (beispielsweise Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin oder Clarithromycin) vermieden werden.

Leber- und Niereninsuffizienz

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte in jedem Fall der Eliminationsweg bedacht und die Fachinformation konsultiert werden. Vor allem der Schluss, dass bei vorwiegend hepatischer Elimination lipophiler Substanzen die Nierenfunktion unerheblich ist, ist trügerisch. Die meisten Substanzen durchlaufen in der Leber über das Cytochrom-System eine Biotransformation (Glukuronidierung), um sie danach über die Nieren ausscheiden zu können. Ohne Einschränkung können überhaupt nur Fluoxetin, Sertralin und Moclobemid bei eingeschränkter Nierenfunktion und Milnacipran und Tianeptin bei eingeschränkter Leberfunktion verabreicht werden. Duloxetin, Agomelatin, Maprotilin und Mianserin sind bei schweren Lebererkrankungen kontraindiziert, Maprotilin darüber hinaus bei schweren Nierenerkrankungen.

Schwangerschaft und Stillperiode

Während der Schwangerschaft gilt für fast alle AD, ausgenommen Amitriptylin und Reboxetin, die kontraindiziert sind, eine Nutzen/Risiko-Abwägung. Die Einnahme von AD in der

Schwangerschaft erscheint dann indiziert, wenn sich die Depression der Mutter negativ auf sie und/oder das Kind auswirken kann. Eine schwere unbehandelte Depression stellt mit Sicherheit das größere Risiko für Mutter und Kind dar. Zahlreiche Studien belegen mittlerweile, dass SSRIs, insbesondere Sertralin, Citalopram und Fluoxetin, während der Schwangerschaft sicher und nicht teratogen sind. Bei Eintreten einer Schwangerschaft unter AD-Einnahme sollte man jedenfalls das weitere Vorgehen (Einnahme fortführen, Dosis reduzieren, Wechsel des AD, vorübergehend die Einnahme pausieren, nicht medikamentöse Behandlungsstrategien wie Psychotherapie, Lichttherapie usw.) mit dem Facharzt besprechen.

Während der Stillperiode wird von den Herstellern empfohlen, abzustillen, wenn eine AD-Therapie erforderlich ist. Die WHO Working Group on Drugs and Human Lactation stuft einige SSRI jedoch als „wahrscheinlich sicher“ ein, da diese nur einen sehr geringen Transfer in die Muttermilch aufweisen. Sertralin, und Paroxetin scheinen sicher für den Säugling zu sein, von Fluoxetin ist wegen der langen Halbwertszeit und Akkumulationsgefahr für den Säugling abzuraten. Eine Kombinationstherapie sollte jedenfalls nicht erfolgen. Der Säugling sollte genau beobachtet werden und die AD-Einnahme sollte nach dem Stillen erfolgen, um Plasmaspiegelspitzen für den Säugling zu vermeiden. Nach Möglichkeit sollte nur einmal am Tag gestillt werden und auf Flaschenmahlzeiten ausgewichen werden. Zu beachten ist auch, dass der Nachtschlaf einer Frau mit Post-Partum-Depression sichergestellt werden muss, sodass ein Abstillen hier das Mittel der Wahl sein kann.

CYP450-Interaktionen

Komorbiditäten von somatischen und psychischen Erkrankungen treten bei bis zu 35 Prozent aller stationär aufgenommenen Patienten auf, wobei ab dem Alter von 50 Jahren der Arzneimittelbedarf stark zunimmt [7]. Dabei steigt die Zahl der möglichen Interaktionen nach folgender Formel: $i = (n^2 - n)/2$ exponentiell an [8]. Schon daraus lässt sich erklären, dass Arzneimittelinteraktionen bei 25 % der UAW-bedingten Krankenhausaufnahmen und 50 % der Aufnahmen in Intensivstationen mitverantwortlich gemacht werden [9].

Eine besondere Rolle kommt dabei dem Cytochrom P450-System der Leber zu, welches für den oxidativen Phase-I-Metabolismus fettlöslicher Stoffe verantwortlich ist. Die ursprüngliche Aufgabe der Cytochrom-P450-Enzyme ist es, fettlösliche Xenobiotika in wasserlösliche umzuwandeln, um sie über die Nieren ausscheiden zu können. Auf diese Weise trägt das CYP-System wesentlich dazu bei, den Körper von überflüssigen oder giftigen Substanzen zu befreien. Somit ist bei allen lipophilen Arzneimitteln davon auszugehen, dass sie Einfluss auf das CYP450-System nehmen, aber auch Lebensmittel wie Grapefruit, Genussmittel wie die beim Grillen oder Rauchen entstehenden Benzpyrene oder die wegen ihrer angeblichen Harmlosigkeit beliebten „Naturheilmittel“ wie Johanniskraut (Hypericum-) oder Ginkgo-Präparate können in den Stoffwechsel von Arzneimitteln eingreifen. Frei von CYP450-Interaktionen sind die AD Milnacipran und Tianeptin.

Unter den vielen Subtypen des CYP450-Systems (Abb. 2) stehen 3 besonders hervor:

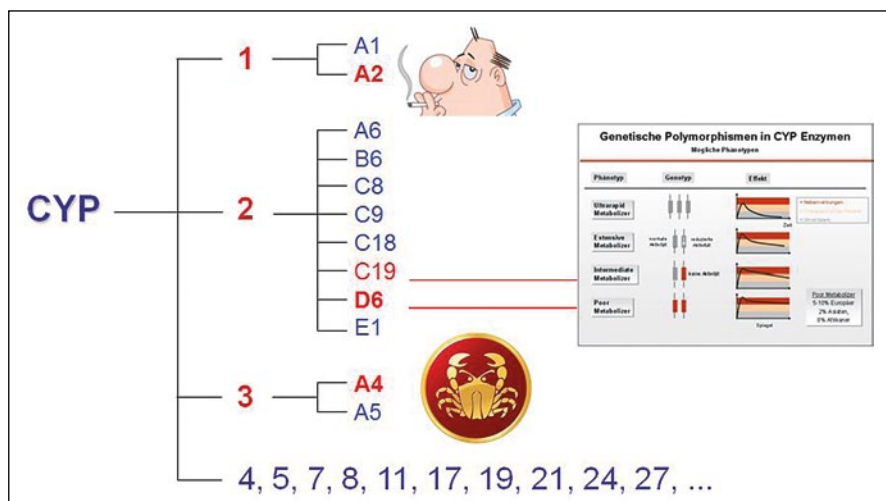


Abbildung 2: Wichtige CYP-Systeme

CYP 1A2 wird durch die Benzpyrene des Tabakrauches stark induziert, was einen raschen Abbau der Substanzen bewirkt, die über dieses Isoenzym metabolisiert werden (z. B. Clomipramin, Duloxetine, Agomelatin). Dadurch werden die Plasmaspiegel der betroffenen AD auf ca. 50 % herabgesetzt, wodurch unter Umständen die doppelte Normaldosis notwendig ist, um den gewünschten klinischen Effekt zu erreichen. Sollte aber der Patient das Rauchen einstellen, steigt der Plasmaspiegel rasch auf das Doppelte. Da der Plasmaspiegel mit dem Rauchverhalten schwankt, sollte bei Rauchern tendenziell kein AD verwendet werden, welches über das CYP 1A2 metabolisiert wird.

Von **CYP 2D6** und in geringerem Ausmaß auch **CYP 2C19** existieren genetische Polymorphismen, die zu unterschiedlichen Phänotypen führen. Dabei werden je nach Enzymaktivität unterschieden: Poor-, Intermediate-, Extensive- und Ultrarapid-Metabolizer, wobei der extensive Metabolizer als Normalfall gilt. Sollte die erwartete klinische Wirkung mit über 2D6 oder 2C19 metabolisierten Substanzen nicht erreicht werden, besteht inzwischen die Möglichkeit, den Patienten auf diese genetischen Polymorphismen zu testen (z. B. AmpliChip CYP450 Test von Roche). Der Test muss nur einmal im

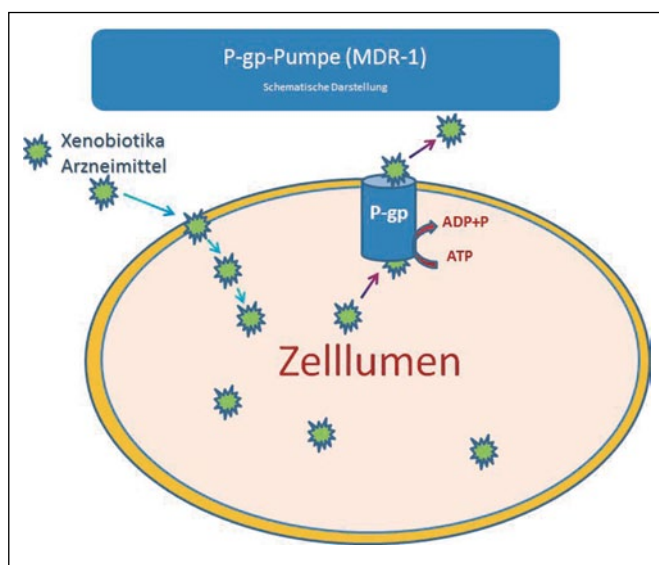


Abbildung 3: Permeability Glycoprotein P-gp

Leben durchgeführt werden und gilt für alle Medikamente, die über diese Isoenzyme verstoffwechselt werden. Parallel zu dieser Genotypisierung sollte auf jeden Fall auch der Plasmaspiegel des jeweiligen AD bestimmt werden.

CYP 3A4 metabolisiert ca. 50 % aller Antineoplastika bzw. Zytostatika, weshalb bei onkologischen Patienten besondere Vorsicht beim Einsatz aller AD geboten ist, die dieses Isoenzym beeinflussen.

Aufgrund ihrer Komplexität können CYP-Interaktionen nur mittels geeigneter Programme oder Websites z. B. www.psiac.de einigermaßen sicher be-

urteilt werden, bei mehr als 3 Substanzen ist das fast unmöglich. Bei Patienten mit Polypharmazie sollte daher eher jenen AD der Vorzug gegeben werden, die wenige oder keine CYP-Interaktionen aufweisen (Milnacipran, Tianeptin).

P-gp (Permeability glycoprotein 1)

P-gp wird auch als MDR-1 (Multidrug-Resistance-Protein 1) oder als ABCB1 (ATP-binding cassette sub-family B member 1) bezeichnet. Es ist ein Protein der Zellmembran, besonders des Darmepithels und der Blut-Hirnschranke und gehört zur Familie der ABC-Transporter. Seine Aufgabe ist es, aktiv, also unter ATP-Verbrauch, Xenobiotika aus der Zelle zu schleusen (Abb. 3) und es fungiert damit gleichsam als Müllabfuhr der Zelle. Das P-gp erfüllt damit eine wichtige biologische Funktion, kann aber leider nicht zwischen natürlichen Xenobiotika und Arzneimitteln unterscheiden und ist daher auch für die Problematik der „Multi Drug Resistance“ (MDR) verantwortlich. Zahlreiche Arzneistoffe, darunter auch einige AD (Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin, Venlafaxin) sind Substrate von P-gp. Ähnlich wie beim CYP 2D6 kann auch bei P-gp ein genetischer Polymorphismus vorliegen, der den Therapieerfolg mit AD beeinträchtigt [10]. Mit dem vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie entwickelten ABCB1-Test [11] besteht auch hier die Möglichkeit zu erfahren, ob ein Patient davon betroffen ist.

Spezielle Patientengruppen

Ältere, multimorbide Patienten

Bei älteren und multimorbiden Patienten müssen besondere Anforderungen an die Verträglichkeit eines AD gestellt werden. Leider wird bei dieser Patientengruppe noch allzu oft der Weg gewählt, ein AD, von dem man annimmt, dass es einigermaßen verträglich ist, in geringerer Dosierung zu verschreiben, selbst wenn dies laut Fachinformation nicht erforderlich ist. Dadurch wird den Patienten die volle Wirkung des AD vorenthalten, während unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen trotzdem in vollem Umfang vorhanden sein können. Besser ist es daher, zuerst eine sorgfältige Krankheits- und Medikamentenanamnese durchzuführen und auf deren Basis das passende AD auszuwählen (Tab. 2 u. 3). Ein besonderes Augenmerk gilt hier den alten TZA, die nicht nur ein breites Nebenwirkungsspektrum und Interaktionspotential

Tabelle 2: Antidepressiva – sonstige Wirkungen

Substanz	Schmerz Wirkung	Sedierung Wirkung	Gewicht Zunahme	T-Aggreg. Hemmung	Sexualität Dysfunktion	GI-Neben wirkungen	QTc verlängerung	Leber- Insuffizienz	Nieren- Insuffizienz	Schwanger- schaft	CYP 450 Rauchen	P-gp	Delir anticholinerg
TZA													
Amitriptylin	++	++	+++	+	+++	++	+++	Cave	Dosisreduktion	Kontraindiziert	++	?	+++
Clomipramin	++	++	+++	+	+++	++	+++	Cave	Cave	Cave	++	?	+++
SSRI													
Citalopram				++	+	++	++	Cave	Cave	Cave	++	+	
Escitalopram				++	+	++	+	Cave	Cave	Cave	++	+	
Fluoxetin				++	++	++	++	Dosisreduktion		Cave	+++	+	
Fluvoxamin				++	+	++	+	Cave	Cave	Cave	+++	?	
Paroxetin		(+)	+	++	++	++	+	Dosisreduktion	Dosisreduktion	Cave	+++	+	
Sertralin				++	+	++	+	Cave		Cave	+	+	
SNRI													
Duloxetin	++			+	++	++		Kontraindiziert	Dosisreduktion	Cave	++	?	
Milnacipran	++			+	+	+			Dosisreduktion	Cave			
Venlafaxin	++			+	+	++	++	Cave	Dosisreduktion	Cave	++	+	
Sonstige													
Agomelatine		++				+		Kontraindiziert	Cave	Cave	+	?	
Bupropion								Dosisreduktion	Dosisreduktion	Cave	+		
Maprotilin		++	++		++	++		Kontraindiziert	Kontraindiziert	Cave	++	?	
Mianserin		++	++					Kontraindiziert	Cave	Cave	+	?	
Mirtazapin		++	+++		++		++	Cave	Dosisreduktion	Cave	+		
Moclobemid								Dosisreduktion		Cave	+	?	
Reboxetin						+		Cave	Cave	Kontraindiziert	+	?	
Tianeptin						+		Dosisreduktion	Dosisreduktion	Cave		?	
Trazodon		++	+			+	+	Cave	Cave	Cave	+		
Vortioxetin					+	++		Cave	Cave	Cave	+		
Pflanzliche AD													
Hypericum		+				+				Cave	+++	+	

Quellen: Austria Codex Fachinformation, ÖGPB Depressionen Consensus Statement 2012 [4], IFPA 2016: Depression & Krebs [5]

Tabelle 3: CYP-Metabolismus gängiger Antidepressiva

Antidepressiva		Cytochrom-P-450-Substrat					Cytochrom-P-450-Inhibitor					P-gp
Substanz	Handelsname	1A2	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2	3A4	2D6	2C19	2C9	Substrat
Agomelatine	Valdoxan®	+++	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0
Amitriptylin	Saroten®	0	+	++	++	0	+	+	0	+	0	0
Bupropion	Wellbutrin®	+	+	0	0	+	0	0	++	0	0	0
Citalopram	Seropram® + Generika	0	+	0	++	0	0	0	+	0	0	+
Duloxetin	Cymbalta®	++	0	++	0	0	0	0	+	0	0	0
Escitalopram	Ciprallex®	0	+	0	++	0	0	0	+	0	0	+
Fluoxetin	Fluctine® + Generika	0	0	+	0	0	+	++	+++	++	++	0
Fluvoxamin	Floxyfral®	0	0	0	0	0	+++	++	+	++	++	?
Milnacipran	Ixel®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mirtazapin	Remeron® + Generika	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	0
Paroxetin	Seraxat® + Generika	0	0	+	0	0	+	+	+++	+	0	+
Reboxetin	Edronax®	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Sertralin	Gladem®, Tresleen® + Generika	0	++	0	0	0	0	+	+	0	0	+
Tianeptin	Stablon®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	?
Trazodon	Trittico retard®	0	+	0	0	0	0	+	+	0	0	0
Venlafaxin	Efectin® ER + Generika	0	0	++	0	+	0	0	+	0	0	+
Vortioxetin	Brintellix®	0	+	++	+	+	0	0	0	0	0	0

Quellen: Austria Codex Fachinformation, ÖGPB Depressionen Consensus Statement 2012 [4], IFPA 2016: Depression & Krebs [5]

haben, sondern darüber hinaus noch aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung zu vielfältigen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie bis Delir führen können. Ein Caveat gilt auch für jene AD, die ausgeprägte CYP-

inhibitorische Eigenschaften aufweisen, neben den TZA auch Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und in geringerem Ausmaß Bupropion sowie die Johanniskrautpräparate, die aufgrund ihrer vielfältigen CYP-Aktivierung einige Pharmaka wirkungs-

los machen können. Zu bevorzugen sind AD mit möglichst geringem Nebenwirkungs- und Interaktionspotential wie Milnacipran, Tianeptin, Mirtazapin und Sertralin.

Krebspatienten

Onkologische Erkrankungen sind für die Betroffenen per se schon sehr belastend und die zur Therapie eingesetzten Medikamente weisen zumeist eine geringe therapeutische Breite und gravierende Nebenwirkungen auf. Da Depressionen einen signifikant negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben, sollte bei deren Vorliegen eine Behandlung mit einem AD „State of the Art“ sein. Bei diesen Patienten muss besonders streng darauf geachtet werden, dass keine unerwünschte Beeinflussung der onkologischen Therapie, etwa durch Arzneimittelinteraktionen oder eine Verlängerung der QTc-Zeit, eintritt. Missachtet man diesen Grundsatz, kann das für die Patienten fatale Folgen haben. Grundsätzlich gelten hinsichtlich der Auswahl dieselben Überlegungen wie bei den multimorbiden Patienten. Zu bevorzugen sind hier in jedem Fall interaktionsarme AD wie Milnacipran, Tianeptin, Mirtazapin und Sertralin auch im Hinblick darauf, dass sich die antineoplastische Therapie praktisch ständig ändert, die antidepressive Therapie aber nicht abrupt beendet oder verändert werden soll. Eine Möglichkeit zu überprüfen, welches AD bei welchen Antineoplastika geeignet ist, bietet die Website www.depression-krebs.at

Typ-2-Diabetiker

Metaanalysen haben ergeben, dass rund 18 % aller Typ-2-Diabetiker auch an einer Depression leiden, wobei sich die beiden Krankheiten im Sinne eines *Circulus vitiosus* gegenseitig negativ beeinflussen, mit negativen Folgen auf Lebensqualität, Gesundheit und auch auf die Lebensdauer der Betroffenen. Dafür werden somatische Ursachen wie Störungen der HPA-Achse, aber auch eine depressionsbedingte Vernachlässigung der antidiabetischen Therapie verantwortlich gemacht, die auf einer für die meisten Patienten schwierigen Lebensstiländerung beruht. Die besondere Herausforderung besteht darin, durch eine effektive Behandlung der Depression ein verbessertes Diabetesmanagement mit erhöhter Lebensqualität zu erreichen. Dass das möglich ist, zeigt auch eine Diabetesstudie [12], bei der es bei den AD-Respondern zu einer signifikanten Reduktion bei den typischen Diabetesparametern (HbA1c, Nüchternblutzucker, Gewicht, Lipide) kam. In jedem Fall sollten AD bei Typ-2-Diabetikern gewichtsneutral bis -reduzierend sein, außerdem müssen selbstverständlich die körperlichen Komorbiditäten beachtet und Interaktionen mit der somatischen Medikation weitgehend vermieden werden.

Auch hier gilt, dass interaktions- und nebenwirkungsarme AD zu bevorzugen sind.

Fazit

Bei der Auswahl eines geeigneten AD sollte man sich nicht nur an der möglichen antidepressiven Wirkung, sondern auch an den sonstigen erwünschten und unerwünschten Wirkungen orientieren. Rationaler Einsatz von AD bedeutet, von Fall zu Fall zu prüfen, welches AD für den jeweiligen Patienten das geeignetste ist, wobei beim Vorliegen von Komorbiditäten nebenwirkungs- und interaktionsarme AD zu bevorzugen sind.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Dahlgren KG. Klinische Erfahrungen mit Marsilid. *Psychiatr Neurol* 1960; 140: 103–5.
2. Stahl et al. SNRIs: Their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spect* 2005; 10: 732–47.
3. Bauer M et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders in primary care: Summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatr Clin Pract* 2017; April: 10.1080/13651501.2017.1306082 (epub ahead of print).
4. Kasper S et al. Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2012. *Clinicum Neuropsych* 2012; Sonderheft November.
5. IFPA 2016. Depression & Krebs. www.depression-krebs.at
6. Jensen KB et al. Segregating the cerebral mechanisms of antidepressants and placebo in fibromyalgia. *J Pain* 2014; 15: 1328–37.
7. Pharmig. Daten und Fakten 2015.
8. Greiner C. Interaktionen. *NeuroTransmitter* 2009; 11.
9. <https://www.psiac.de/>
10. Uhr et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008; 57: 203–9.
11. <http://aerzte.abcb1-test.de>
12. Abrahamian H et al. Diabetes mellitus and comorbid depression: improvement of both diseases with milnacipran. *Neuropsych Dis Treatm* 2012; 8: 1–6.

Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder

Oberärztin an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Wien. Zu ihren Forschungsschwerpunkten gehören *Diagnose, Therapie und Brain Imaging bei depressiven Störungen und Schizophrenie*. Sie ist, gemeinsam mit Prof. Matthäus Willeit, *Researcher of the Month Oktober 2009 der Medizinischen Universität Wien*.



Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Lecture Board:

Prim. Dr. Elmar Windhager, Wels
Dr. Markus Dold, Wien

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert werden.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

» Fortbildungen
» Statistik

DFP-Konto

» Übersicht
» Kontodetails
» Punkte buchen
» Diplome

Rationaler Einsatz von Antidepressiva

AUTOR
Univ.-Prof. Dr. Nicole
Praschak-Rieder

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Frage 1: Nach welchen Kriterien sollte die Auswahl eines Antidepressivums erfolgen? (2 richtige Antworten)

- ☐ Bestmögliche Wirkung
- ☐ Geringste Belastung des Patienten bei bestmöglicher Wirkung
- ☐ Vorerfahrungen des Patienten
- ☐ Duale Wirkweise des Antidepressivums

Frage 2: Bei welchen Antidepressiva ist bei Rauchern ein verminderter Wirkspiegel zu erwarten? (2 richtige Antworten)

- ☐ Mirtazapin
- ☐ Agomelatin
- ☐ Bupropion
- ☐ Duloxetin

Frage 3: Welches Medikament unterliegt nicht dem CYP450-Metabolismus? (2 richtige Antworten)

- ☐ Escitalopram
- ☐ Tianeptin
- ☐ Milnacipran
- ☐ Duloxetin
- ☐ Bupropion

Frage 4: Welche Antidepressiva sollen bei onkologischen Patienten bevorzugt werden? (1 richtige Antwort)

- ☐ mit geringem Interaktionspotential
- ☐ mit schmerzlindernder Komponente
- ☐ sedierende Antidepressiva
- ☐ antiemetisch wirkende Antidepressiva

Frage 5: Welche Antidepressiva sollen bei Typ 2 Diabetikern vermieden werden? (1 richtige Antwort)

- ☐ mit gastrointestinalen Nebenwirkungen
- ☐ mit antihistaminergem Wirkung
- ☐ mit CYP 2D6-Hemmung
- ☐ mit Einfluss auf die Thrombozytenaggregation

Frage 6: Welche Antidepressiva sind für ältere, multimorbide Patienten besonders ungeeignet? (1 richtige Antwort)

- ☐ SSRI
- ☐ NARI
- ☐ SNRI
- ☐ TZA

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

News-Screen Neurologie

F. Riederer

■ Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways

Nosedá R, Bernstein CA, Nir RR, et al. *Brain* 2016; 139: 1971–86.

Abstract

Migraine headache is uniquely exacerbated by light. Using psychophysical assessments in patients with normal eye-sight we found that green light exacerbates migraine headache significantly less than white, blue, amber or red lights. To delineate mechanisms, we used electroretinography and visual evoked potential recording in patients, and multi-unit recording of dura- and light-sensitive thalamic neurons in rats to show that green activates cone-driven retinal pathways to a lesser extent than white, blue and red; that thalamic neurons are most responsive to blue and least responsive to green; and that cortical responses to green are significantly smaller than those generated by blue, amber and red lights. These findings suggest that patients' experience with colour and migraine photophobia could originate in cone-driven retinal pathways, fine-tuned in relay thalamic neurons outside the main visual pathway, and preserved by the cortex. Additionally, the findings provide substrate for the soothing effects of green light.

Photophobie bei Migräne ausgehend von den Zapfen der Retina – Sollten Sie Ihre Behandlungszimmer mit grünen Fenstern ausstatten?

Die Photophobie ist ein Kardinalsymptom bei Migräneattacken. In dieser Studie wurden Patienten mit Migräne während ihrer Attacken weißem, blauem, grünem, bernsteinfarbenem und rotem Licht in steigender Intensität exponiert. Man untersuchte die subjektive Schmerzwahrnehmung sowie die Ausdehnung der Schmerzen während der Lichtexposition. Grünes Licht führte zu einer geringeren Zunahme der Schmerzintensität, bei einigen Patienten insbesondere bei niedriger Lichtintensität sogar zu einer Abnahme der Schmerzen. Grünes und weißes Licht gingen im Vergleich zu den anderen Farben mit einer geringeren Ausbreitung der Schmerzen einher. Mittels Elektroretinographie konnte gezeigt werden, dass grünes Licht die Zapfen der Retina weniger aktiviert. Zudem wurde im Tierversuch demonstriert, dass die lichtsensitiven Neuronen im Thalamus am wenigsten auf grünes Licht und am meisten auf blaues Licht ansprechen. Schließlich war auch die kortikale Reaktion bei Migränapatienten (gemessen mit visuell-evozierten Potentialen) bei grünem Licht geringer. Die Autoren schlussfolgern, dass von den Zapfen in der Retina ausgehende Nervenbahnen eine entscheidende Rolle bei der Photophobie zukommt, wobei thalamische Neurone modulierend sind.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Vor einigen Jahren wurden von der Arbeitsgruppe um Rami Burstein aus Harvard retino-thalamische Nervenbahnen be-

schrieben, die ein Erklärungsmodell liefern, wie Licht die Schmerzwahrnehmung beeinflussen könnte. Es wurden im Thalamus Konvergenzen zwischen nozizeptiven Neuronen und lichtsensitiven retinalen Bahnen demonstriert [2]. In der vorliegenden Arbeit [1] wurde gefunden, dass grünes Licht während Migräneattacken die Schmerzen am wenigsten verstärkt, bei einigen Patienten bei Stimulation mit geringerer Intensität sogar vermindert. Natürlich müssen diese Befunde noch durch weitere Studien untermauert werden, sie könnten aber neue Ansätze zur Schmerzmodifikation liefern. Ob Sie, liebe Leserin, lieber Leser, Ihre Behandlungszimmer mit grünen Fenstern ausstatten, muss ich Ihnen überlassen!

■ Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke

Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. *Circulation* 2017; 135: 1024–35.

Abstract

Background: Intravenous rt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator) is effective in improving outcomes in ischemic stroke; however, there are few data on the use of rt-PA in patients who are receiving a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC).

Methods: Using data from the American Heart Association Get With The Guidelines-Stroke Registry, we examined the outcomes of use of thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke who received anticoagulation with NOACs versus those on warfarin (international normalized ratio < 1.7) or not on anticoagulation from 1289 registry hospitals between October 2012 and March 2015.

Results: Of 42 887 patients with ischemic stroke treated with intravenous rt-PA within 4.5 hours, 251 were taking NOACs (dabigatran 87, rivaroxaban 129, and apixaban 35) before their stroke, 1500 were taking warfarin, and 41 136 were on neither. Patients on NOACs or warfarin were older, had more comorbid conditions, and experienced more severe strokes than did those who were not on anticoagulation (median National Institutes of Health Stroke Scale 12, 13, and 9, respectively). Unadjusted rates of symptomatic intracranial hemorrhage in the NOAC, warfarin, and none groups were 4.8%, 4.9%, and 3.9%, respectively ($P = 0.11$). In comparison with those not on anticoagulation, the adjusted odds ratio for symptomatic intracranial hemorrhage for those on NOACs was 0.92 (95 % confidence interval, 0.51–1.65) and for those on warfarin the adjusted odds ratio was 0.85 (95 % confidence interval, 0.66–1.10). There were also no significant differences in

the risk for life-threatening/serious systemic hemorrhage, any rt-PA complication, in-hospital mortality, and modified Rankin Scale at discharge across 3 groups. Similar results were also found after propensity score matching.

Conclusions: *Although experience of using rt-PA in patients with ischemic stroke on a NOAC is limited, these preliminary observations suggest that rt-PA appears to be reasonably well tolerated without prohibitive risks for adverse events among selected NOAC-treated patients. Future studies should evaluate the safety and efficacy of intravenous rt-PA in patients with ischemic stroke who are taking NOACs.*

Intravenöse Lysetherapie mit rt-PA bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die neue orale Antikoagulantien (NOAK) einnehmen

Hintergrund: Die intravenöse rt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator) ist beim ischämischen Schlaganfall effektiv. Es gibt aber wenige Daten zum Einsatz von rt-PA bei Patienten, die mit neuen Antikoagulantien (NOAK) behandelt wurden.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Daten aus einem Schlaganfallregister der American Heart Association / American Stroke Association im Zeitraum von Oktober 2012 bis März 2015. Es wurden die Behandlungserfolge nach thrombolytischer Therapie zwischen 3 Gruppen mit akutem ischämischen Schlaganfall verglichen: Patienten, die in der letzten 7 Tage NOAK erhalten hatten, Patienten, die Warfarin erhalten hatten und eine INR < 1,7 hatten, und Patienten ohne orale Antikoagulation. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die innerhalb von 4,5 Stunden mittels intravenöser Thrombolyse (ohne zusätzliche endovaskuläre Intervention) behandelt wurden. Während der Studiendauer war Idarucizumab, der spezifische Antagonist des NOAK Dabigatran, noch nicht verfügbar. Im Register wurden keine Daten zur Antagonisierung der Antikoagulation, etwa mit Prothrombin-Komplex-Konzentraten aufgenommen. Gerinnungsparameter für NOAK wurden ebenfalls nicht analysiert. Die hauptsächlichen Outcome-Parameter waren das Auftreten von symptomatischen intrakraniellen Blutungen (definiert als Blutungen, die mit einer klinischen Verschlechterung einhergingen) sowie von lebensbedrohlichen oder schweren systemischen Blutungen innerhalb von 36h.

Ergebnisse: Es wurden 251 Patienten, die vor der Lyse mit NOAK behandelt worden waren, 1500 Patienten, die zuvor Warfarin genommen hatten, und 41136 Patienten, die keine

dieser Substanzen eingenommen hatten, analysiert. Die Patienten, die zuvor unter NOAK oder Warfarin waren, waren älter, hatten mehr Komorbiditäten und schwerere Schlaganfälle (medianer National Institute of Health Stroke Score 12 und 13 in den Gruppen unter Antikoagulation versus 9 in der nicht mit Antikoagulantien vorbehandelten Gruppe). Die Häufigkeit für symptomatische intrakranielle Blutungen lag bei 4,8 % in der NOAK-Gruppe, 4,9 % in der Warfarin-Gruppe und 3,9 % in der Gruppe ohne OAK und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Auch nach Korrektur für vorbestehende Gruppenunterschiede fanden sich keine Unterschiede in der Häufigkeit symptomatischer intrakranieller Blutungen, schwerer systemischer Blutungen oder Mortalität im Spital bzw. neurologischem Outcome (gemessen mit der Modified Rankin Scale) bei Entlassung. Die Autoren schlussfolgern, dass die i.v.-Thrombolyse bei selektierten Patienten, die zuvor NOAK eingenommen hatten, in Betracht gezogen werden könnte.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die hauptsächliche Limitation dieser hervorragend publizierten Arbeit ist die fehlende Angabe des letzten Einnahmezeitpunktes der NOAK vor der Thrombolyse. Auch wurden keine Daten zu substanzspezifischen Gerinnungsparametern geliefert, sodass aus den Daten keine sicheren Empfehlungen abgeleitet werden können. Zudem lagen keine Daten zur Verwendung von Antagonisten der oralen Antikoagulation vor. Weitere Studien, die diese Daten erfassen, sind also unumgänglich.

Literatur:

1. Nosedá R, Bernstein CA, Nir RR, et al. Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways. *Brain* 2016; 139: 1971–86.
2. Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nature Neuroscience* 2010; 13: 239–45.
3. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation* 2017; 135: 1024–35.

Korrespondenzadresse:

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



News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ The structure of common emotion regulation strategies: A meta-analytic examination

Naragon-Gainey K, McMahon TP, Chacko TP. *Psychol Bull* 2017; 143: 384–427

Abstract

Emotion regulation has been examined extensively with regard to important outcomes, including psychological and physical health. However, the literature includes many different emotion regulation strategies but little examination of how they relate to one another, making it difficult to interpret and synthesize findings.

The goal of this meta-analysis was to examine the underlying structure of common emotion regulation strategies (i.e., acceptance, behavioral avoidance, distraction, experiential avoidance, expressive suppression, mindfulness, problem solving, reappraisal, rumination, worry), and to evaluate this structure in light of theoretical models of emotion regulation.

We also examined how distress tolerance – an important emotion regulation ability – relates to strategy use. We conducted metaanalyses estimating the correlations between emotion regulation strategies (based on 331 samples and 670 effect sizes), as well as between distress tolerance and strategies. The resulting meta-analytic correlation matrix was submitted to confirmatory and exploratory factor analyses. None of the confirmatory models, based on prior theory, was an acceptable fit to the data.

Exploratory factor analysis suggested that 3 underlying factors best characterized these data. Two factors – labeled Disengagement and Aversive Cognitive Perseveration – emerged as strongly correlated but distinct factors, with the latter consisting of putatively maladaptive strategies. The third factor, Adaptive Engagement, was a less unified factor and weakly related to the other 2 factors. Distress tolerance was most closely associated with low levels of repetitive negative thought and experiential avoidance, and high levels of acceptance and mindfulness. We discuss the theoretical implications of these findings and applications to emotion regulation assessment.

Die Struktur der gemeinsamen Emotionsregulationsstrategien: Eine meta-analytische Untersuchung

Die Emotionsregulation wurde im Hinblick auf wichtige Ergebnisse, einschließlich der psychischen und körperlichen Gesundheit, umfassend untersucht. Allerdings enthält die Literatur viele verschiedene Emotionsregulationsstrategien, aber wenig ist untersucht, wie sie sich aufeinander beziehen, was es schwierig macht, Ergebnisse zu interpretieren und zu synthetisieren.

Das Ziel dieser Meta-Analyse war es, die zugrunde liegende Struktur gemeinsamer Emotionsregulationsstrategien (z. B.

Akzeptanz, Vermeidungsverhalten, Ablenkung, Erlebnisvermeidung, Emotionsunterdrückung, Achtsamkeit, Problemlösung, Neubewertung, Grübeln, Sorgen) zu untersuchen und im Lichte der theoretischen Modelle der Emotionsregulation zu bewerten.

Die Autoren haben auch untersucht, wie sich die Belastungstoleranz – eine wichtige Emotionsregulationsfähigkeit – auf die Strategienutzung bezieht. Es wurden Meta-Analysen zur Schätzung der Korrelationen zwischen Emotionsregulationsstrategien (basierend auf 331 Proben und 670 Effektgrößen) sowie zwischen Belastungstoleranz und Strategien durchgeführt. Die resultierende meta-analytische Korrelationsmatrix wurde einer konfirmatorischen und einer explorativen Faktorenanalyse unterzogen. Keines der konfirmatorischen Modelle, basierend auf der vorherigen Theorie, war eine akzeptable Anpassung an die Daten.

Die explorative Faktorenanalyse ergab, dass 3 zugrunde liegende Faktoren diese Daten am besten charakterisieren. Zwei Faktoren – bezeichnet als „**Abkopplung**“ (**Disengagement**) und **aversive kognitive Perseveration** – entstanden als stark korrelierte, aber unterschiedliche Faktoren, wobei letzterer aus vermeintlich maladaptiven Strategien besteht. Der dritte Faktor – **adaptives Engagement** – war ein weniger einheitlicher Faktor und schwach korreliert mit den anderen 2 Faktoren. Belastungstoleranz war am engsten mit niedrigen Werten der aversiven kognitiven Perseveration und der Erlebnisvermeidung sowie hoher Akzeptanz und Achtsamkeit verbunden.

Die Autoren diskutieren die theoretischen Implikationen dieser Erkenntnisse und Applikationen zur Emotionsregulationsbewertung.

Fazit für die Praxis

Emotionsregulation gewinnt zunehmend an Bedeutung im psychologischen und psychiatrischen Kontext. Ein adäquater Umgang mit Emotionen spielt eine wichtige Rolle für die psychische Gesundheit. **Emotionsregulation** baut unter anderem auf den exekutiven Funktionen auf, die in den News-Screens Psychiatrie (Aigner M. *J Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2015; 16: 121–2; Aigner M. *J Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2015; 16: 186–7) schon thematisiert wurden. Es gibt aber auch überlappende Bereiche zwischen exekutiven Funktionen und Emotionsregulation.

Mit der vorliegenden Studie konnte ein empirischer Rahmen für die Struktur der Emotionsregulationsstrategien identifiziert werden. Wichtig werden Studien sein, die mehrere Strategien und Fähigkeiten der Emotionsregulation vereinen. In der RdoC-Matrix wird Emotionsregulation in der Domäne „Arousal und regulatory Systems“ verortet.

SCHLAGANFALLPROPHYLAXE BEI NICHT-VALVULÄREM VORHOFFLIMMERN

UMDENKEN ZAHLT SICH AUS



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

+ Patientengerechte
Handhabung²

+ Erstattung seit 1.1.2017

= 1x TÄGLICH LIXIANA[®]*, 2

Fachkurzinformation siehe Seite 169

* 1x 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

Grundsätzlich können mehrere theoretische Prozess-Modelle zur Emotionsregulation unterschieden werden: zeitliche Prozessmodelle, strategiebasierte Modelle und fähigkeitsbasierte Modelle. Das Modell von Gross (1998, 2015) ist ein Prozessmodell mit 4 Stadien: 1) „emotionsauslösende Situation“, 2) „situative Aufmerksamkeit“, 3) „Bedeutung der Situation in Bezug auf die eigenen Ziele“ und 4) „emotionale Antworttendenz“. Bei diesem Prozess sind auch exekutive Funktionen beteiligt. Der Gesamtprozess führt zur Emotionsregulation.

Strategiebasierte Modelle legen den Fokus auf „adaptive“ und „maladaptive“ Emotionsregulation. Dabei können auch *kognitive oder verdeckte und verhaltensorientierte oder offene* Strategien unterschieden werden. In der Studie wurden 10 gemeinsame Emotionsregulationsstrategien ausgewählt: Grübeln, Ablenkung, Akzeptanz, Problemlösung, Verhaltensvermeidung, Erfahrungsvermeidung (einschließlich Emotions- oder Gedankenunterdrückung), Ausdrucksunterdrückung, Neubewertung, Achtsamkeit und Sorgen.

Die Daten unterstützen kein „Einfaktormodell“, sondern ein 3-Faktorenmodell mit „**Abkopplung**“ (Disengagement), aversive kognitive Perseveration und adaptives Engagement. Der erste Faktor in dieser Lösung – „Abkopplung“ (**Disengagement**) – wird charakterisiert durch Versuche, den Fokus auf eine emotional relevante Situation zu vermeiden oder zu verschieben. Ablenkung hat in erster Linie diesen Faktor definiert, aber auch geringe Achtsamkeit und Verhaltensvermeidung haben wesentlich beigetragen. Strategien, die diesen Faktor ausmachen, erfordern relativ wenige kognitive Ressourcen und sind besonders geeignet für die Regulierung von hochintensiven Emotionen. Der Bezug zu dissoziativen Verhaltensweisen wäre außerordentlich interessant. Verglichen mit den Strategien bei „Abkopplung“ (Disengagement), sind Strategien wie Grübeln, Sorgen und Erfahrungsvermeidung stärker mit der Psychopathologie verknüpft.

Der Faktor **aversive kognitive Perseveration** wird vor allem durch Sorgen, Grübeln und niedrige Ablenkung

gebildet. Die Kombination des perseverativen negativen Denkens (Annäherungsverhalten) und Wünsche oder Versuche, negative Gedanken / Erfahrungen zu vermeiden (Vermeidungsverhalten) kann zunächst kontraintuitiv erscheinen, aber es ist wahrscheinlich, dass dies zwei etablierte Prozesse widerspiegelt: 1.) Gedankenunterdrückung neigt ironischerweise dazu, dass sich die Häufigkeit der negativen Gedanken erhöht. Dies ist im Einklang mit perseverativen Denkprozessen wie Grübeln oder sich Sorgen. 2.) Grübeln und sich sorgen sind oft Versuche, künftige Episoden mit negativem Einfluss zu vermeiden, durch das Lernen aus Fehlern der Vergangenheit. In der 3. Welle der Verhaltenstherapie wird versucht, mit metakognitiven Therapieansätzen dagegen anzugehen.

Der dritte Faktor – **adaptives Engagement** – wird vor allem durch Problemlösung gebildet, mit schwächeren, aber substantiellen Beiträgen von Mindfulness, Neubewertung und Akzeptanz. Dieser Faktor ist nur schwach mit „Abkopplung“ (Disengagement) verbunden und hat keinen Bezug zu aversiver kognitiver Perseveration. Dies lässt vermuten, dass die habituelle Verwendung dieser „vermeintlich adaptiven“ Strategien relativ unabhängig von „Abkopplung“ und „vermeintlich maladaptiven“ Strategien ist. Dies lässt an die Wirkfaktoren von Grawe denken: Bewältigung (erlernen neuer Copingstrategien), Problemkonfrontation und Ressourcenaktivierung.

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



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 168

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

Aktuelles

Bildgebende Untersuchungen bei Kopfschmerzen

F. Riederer

■ Zusammenfassung

Kopfschmerzen sind ein häufiger Grund für Vorstellungen von Patienten in der Notfallambulanz. Hinter dem Leitsymptom Kopfschmerz können sich lebensbedrohliche Krankheitsbilder genauso verbergen wie Exazerbationen vorbekannter primärer Kopfschmerzen wie etwa Migräne. Bestehen aus der Anamnese Hinweise auf eine sekundäre Genese, wie plötzliches Auftreten stärkster Kopfschmerzen, Auslösung durch körperliche Anstrengung oder wesentliche Veränderung der Charakteristik bei primären Kopfschmerzen, ist eine Bildgebung obligat. Dieser Artikel fasst wichtige Empfehlungen zur Bildgebung bei Kopfschmerzen unter Berücksichtigung eines Konsensuspapiers der European Headache Federation zusammen. Zudem werden neueste Einblicke ins „Migränegehirn“ aus der bildgebenden Forschung skizziert.

■ Einleitung

Kopfschmerz als Leitsymptom ist eine sehr häufige Herausforderung in Notfalleinrichtungen. Kopfschmerzen können zu meist anhand einer sorgfältigen Anamnese und klinischen Untersuchung zuverlässig diagnostiziert werden. Eine große Hilfestellung hierbei bietet die Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (International Headache Society, IHS) [1]. Ist eine Zuordnung anhand der IHS-Diagnosekriterien z. B. zu primären Kopfschmerzen wie Migräne, Spannungskopfschmerz oder Clusterkopfschmerz problemlos möglich, so sind andere Ursachen unwahrscheinlich. Ist dies nicht der Fall, sind Zusatzuntersuchungen nötig.

Bildgebende Verfahren können bei der Unterscheidung zwischen primären und sekundären Kopfschmerzen, denen eine symptomatische Ursache zugrunde liegt, sehr hilfreich sein. So wird eine rasche Erkennung gefährlicher Ursachen ermöglicht. Es sei bereits eingangs erwähnt, dass das Vorhandensein eines primären Kopfschmerzes natürlich

nicht vor sekundären Kopfschmerzen „schützt“, es ist also sorgfältig auf neuartige Kopfschmerzen oder eine Änderung der Charakteristik zu achten. Migräne scheint sogar ein Risikofaktor für Gefäßdissektionen [2] und im Falle der Migräne mit Aura auch für Schlaganfälle [3] zu sein.

Dieser Artikel fasst wichtige Empfehlungen zur Bildgebung bei Kopfschmerzen unter Berücksichtigung eines Konsensuspapiers der European Headache Federation zusammen.

■ Wann ist eine zerebrale Bildgebung bei Kopfschmerzen notwendig?

Eine Bildgebung des Gehirns wird empfohlen, wenn aus der Anamnese sogenannte „red flags“, also Warnsignale zu erheben sind oder wenn in der klinischen Untersuchung gewisse Auffälligkeiten festgestellt werden. Zunächst ist zu erheben, ob der Kopfschmerz erstmalig bzw. in neuer Form aufgetreten ist, oder ob es sich um einen vorbekannten Kopfschmerz handelt. Von Interesse ist auch das Alter des Patienten beim ersten Auftreten, wobei ein Alter über 50 Jahre und bei Kindern vor dem Schulalter als Hinweise für einen sekundären Kopfschmerz gelten, da sich primäre Kopfschmerzen zumeist in der Altersperiode dazwischen erstmals manifestieren [4].

Als wichtigstes „red flag“ ist das plötzliche Auftreten eines sehr starken Kopfschmerzes zu nennen, das Hinweise auf eine Subarachnoidalblutung geben kann [5, 6]. In dieser Situation ist eine Bildgebung des Gehirns obligat, wobei aufgrund der raschen Verfügbarkeit, der relativ kurzen Untersuchungsdauer und der hohen Sensitivität für Blutungen innerhalb der ersten Stunden die zerebrale Computertomografie (CCT) die Methode der Wahl ist. Während in den ersten 6 Stunden der negativ prädiktive Wert der CCT für Subarachnoidalblutungen mit bis zu 99 % angegeben wird [7], sinkt dieser im Verlauf, sodass in der Pra-

xis bei typischer Anamnese und negativer CCT zumeist eine Lumbalpunktion zum definitiven Blutungsausschluss gefordert wird. Hier kann der Nachweis von Bilirubin im Liquor oder eine bereits makroskopisch sichtbare Xanthochromie (Gelbfärbung) helfen, Blutungen von artifizieller Blutbeimengung durch die Lumbalpunktion selbst zu unterscheiden.

Weitere Ursachen für einen plötzlichen sehr starken Kopfschmerz – auch Donnerschlagkopfschmerz genannt – sind das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS), Gefäßdissektionen oder Sinusvenenthrombosen. Das RCVS kann diagnostiziert werden, wenn es bei einer Episode mit starken Kopfschmerzen mit oder fokalen neurologischen Zeichen zum Auftreten eines Vasospasmus kommt [8]. Geeignete Untersuchungsmodalitäten sind hier die CT- und MRT-Angiografie sowie die konventionelle Angiografie. Eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung muss ausgeschlossen werden. Das RCVS kann u.a. medikamentös ausgelöst werden, etwa durch Antidepressiva, aber auch durch sexuelle Aktivität oder Valsalva-Manöver [8]. Dissektionen der hirnzuführenden Gefäße können neben lokalen Schmerzen, wie etwa Nackenschmerzen bei der Vertebralisdissektion, auch plötzliche Kopfschmerzen verursachen, wobei es nicht unbedingt zu Symptomen eines Schlaganfalles kommen muss. Als ursächlich für die Kopfschmerzen wird teils ein assoziiertes RCVS betrachtet.

Hinweis auf eine Karotidisdissektion kann neben lokalen Schmerzen ein Horner-Syndrom sein. Extrakraniell gelegene Dissektionen sind in der Duplex-Sonografie gut zu diagnostizieren, noch sensitiver ist die MRT-Angiografie mit fettsupprimierten T1-gewichteten Sequenzen, die auch das Wandhämatom gut darstellen kann und auch intrakraniell gelegene Dissektionen zuverlässig zu detektieren hilft.

Sinusthrombosen können als alleinige Symptome einen Kopfschmerz haben,

der laut Literatur auch selten ein Donnerschlagkopfschmerz sein kann. Nach Erfahrung des Autors sind Kopfschmerzen bei Sinusthrombosen häufig subakut und so können Sinusthrombosen mitunter verspätet diagnostiziert werden. Nach klassischer Auffassung sind Kopfschmerzen bei Sinusthrombosen ebenso wie Kopfschmerzen bei zerebralen Raumforderungen im Liegen stärker, sodass auch dies als „red flag“ betrachtet werden kann. Eine bekannte Thrombophilie oder Risikofaktoren wie Nikotin und hormonelle Therapien können zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen einer Sinusvenenthrombose liefern. Untersuchungsmethoden der Wahl sind die MRT-Angiografie oder CT-Angiografie mit venöser Phase.

Fokale neurologische Zeichen, epileptische Anfälle oder Bewusstseinsstörungen sind „red flags“, die auf symptomatische Kopfschmerzursachen hindeuten können, etwa durch Ischämien, Blutungen oder Sinusvenenthrombosen. Fokale Zeichen wie Sehstörungen, Paresen oder Sensibilitätsstörungen treten aber auch bei der Migräne mit Aura auf. Bei dieser entwickeln sich die Symptome meist langsam, treten sukzessive auf und beinhalten häufig positive und negative Phänomene wie etwa flimmernde Zick-Zack-Muster und Skotome bei visuellen Auren. Zudem sollen die einzelnen Symptome definitionsgemäß weniger als 60 min andauern [1]. Damit eine Migräne mit Aura gemäß den IHS-Kriterien diagnostiziert werden kann, müssen mindestens 2 identische Attacken in der Anamnese vorgekommen sein [1]. Bei erstmaligem Auftreten von komplexen Auren, die neben visuellen, sensomotorischen und sprachlichen Störungen auch neuropsychologische Ausfalligkeiten umfassen können, empfiehlt es sich also jedenfalls, eine zerebrale Bildgebung durchzuführen, vorzugsweise mit MRT und MRT-Angiografie. Bei Migräne mit Hirnstammaura – früher Basilarismigräne – oder immer auf derselben Seite auftretenden Auren wird ebenfalls ein Schädel-MRT empfohlen [6].

Das Horner-Syndrom als möglicher Hinweis auf eine Karotisdissektion wurde bereits erwähnt.

Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Fieber können ebenfalls als „red flags“ interpretiert werden, da

Tabelle 1: Wichtige „red flags“ bei Kopfschmerzen

Neuer Kopfschmerz, wesentliche Veränderung der Charakteristik
Alter > 50 Jahre oder < 6 Jahre
Plötzlicher Kopfschmerz, so stark wie noch nie
Auslösung durch körperliche Aktivität oder Valsalva-Manöver
Dauerkopfschmerz
Im Liegen stärker
Fokale neurologische Zeichen (auch diskrete wie Horner-Syndrom), Anfälle, Bewusstseinsstörung
Stauungspapille
Übelkeit, Erbrechen
Abgeschlagenheit, Fieber, Meningismus
Malignom, HIV oder andere aktive Infektionen in der Anamnese
Schlaganfall oder intrakranielle Blutung in der Anamnese

sie hinweisend auf eine Meningitis sein können.

Bei selteneren Kopfschmerzen wie den trigemino-autonomen Kopfschmerzen, zu denen der Clusterkopfschmerz, das SUNCT-Syndrom („Short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing“), die paroxysmale Hemikranie und die Hemikrania continua zählen, wird zumeist ein Schädel-MRT empfohlen, auch wenn die Diagnosestellung schon anhand der IHS-Kriterien möglich ist. Wie der Name sagt, sind diese Kopfschmerzen durch trigemino-autonome Symptome wie konjunktivale Injektion mit Rötung des Auges, Tränenfluss, nasale Kongestion, Rhinorrhoe, Ptosis oder vermehrtes Schwitzen an der Stirn während der Kopfschmerzattacken bzw. Exazerbationen gekennzeichnet. Selten wurden auch bei typischen Fällen Pathologien der Hypophyse oder der hinteren Schädelgrube beobachtet, so dass hier die zerebrale Bildgebung unter besonderer Berücksichtigung der Hypophyse und des Sinus cavernosus gerechtfertigt scheint. In therapieresistenten Fällen wird auch eine MR-Angiografie der hirnzuführenden Gefäße empfohlen [6]. Beim sehr seltenen primären Hustenkopfschmerz ist neben einem Schädel-MRT auch ein MRT der HWS zu empfehlen, da eine Arnold-Chiari-I-Malformation ausgeschlossen werden soll.

Auch bei chronischen Kopfschmerzen (in den meisten Fällen versteht man da-

runter einen Kopfschmerz, der über 3 oder mehr Monate hindurch an 15 oder mehr Tagen pro Monat auftritt) ist eine zerebrale Bildgebung sinnvoll, insbesondere, wenn nach Schmerzmittelentzug keine Besserung eintritt. Bei der chronischen Migräne wird zudem eine MR-Venografie empfohlen, insbesondere, wenn Symptome einer benignen intrakraniellen Drucksteigerung wie Sehstörungen oder pulsativer Tinnitus vorhanden sind [6]. Wichtige „red flags“ sind in Tabelle 1 aufgeführt.

■ Kasuistik

Eine 42-jährige Patientin mit bekannter Migräne ohne Aura unter Prophylaxe mit Topiramat litt seit 11 Tagen unter starken rechts okzipitalen Kopfschmerzen, die die Patientin „wie ihre übliche Migräne“ beschrieb. Die Schmerzqualität wurde als „Drücken“ beschrieben, Begleitsymptome waren ausgeprägte Licht- und Lärmempfindlichkeit. Triptane waren nicht wirksam. Es wurde vom Neurologen ein therapieresistenter Status migraenosus diagnostiziert und eine beidseitige Infiltration des Nervus occipitalis major mit einem Lokalanästhetikum und Betamethason durchgeführt. Es kam zu einer Verbesserung der Dauerschmerzen, allerdings verspürte die Patientin nun einschießende Schmerzen links okzipital sowie eine Hypästhesie ebendort.

Nach einer neuerlichen Infiltration des Nervus occipitalis major verspürte die Patientin eine Zugneigung nach rechts, die einschießenden Schmerzen aber sistierten. Sie wurde nun unserer Abteilung zugewiesen.

Eine MRT des Schädels mit MRT-Angiografie der hirnzuführenden Gefäße inklusive T1-gewichteter fettunterdrückter Sequenzen zeigte eine Dissektion der rechten Arteria vertebralis im intrakraniellen Abschnitt, wobei es zu keiner zerebralen Diffusionsstörung gekommen war (Abb. 1). Der Gefäßbefund vereinbar mit Dissektion wurde mittels Sonografie der A. vertebralis und CT-Angiografie der hirnzuführenden Gefäße bestätigt. Retrospektiv wurden die starken rechts okzipitalen Schmerzen, die ungewöhnlich lange andauerten, auf eine Vertebralisdissektion zurückgeführt.

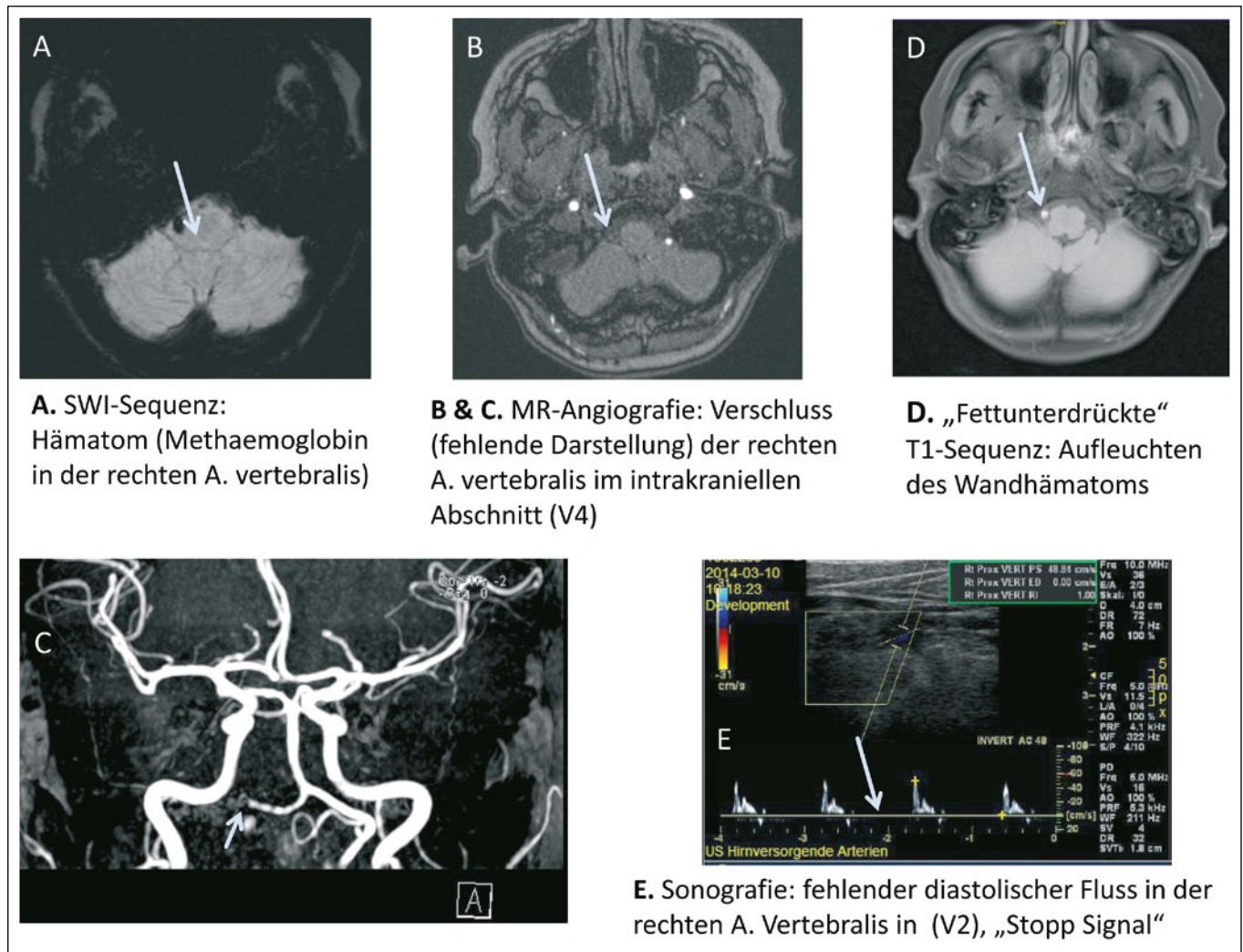


Abbildung 1: Dissektion der rechten Arteria vertebralis im intrakraniellen (V4) Abschnitt, dargestellt mit unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten

■ Zerebrale Veränderungen bei primären Kopfschmerzen

Definitionsgemäß sind primäre Kopfschmerzen Erkrankungen per se, denen keine sekundären Ursachen zugrunde liegend. Also ist zu fordern, dass die zerebrale Bildgebung Normalbefunde liefert – also letztlich dazu dient, sekundäre Ursachen auszuschließen. Bei Migräne und beim SUNCT-Syndrom wurden Assoziationen mit makroskopisch sichtbaren Veränderungen beschrieben, die noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sind.

Bei fast allen primären Kopfschmerzen wurden Veränderungen beschrieben, die mit wissenschaftlichen Methoden erfasst wurden und zumeist als probabilistische Aussagen über Patienten- im Vergleich zu Normalkollektiven verstanden werden sollten. Hier wurden strukturelle und funktionelle Unterschiede aufgezeigt, die weiter unten nur exemplarisch

abgehandelt werden (über das Migränegehirn – „The Migraine Brain“ ist vor einigen Jahren ein Buch erschienen [9] und es gibt einen rasanten Wissenszuwachs). Es gibt Forschungsansätze, diese Befunde aus Gruppenstatistiken für den einzelnen Patienten nutzbar zu machen – etwa durch automatisierte Klassifikationsalgorithmen, die die Diagnosestellung anhand von strukturellen Befunden untermauern. Zudem könnten Biomarker aus der Bildgebung zum Therapiemonitoring herangezogen werden. Nicht zuletzt erwartet man sich von der Bildgebung Aufschlüsse über die Pathophysiologie der primären Kopfschmerzen.

Zunächst zu den makroskopisch sichtbaren Veränderungen: Bei Migräne wurden in der sogenannten CAMERA-Studie eine höhere Prävalenz von klinisch stummen Infarkten in der hinteren Zirkulation beschrieben [10], was in einer Folgestudie derselben Gruppe bestätigt werden konnte. Im Einklang

dazu steht auch die sogenannte Reykjavik-Studie, die bei älteren Personen, die früher unter Migräne litten, häufiger klinisch stumme Infarkte zeigte als bei migränefreien Kontrollen [11]. Diese Befunde stehen im Einklang mit dem etwa doppelt erhöhten vaskulären Risiko bei Migräne mit Aura [3]. Außerdem wurden bei Frauen mit Migräne häufiger klinisch stumme Läsionen in der weißen Substanz gefunden [12]. Diese Befunde werden aber durch eine kürzlich publizierte Studie infrage gestellt, die keine erhöhte Prävalenz klinisch stummer Läsionen bei Frauen mit Migräne mit Aura fand [13].

Das SUNCT-Syndrom wird zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzen gezählt. Es ist durch sehr kurze einseitige Schmerzattacken vorwiegend periorbital bis temporal gekennzeichnet und geht mit Augenrötung, Tränen oder Rhinorrhoe einher. Bei diesem seltenen Krankheitsbild sollte immer ein Schädel-MRT unter Berücksichtigung

MIGRÄNE ≠ KOPFSCHMERZ

MIGRÄNE

eine ernstzunehmende
neurobiologische Erkrankung



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

 NOVARTIS

www.migraene-experts.at



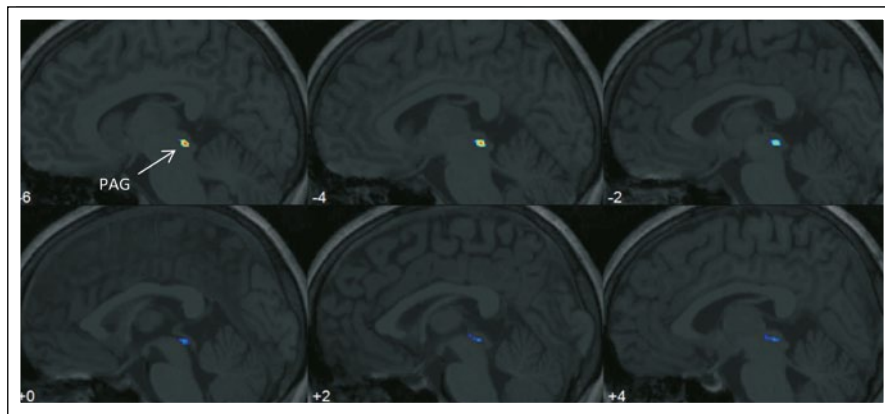


Abbildung 2: Bei Patienten mit Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch zeigte sich ein vermehrtes Volumen im periaquäduktalen Grau (PAG), das sich nach erfolgreichem Entzug normalisierte (nach [16, 17]).

des Kleinhirn-Brückenwinkels (neben der Hypophysenregion und dem Sinus cavernosus) erfolgen, da in Analogie zur Trigeminusneuralgie Gefäß-Nerven-Kontakte beschrieben wurden, wobei es nach einer Dekompressionsoperation auch zu einer klinischen Verbesserung gekommen ist [14]. Es wird eine Ähnlichkeit zur Trigeminusneuralgie des orbitalen Astes diskutiert.

Im Folgenden werden exemplarisch Arbeiten vorgestellt, die mit funktionellen oder strukturellen Methoden zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der Migräne und ihrer Chronifizierung beitragen. Schulte und May untersuchten eine Patientin mit Migräne täglich im funktionellen MRT, um Veränderungen vor, während und nach der Migräneattacke zu erfassen, also dem sogenannten Migränezyklus auf die Spur zu kommen. Vor der Attacke zeigte sich eine erhöhte Aktivität im Hypothalamus nach schmerzhafter trigeminaler Reizung, sowie eine vermehrte funktionelle Konnektivität zwischen Hypothalamus und Hirnstammregionen, letztere auch während der Attacken [15]. Hirnstammregionen scheinen auch bei der Chronifizierung der Migräne durch Schmerzmittelübergebrauch eine Rolle zu spielen. So wurde beim Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch ein vermehrtes Volumen der im periaquäduktalen Grau gefunden, wobei dies nach erfolgreichem Entzug reversibel war (Abb. 2) [16–18]. Diese Region spielt eine wesentliche Rolle in der Schmerzhemmung und man geht davon aus, dass

es bei der Chronifizierung der Schmerzen hier zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen Schmerzhemmung und -fazilitation kommt. Überaus spannende Befunde könnten in Zukunft nuklearmedizinische Untersuchungen mit Tracern für Serotoninrezeptoren oder CGRP- (Calcitonin gene related peptide-) Rezeptoren liefern.

Konklusion

Bildgebende Verfahren liefern zeitnahe valide Befunde zur Erkennung von symptomatischen Kopfschmerzen und sollten eingesetzt werden, wenn Anamnese und die klinische Untersuchung entsprechende „red flags“ ergeben, oder eine Klassifikation des Kopfschmerz anhand der Diagnosekriterien nicht eindeutig gelingt.

Neue Forschungsergebnisse aus der In-vivo-Bildgebung beim Menschen helfen, die Pathophysiologie der Migräne besser zu verstehen und könnten in Zukunft auch Diagnose und Therapie-Monitoring unterstützen.

Literatur:

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629–808.
2. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. Cephalalgia 2011; 31: 886–96.
3. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2009; 339: b3914.
4. Roser T, Bonfert M, Ebinger F, Blankenburg M, Ertl-Wagner B, Heinen F. Primary versus secondary headache in children: a

frequent diagnostic challenge in clinical routine. Neuropediatr 2013; 44: 34–9.

5. Lynch KM, Brett F. Headaches that kill: a retrospective study of incidence, etiology and clinical features in cases of sudden death. Cephalalgia 2012; 32: 972–8.
6. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. J Headache Pain 2015; 17: 5.
7. Blok KM, Rinkel GJ, Majoie CB, et al. CT within 6 hours of headache onset to rule out subarachnoid hemorrhage in nonacademic hospitals. Neurology 2015; 84: 1927–32.
8. Ducros A, Wolff V. The typical thunderclap headache of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and its various triggers. Headache 2016; 56: 657–73.
9. Borsook D, May A., Goadsby P.J., Hargreaves R. The Migraine Brain. Oxford, 2009.
10. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. Brain 2005; 128: 2068–77.
11. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. JAMA 2009; 301: 2563–70.
12. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. Cephalalgia 2010; 30: 129–36.
13. Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, et al. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. Brain 2016; 139: 2015–23.
14. Chaila E, Ali E, Rawluk D, Hutchinson M. "Switching off" SUNCT by sudden head movement: a new symptom. J Neurol 2011; 258: 694–5.
15. 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.
16. Riederer F, Marti M, Luechinger R, et al. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. World J Biol Psychiatry 2012; 13: 517–25.
17. Riederer F, Gantenbein AR, Marti M, Luechinger R, Kollias S, Sander PS. Decrease of Gray Matter Volume in the Midbrain is Associated with Treatment Response in Medication-Overuse Headache: Possible Influence of Orbitofrontal Cortex. J Neuroscience 2013; 33: 15343–49.
18. Chen Z, Chen X, Liu M, Liu S, Ma L, Yu S. Volume gain of periaqueductal gray in medication-overuse headache. J Headache Pain 2017; 18: 12.



Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer
 2. Neurologische Abteilung
 Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel
 Karl Landsteiner Institut für Klinische Epilepsieforschung & Kognitive Neurologie
 Lehrbeauftragter der Universität Zürich
 E-Mail: franz.riederer@uzh.ch

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

- 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.

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 Gröbming,
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis zu 4x im Jahr

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

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentli-
chung von wissenschaftlichen Originalarbei-
ten sowie einschlägigen Berichten aus dem In-
und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrags 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.

Den Schlaf regulieren

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

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

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

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

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

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



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

Keine Beeinträchtigung der Kognition

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

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

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

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

Literatur:

1. EPAR Circadin® Stand 05/2010.
2. Circadin® Fachinformation, Stand 5 / 2014.
3. Wade AG et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Res Opin* 2011; 27: 87–98.
4. British Association for Psychopharmacology. Consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1577–600.
5. 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 Seite 165

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.**

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.



www.sanova.at

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



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

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

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

circadin®
Retardiertes Melatonin

Perscleran® – die günstigste MS-Therapie in der HELLGELBEN BOX¹: KEINE chefärztliche Vorabbewilligung erforderlich

Mit Perscleran® (20 mg/ml) bringt G.L. Pharma am 01.03. das erste und einzige¹ Nachfolge-Glatirameracetat auf den österreichischen Markt.

Äquivalente Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerabilität von Perscleran® und Copaxone® 20 mg/ml auf Basis einer Phase-III-Zulassungsstudie²

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Perscleran® wurde in einer weiterfüh-

renden Open-Label-Studie über 2 Jahre aufrecht erhalten. Zusätzlich ist eine Umstellung von Copaxone® 20 mg/ml auf Perscleran® sicher und gut verträglich².

Perscleran® – die 1. Wahl bei milder/moderater RRMS³

Perscleran® ist mit Abstand die günstigste MS-Therapie⁴ – pro Patient pro Jahr werden im Vergleich zu Copaxone®

20 mg/ml 34 % = 2.490 € eingespart⁵. Perscleran® ist als echte Monatspackung (30 Stk.) erhältlich¹.

G.L. Pharma bietet dem MS-Personal und den Patienten ein umfassendes & kostenloses Service (wie z. B. einen Autoinjektor⁶, Schulungsunterlagen, Informationsmaterialien für Patienten u.v.m.).

Weitere Informationen:

www.perscleran.at

www.ich-lebe-mit-ms.at

Referenzen:

¹WVZ 11/2017.

²Public Assessment Report NL/H/3212/001/DC, 06.06.2016. Cohen J et al., JAMA Neurol 2015; 72. Selmaj K et al., Mult Scler 2017 Jan 1.

³Verlaufsmod. Therapie für milde/moderate RRMS lt. DGN-Leitlinien, 01/2012, AWMF-Reg.nr.: 030/050; zusätzl. ist die RöV 2005 zu berücksichtigen: „Zweckmäßigkeit & Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen“ §2 (2) Z1 u. (3).

⁴Preisvgl. Tagestherapie (KP) Perscleran® vs. MS-Basistherapeutika (Glatirameracetat, Interferone, Dimethylfumarat, Teriflunomid) lt. WVZ 11 /2017.

⁵Preisvgl. Perscleran® vs. Copaxone® p.a. (KP) lt. WVZ 08/2017 (Preismodell Copaxone® nicht berücksichtigt).

⁶CE Zertifizierung entspr. Directive 93/42/EEC Medical Devices.

RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 167

Perscleran 20 mg/ml-Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat* entsprechend 18 mg Glatiramer-Base pro Fertigspritze; *Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig bezüglich der Aminosäuresequenz charakterisiert werden, jedoch ist die vollständige Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. Sonstige Bestandteile: Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Glatirameracetat ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS). Glatirameracetat ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Glatirameracetat ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03AX13. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen: 4 und 30 Fertigspritzen.

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

Perscleran®

Glatiramacetat

Referenzprodukt: Copaxone®

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

KEINE chefärztliche Vorabbewilligung erforderlich¹



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

Echte Monatspackung
zu 30 Stück¹

Fachkurzinformation zur Titelflappe

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

Fachkurzinformation zum Insetat auf 2. Umschlagseite

Bezeichnung des Arzneimittels: Quetiapin Sandoz 25 / 50 / 100 / 200 / 300 mg – Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 25 / 50 / 100 / 200 / 300 mg Quetiapin (als Quetiapin-fumarat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 16,05 / 32,08 mg / 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 und Quetiapin Sandoz 50 mg - Filmtabletten: Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172). Zusätzlich für Quetiapin Sandoz 100 mg – Filmtabletten: Eisenoxid gelb (E172).

Inhaber der Zulassung: Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 07/2016, für 100/200/300 mg: 11/2016

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.

Fachkurzinformation zum Insetat 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:** Ober- und Unter- (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; **Kapselhülle 50 mg:** Ober- (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; **Unter- (rosafarben):** 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 Insetat auf Seite 157

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

Fachkurzinformation zum Insetat auf der 4. Umschlagseite

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

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

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, Natriumdoodecylsulfat, 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.**

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 15mg/30 mg/60mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Mannitol (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b); **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung; Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung 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

TEVA



COPAXONE®
(glatiramer acetate)

Fachkurzinformation siehe Seite 168