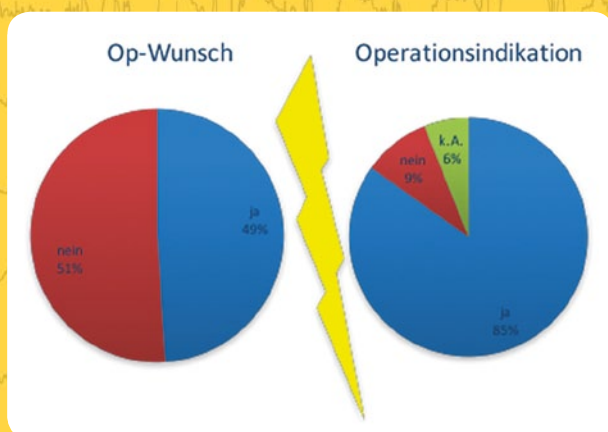


Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

Multisystematrophie: Klinik und Therapie

S. Eschböck, G. K. Wenning

NEUROCHIRURGIE

Das akute Subduralhämatom bei geriatrischen Patienten: Wieviel Neurochirurgie brauchen wir?

C. Unterhofer et al.

PSYCHIATRIE

Reprogrammierte Zellen: Zukunft der psychiatrischen Forschung?

U. Sauerzopf et al.

Sensibilisierung auf Amphetamine: Bedeutung für die Schizophrenie- und Suchtforschung

A. Weidenauer et al.

RUBRIKEN

Fallbericht: Versicherungsschutz in der stationären Psychiatrie beschäftigt den Obersten Gerichtshof – eine Fallbesprechung

L.-M. Marzi, G. Schlager

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles: Migräne

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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

= 1× TÄGLICH LIXIANA[®]*,²

Fachkurzinformation siehe Seite 58

* 1× täglich über alle zugelassenen Indikationen (s. Ref. 2).
Standarddosierung einmal täglich 60 mg Edoxaban über alle zugelassenen Indikationen
(bei VTE nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz über min. 5 Tage)
mit Dosisreduktion auf 30 mg (Eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 15–50 ml/min),
geringes Körpergewicht < 60 kg, P-gp-Inhibitoren
(Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Ciclosporin)).

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

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

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

Lixiana.at




Lixiana[®]
edoxaban

 Daiichi-Sankyo

Neurologie

- 47 Multisystematrophie: Klinik und Therapie**
S. Eschlböck, G. K. Wenning

Neurochirurgie

- 53 Das akute Subduralhämatom bei geriatrischen Patienten: Wieviel Neurochirurgie brauchen wir?**
C. Unterhofer, S. Hartmann, K. Wittlinger, Ch. F. Freyschlag, M. Ortler, C. Thomé

Psychiatrie

- 60 Reprogrammierte Zellen: Zukunft der psychiatrischen Forschung?**
U. Sauerzopf, A. Weidenauer, N. Praschak-Rieder, S. Kasper, H. Sitte, M. Willeit
- 66 Sensibilisierung auf Amphetamine: Bedeutung für die Schizophrenie- und Suchtforschung**
A. Weidenauer, U. Sauerzopf, L. Bartova, M. Bauer, N. Praschak-Rieder, S. Kasper, M. Willeit

Rubriken

Fallbericht

- 72 Versicherungsschutz in der stationären Psychiatrie beschäftigt den Obersten Gerichtshof – eine Fallbesprechung**
L.-M. Marzi, G. Schlager

- 76 News-Screen Neurologie**

- 78 News-Screen Psychiatrie**

Aktuelles

- 80 Migräne**
G. Brössner

- 82 Pharma-News**

- 64 Impressum**

Titelbild: Operationsindikation unter den befragten Neurochirurgen vs. Operationswunsch unter den befragten Patienten. Aus C. Unterhofer et al. Das akute Subduralhämatom bei geriatrischen Patienten: Wieviel Neurochirurgie brauchen wir? Abb. 2, S. 56

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

CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

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

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her⁷

Empfehlung als Mittel der ersten Wahl

Die Britische Vereinigung für Psychopharmakologie empfiehlt Circadin® bei Patienten mit primärer Insomnie ab 55 Jahren als Therapie der ersten Wahl⁸

Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung

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



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 05.2014

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN

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

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

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

Multisystematrophie: Klinik und Therapie

S. Eschlböck, G. K. Wenning

Kurzfassung: Die Multisystematrophie (MSA) ist eine sporadisch auftretende, neurodegenerative Erkrankung des zentralen und autonomen Nervensystems. Die klinische Präsentation, welche durch eine große Variabilität an Symptomen gekennzeichnet ist, umfasst unter anderem ein Parkinson-Syndrom, zerebelläre Ataxie und progressive autonome Funktionsstörungen. Alpha-Synuclein-Einschlüsse in den Oligodendroglia (Papp-Lantos-Körperchen) stellen die zugrunde liegende Neuropathologie dar und führen sekundär zur Neurodegeneration. Die MSA, für welche bis heute keine krankheitsmodifizierenden Substanzen existieren, stellt sowohl hinsichtlich Diagnose als auch Therapie eine Herausforderung in der klinischen Praxis dar. Obwohl eine symptoma-

tische Behandlung zur Verfügung steht, zeigt diese leider nur ein limitiertes Ansprechen. Nichtsdestotrotz bilden rezente Fortschritte in der Wissenschaft eine solide Basis für die Entwicklung zukünftiger Therapiestrategien.

Schlüsselwörter: atypische Parkinson-Erkrankungen, Multisystematrophie, M. Parkinson, Diagnose, Therapie

Abstract: Multiple system atrophy – clinical presentation and treatment. Multiple system atrophy (MSA) is a sporadic neurodegenerative disease affecting the central and autonomic nervous system. The clinical presentation is highly variable and comprises parkinsonism, cerebellar ataxia and progressive autonomic

failure. Alpha-synuclein aggregates in oligodendroglia (Papp-Lantos bodies) are considered to represent the underlying pathology leading secondary to neurodegeneration. In clinical routine diagnosis and therapy are challenging. Up to now there exists no therapy, which can stop or slow down disease progression and symptomatic treatment options are currently limited. Nonetheless, recent progress in research provides a solid foundation for the development of future therapeutic strategies. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2018; 19 (2): 47–52.

Keywords: atypical parkinsonian disorders, multiple system atrophy, Parkinson's disease, diagnosis, therapy

Die Multisystematrophie (MSA), welche früher in die olivoponto-zerebelläre Atrophie (OPCA), striato-nigrale Degeneration (SND) und das Shy-Drager-Syndrom (SDS) unterteilt wurde, zeichnet sich durch eine progressive Neurodegeneration und Gliose, welche unter anderem die Substantia nigra, das Striatum, den Nucleus olivaris inferior, die Pons und das Cerebellum miteinschließt, aus [1]. Die sporadisch auftretende MSA zählt neben der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) und der kortikobasalen Degeneration zu den sogenannten atypischen Parkinson-Syndromen, welche insbesondere im Frühstadium schwierig von der klassischen Parkinson-erkrankung zu unterscheiden sind.

Die MSA ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl an Symptomen, wie zum Beispiel motorische Beschwerden in Form eines Parkinson-Syndroms mit mangelhaftem Ansprechen auf L-Dopa und/oder ein zerebelläres Syndrom sowie eine komplexe autonome Dysfunktion. Rezente Entwicklungen in der Forschung ermöglichten ein besseres Verständnis der MSA, die allerdings trotz erheblicher Fortschritte bis dato nicht heilbar ist.

■ Epidemiologie

Die MSA ist eine sporadisch auftretende Erkrankung, welche aufgrund ihrer Inzidenz von 3/100000 Einwohnern/Jahr in der Altersgruppe von 50–99 Jahren [2] und einer Prävalenzrate von 4,4/100000 Einwohnern [3] als sogenannte „orphan disease“ gilt. Im Gegensatz zum idiopathischen Parkinson-Syndrom, welches mehr Männer als Frauen betrifft [4], sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen. Die MSA, deren Erkrankungsbeginn in der sechsten Lebensdekade liegt, ist durch ein medianes Überleben von 9,8 Jahren nach Symptombeginn charakterisiert [5, 6]. Ein „benigner“ Verlauf mit einer

langsameren Progression und einem Überleben von über 15 Jahren ist in einem kleinen Prozentsatz von Patienten dennoch beschrieben [7].

■ Neuropathologie

Oligodendrogliale zytoplasmatische Einschlusskörper (glial cytoplasmatic inclusions, GCIs), sogenannte Papp-Lantos-Körperchen, aus fehlgefaltetem alpha-Synuclein, stellen das zugrunde liegende neuropathologische Korrelat dar [8]. In geringer Ausprägung sind alpha-Synuclein-Aggregate zudem intranukleär in Oligodendrozyten sowie in neuronalen Axonen, Kernen und im Zytoplasma zu finden [9]. Weitere Merkmale umfassen einen Zellverlust einhergehend mit einer olivoponto-zerebellären Atrophie und striato-nigralen Degeneration. Der Untergang von Neuronen in Hypothalamus, Hirnstamm (noradrenerge und serotonerge Hirnstammkerne, Nucleus dorsalis des Nervus vagus, Nucleus ambiguus) und Rückenmark (Neurone des Nucleus intermediolateralis, Onuf-Kern) ist mit einem komplexen autonomen Versagen sowie Schlafstörungen (REM-Schlafstörung, Restless-Legs-Syndrom, inspiratorischer Stridor und zentrale Schlafapnoe) vergesellschaftet [8, 10–14]. Begleitet wird die Neuropathologie zudem von aktivierter Mikroglia [15] und reaktiver Astroglie [16].

Die Pathogenese, die zur Aggregation von alpha-Synuclein führt, ist weitgehend noch ungeklärt. Es wird die Hypothese angenommen, dass die MSA eine primäre Oligodendroglieopathie ist und die Neurodegeneration sekundär resultiert. Ergebnisse aus präklinischen Modellen deuten daraufhin, dass die Dislokation von p25alpha, einem Myelindestabilisator, in die Zellkörper von Oligodendrozyten die Akkumulation von alpha-Synuclein durch erhöhte Aufnahme und/oder Überexpression von alpha-Synuclein möglicherweise induziert. In weiterer Folge kommt es zur Formierung von GCIs aus alpha-Synuclein und p25alpha. Der Verlust von neurotrophen Faktoren, mitochondriale und proteasomale Dysfunktion sowie die Generierung von oxidativem Stress treiben die Kaskade des oligodendroglialen Zelltodes an. Mikrogliale Aktivierung und Freisetzung von fehlgefaltetem alpha-Synuclein aus Oligodendrozyten, welches

Eingelangt am 04.04.2017, angenommen nach Review am 06.10.2017, Pre-Publishing Online am 09.04.2018

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Sabine Eschlböck, Universitätsklinik Innsbruck, Abteilung für Neurologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: Sabine.Eschlboeck@i-med.ac.at

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Multisystematrophie (nach Gilman et al. 2008 [21])**Sporadische Erkrankung mit einem progressiven Verlauf (Symptombeginn > 30)****Wahrscheinlich**

Autonome Störung

- Harninkontinenz (in Kombination mit einer erektilen Dysfunktion bei Männern) oder
- Blutdruckabfall um ≥ 30 mmHg systolisch oder ≥ 15 mmHg diastolisch nach drei Minuten im Stehversuch

In Kombination mit

- Bewegungsstörung
- Parkinson-Syndrom (Bradykinese mit Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität) mit mangelhaftem Ansprechen auf L-Dopa oder
- zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung)

Möglich

Autonome Störung

- mindestens ein Symptom einer nicht durch andere Ursachen erklärbaren Blasenfunktionsstörung (Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz oder inkomplette Blasenentleerung sowie erektile Dysfunktion bei Männern) oder
- orthostatische Hypotonie, die nicht den Kriterien einer „wahrscheinlichen MSA“ entspricht

In Kombination mit

- Bewegungsstörung
- Parkinson-Syndrom (Bradykinese mit Rigor, Tremor oder posturale Instabilität) oder
- zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung)

Plus mindestens ein Zusatzkriterium

Mögliche MSA-P oder MSA-C:

- Babinski-Zeichen mit Hyperreflexie
- Stridor

Mögliche MSA-P:

- progressives Parkinson-Syndrom
- schlechtes Ansprechen auf L-Dopa
- posturale Instabilität innerhalb von drei Jahren nach motorischem Krankheitsbeginn
- Gangataxie, zerebelläre Dysarthrie, Extremitätenataxie, zerebelläre Okulomotorikstörung
- Dysphagie innerhalb von fünf Jahren nach motorischem Krankheitsbeginn
- Atrophie des Putamens, mittleren Kleinhirnstiels, Pons, Cerebellums im MRT
- Hypometabolismus im Putamen, Hirnstamm, Cerebellum im FDG-PET

Mögliche MSA-C:

- Parkinson-Syndrom (Bradykinese und Rigidität)
- Atrophie des Putamens, mittleren Kleinhirnstiels oder Pons im MRT
- Hypometabolismus in der FDG-PET im Putamen
- präsynaptische nigrostriatale dopaminerge Denervation in der SPECT- oder PET-Untersuchung

von benachbarten Neuronen aufgenommen wird, tragen synergistisch zur Neurodegeneration bei [17, 18]. In letzter Zeit wurde eine Prion-ähnliche Propagation der MSA-Pathologie diskutiert, wenngleich diese Befunde umstritten sind [19, 20].

■ Klinische Präsentation

Die Kardinalsymptome der MSA umfassen ein Parkinson-Syndrom, zerebelläre Zeichen sowie autonome Funktionsstörungen und Pyramidenbahnzeichen. Die klinische Einteilung erfolgt in eine MSA-C (zerebellärer Subtyp) und MSA-P (Parkinsonvariante), deren klinische Präsentation je nach Subtyp unterschiedlich akzentuiert ist [21]. Während die MSA-P der vorherrschende Subtyp (60 %) in der westlichen Hemisphäre ist, zeichnet sich eine umgekehrte Verteilung in der östlichen Erdhalbkugel ab [22–24].

Insbesondere im Frühstadium ist die MSA-P häufig schwierig von der klassischen Parkinsonerkrankung abzugrenzen. Die im Verlauf auftretenden Symptome, einhergehend mit einem Parkinson-Syndrom mit schlechter Ansprechbarkeit auf L-Dopa, ausgeprägter Akinese und Rigidität sowie einer frühen posturalen Instabilität sprechen für einen atypischen Verlauf [25]. Zusätzliche Symptome, welche die Diagnose einer MSA weiter unterstützen, sind ein irregulärer Halte- und Aktionstremor mit stimulussensitiven Myoklonien [22], orofaziale Dystonie [26, 27] sowie eine früh beginnende Dysphagie [28].

Die klinische Präsentation bei Patienten mit einer MSA-C ist vorwiegend ein zerebelläres Syndrom einhergehend mit einer Stand- und Gangataxie, Gliedmaßenataxie, einer skandierenden Dysarthrie sowie einer zerebellären Okulomotorikstörung [22].

Ein komplexes autonomes Versagen, welches eine Reihe von Organsystemen betreffen kann, charakterisiert des Weiteren dieses atypische Parkinson-Syndrom. Im Vordergrund stehen hierbei urologische und kardiovaskuläre Funktionsstörungen. Letztere ist gekennzeichnet durch einen schweren und abrupten Blutdruckabfall von über 30/15 mmHg innerhalb von drei Minuten nach Orthostase [21]. Typische Symptome umfassen dabei Schwindel, Sehstörungen, Konzentrationsstörungen, Nackenschmerzen bis hin zu Synkopen [29]. In horizontaler Körperposition kann es zudem zu hypertensiven Blutdruckentgleisungen als Ausdruck der kardiovaskulären Dysfunktion kommen [30]. Zudem leiden die Patienten an einer ausgeprägten urogenitalen Funktionsstörung mit gesteigertem Harndrang, Dranginkontinenz, Nykturie und unvollständiger Blasenentleerung sowie einer erektilen Dysfunktion bei Männern [31]. In Bezugnahme auf Letzteres scheint die reduzierte genitale Sensibilität bei MSA-Patientinnen das Pendant zur Impotenz darzustellen [32].

Weitere nicht-motorische Symptome umfassen eine progressive Anhidrose, Obstipation, REM-Schlafverhaltensstörung, respiratorische Symptome [33] sowie eine depressive Verstimmung. Eine Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten, welche insbesondere frontal-exekutive Funktionen betrifft, kann ebenfalls bei der MSA präsent sein [34].

■ Diagnose

Die Diagnose erfolgt klinisch anhand international anerkannter Konsensuskriterien [21] (Tabelle 1), welche obligat die Präsenz einer vegetativen Dysfunktion (urologische Funktionsstörung oder orthostatische Hypotonie) in Kombination mit einem weiteren Teilsymptomenkomplex in Form eines Parkinson-Syndroms mit geringer Ansprechbarkeit auf L-Dopa oder eines zerebellären Syndroms fordern. Zudem unterstützen sogenannte Warnsymptome wie sudomotorische und thermoregulatorische Störungen, Haltungsabnormalitäten (z. B. disproportionaler Antecollis, Kamptokormie) als auch eine emotionale Instabilität die Diagnose einer MSA [28].

Zusatzdiagnostik

Zusätzliche Untersuchungen sind wichtig, um die Diagnose abzusichern und andere Ursachen auszuschließen. Typische Befunde in der 1,5 T-MRT-Bildgebung umfassen Atrophien im Putamen, mittleren Kleinhirnstiel, Pons oder Zerebellum

sowie Signalalterationen in entsprechenden Gehirnarealen (hyperintensiver Randsaum im dorsolateralen Putamen „putaminal rim sign“, putaminale Hypointensität in T2-Sequenzen, „hot-cross-bun sign“) [35]. Neue MRT-Techniken wie das diffusionsgewichtete MRT und MRT-basierte Planimetrie und Volumetrie können die Differentialdiagnose von atypischen Parkinson-Syndromen zudem weiter unterstützen [36].

Nuklearmedizinische Verfahren beinhalten unter anderem das FDG-PET, welches bei MSA-Patienten mit einem Hypometabolismus im Putamen, Hirnstamm und/oder Zerebellum einhergeht [37–39]. Die Darstellung einer präsynaptischen dopaminergen Denervation mittels ^{18}F -Dopa-PET, ^{123}I - β -CIT-SPECT oder ^{123}I -FP-SPECT erlaubt des Weiteren eine Abgrenzung zwischen degenerativen und nicht-degenerativen Parkinson-Syndromen. Zur weiteren Differenzierung zwischen MSA-P und dem idiopathischen Parkinson-Syndrom kann die Darstellung der postsynaptischen Dopaminrezeptoren (DR) mit ^{11}C -Racloprid-PET und ^{123}I -IBZM-SPECT genutzt werden, wenngleich ein Drittel der Patienten eine normale DR-Rezeptorbindung zeigen [36].

Unter dem Aspekt einer suboptimalen diagnostischen Treffsicherheit sollte auch die Darstellung der kardialen Innervation mittels ^{18}F -Fluorodopamin-PET und ^{123}I -MIBG-Szintigraphie gewertet werden [40]. Hierbei werden im Gegensatz zum idiopathischen Parkinson-Syndrom bei Patienten mit MSA intakte postganglionäre sympathische Efferenzen nachgewiesen [41].

Zur Abklärung einer neurogenen Blasenentleerungsstörung findet die Urodynamik in der klinischen Praxis Anwendung. Typische Befunde umfassen vor allem in frühen Stadien der Krankheit eine Detrusorhyperreflexivität und/oder Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie und im Krankheitsverlauf einen hypokontraktilen Detrusormuskel [42]. Zur Evaluierung der kardiovaskulären Dysfunktion stehen der Schellong-Test und die Kipptischuntersuchung zur Detektion einer orthostatischen Hypotension (OH) und eine 24-h-Blutdruckmessung zur Identifikation einer nächtlichen Hypertension zur Verfügung [40]. Zum Ausschluss einer anderen Ätiologie sollten bei Patienten mit zerebellärer Manifestation unter anderem hereditäre zerebelläre Ataxien und eine Paraneoplasie ausgeschlossen werden [43].

■ Therapie

Derzeit gibt es keine Substanzen, welche die Erkrankung aufhalten können. Symptomatische Therapiekonzepte zielen vor allem auf die Behandlung des Parkinson-Syndroms sowie der autonomen Funktionsstörungen ab (Tabelle 2).

Motorische Störungen

Zur Behandlung der Parkinsonsymptome stellt L-Dopa das Mittel der ersten Wahl dar. Im Gegensatz zum idiopathischen Parkinson-Syndrom berichten allerdings nur etwa 30–50 % der Patienten von einem Benefit mit einem transienten Effekt von etwa 3,5 Jahren [5, 6]. Die Dosis kann bei guter Toleranz auf bis zu 1000 mg/d gesteigert werden. Nebenwirkungen wie unter anderem eine Exazerbation der orthostatischen Hypotension und Übelkeit sind hierbei in Betracht zu ziehen. Als

Tabelle 2: Praktisches Management der Multisystematrophie (nach [40, 84])

I. Parkinson-Syndrom

L-Dopa	bis zu 1000 mg/d
Dopaminagonisten (alternativ)	Dosierung wie bei Parkinson-Patienten
Amantadin (alternativ)	bis zu 3 x 100 mg/d

II. Fokale Dystonie

Botulinumtoxin A

III. Blasenfunktionsstörung

Harninkontinenz: Anticholinergika (Darifenacin, Tropicium, Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin)

Inkomplette Blasenentleerung: Intermittierende Selbst- bzw. Fremdkatheterisierung bei > 100 ml Restharn bzw. suprapubische Katheteranlage

Nächtliche Polyurie: Desmopressin: 5–40 µg/d Nasenspray, 100–400 µg/d p.o.

IV. Erektile Dysfunktion

Sildenafil	50–100 mg
Alprostadil	intrakavernöse Injektion 10–20 µg

V. Orthostatische Hypotension

Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Flüssigkeits- und Salzzufuhr

Kompressionsstrümpfe und/oder abdominale Bandagen

Schlafen mit Oberkörperhochlagerung (30°)

Mechanische Manöver beim Aufstehen (z. B. Beine kreuzen)

Vermeidung von Triggerfaktoren (große kohlenhydratreiche Portionen, Alkoholkonsum, warme Umgebungstemperaturen, Pressen bei Miktion und Defäkation)

Medikamentöse Therapie

Midodrin	3 x 2,5–10 mg/d
Fludrokortison	0,1–0,2 mg/d
Ephedrin	3 x 25–50 mg/d
Droxidopa	2 x 300 mg/d

Postprandiale Hypotension:

Octreotid	1 µg/ kg sc
Koffein	250 mg
Acarbose	100 mg

VI. Respiratorische Symptome

CPAP- oder BiPAP-Therapie

VII. Hypersalivation

Botulinumtoxin A	Injektion in Glandulae parotideae und Glandulae submandibulares:
Glycopyrrrolat	2 x 1 mg/d

VIII. Obstipation

Macrogol-Wasser-Lösung 1x1 Beutel/d

IX. Depression

SSRIs (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamin)

X. REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Clonazepam	0,5–1 mg/d
Melatonin	3 mg/d

XI. Supportive Maßnahmen

Ergotherapie
Physiotherapie
Logotherapie
Psychologische Betreuung
Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) (im Spätstadium)

Alternative stehen in ausgewählten Fällen Dopaminagonisten und Amantadin zur Verfügung [40, 44].

Für die Behandlung der zerebellären Funktionsstörung gibt es derzeit keine medikamentösen Therapiemöglichkeiten. Bei Patienten mit ausgeprägter Extremitätendystonie und orofazialer Dystonie kann eine lokale Injektion von Botulinumtoxin A angedacht werden [45]. Die im Rahmen einer vorbestehenden Dysphagie auftretende Hypersalivation kann mit Botulinumtoxin-A-Injektionen in die Glandulae parotideae und Glandu-

lae submandibulares behandelt werden [46]. Als Alternative kann eine Therapie mit Glycopyrrolat in Betracht gezogen werden, wenngleich keine Daten bei Patienten mit MSA vorliegen [40]. Aufgrund der limitierten pharmakologischen Maßnahmen sind eine regelmäßige Physiotherapie, Ergotherapie sowie Logotherapie inklusive Schlucktraining essentiell.

Nicht-motorische Symptome

Obwohl es für die Behandlung einer orthostatischen Hypotension eine große Auswahl an Medikamenten gibt, liegen nur wenig evidenzbasierte Daten vor. Für die klinische Praxis sind nicht-pharmakologische Maßnahmen somit bedeutungsvoll und einer medikamentösen Therapie initial vorzuziehen. Konservative Strategien umfassen dabei eine ausreichende Flüssigkeits- und Salzzufuhr, Kompressionsstrümpfe und/oder abdominelle Bandagen sowie kleine über den Tag verteilte Mahlzeiten. Weitere Maßnahmen wie die Oberkörperhochlagerung (30°) während der Nacht sowie mechanische Manöver (z. B. Beine kreuzen bei Orthostase) tragen zudem dazu bei, den Blutdruck zu stabilisieren. Triggerfaktoren wie große kohlenhydratreiche Portionen, Alkoholkonsum, warme Umgebungstemperaturen sowie Pressen bei Miktio und Defäkation sollten hingegen vermieden werden [29].

Die pharmakologische Therapie zielt dahingehend ab, das intravasale Volumen zu erhöhen sowie durch Vasokonstriktion das venöse Pooling zu reduzieren [47]. Der α 1-Adrenorezeptoragonist Midodrin besitzt eine ausreichende Evidenzbasis hinsichtlich Wirksamkeit bei diesem Patientenkollektiv [48–50] und wird in einer Dosierung von $3 \times 2,5$ –10 mg/d empfohlen [40]. In der klinischen Routine findet, im Off-Label-Use, das Mineralokortikoid Fludrokortison Anwendung. Das Dosierungsschema bei Monotherapie entspricht dabei 0,1–0,2 mg/d [51]. Da als Nebenwirkung unter anderem eine Hypokaliämie auftreten kann, ist auf eine regelmäßige Kontrolle der Elektrolyte zu achten [52]. Für Droxidopa (L-Dihydroxyphenylserin L-DOPS), welches eine Vorstufe von Noradrenalin darstellt, liegen positive Ergebnisse aus rezenten Studien vor [53]. Da eine Zulassung für Europa bis dato nicht vorliegt, stellt das Sympathomimetikum nur in ausgewählten Fällen (off-label) eine Therapieoption dar. Ferner liegen eine Bandbreite von weiteren Substanzen (off-label) vor, unter welchen eine Verbesserung der Symptomatik beschrieben wurde [54–58].

Da als häufige Nebenwirkung bei Einnahme von Antihypotensiva das Risiko einer Liegend-Hypertension erhöht ist, sollte unter entsprechender Therapie auf regelmäßige Blutdruckkontrollen (Blutdrucktagebuch, 24h-Blutdruckmessung in ausgewählten Fällen) geachtet und die abendliche Einnahme von blutdrucksteigernden Medikamenten vermieden werden. Weiters sind eine Oberkörperhochlagerung während der Nacht sowie der Verzicht auf eine horizontale Körperposition während des Tages hilfreich, um nächtlichen hypertensiven Blutdruckspitzen entgegenzuwirken [59].

In Einzelfällen bei Patienten mit ausgeprägten Blutdruckfluktuationen im Liegen kann unter individueller Nutzen-Risikoabwägung eine Therapie mit einem kurzwirksamen Antihypertensivum angedacht werden [40]. Pharmakologische Konzepte umfassen unter anderem Nifedipin, Clonidin, transdermales Nitroglycerin oder Losartan [60–62]. Bei unzureichender Evi-

denzbasis für die Wirksamkeit dieser Substanzen bei diesem Patientenkollektiv ist insbesondere die nächtliche Sturzgefahr und das erhöhte Risiko einer Exazerbation der morgendlichen OH in die Therapieentscheidung miteinzubeziehen [51]. Für die Behandlung der post-prandialen Hypotension stehen das Somatostatin-Analogon Octreotid [63–66] und als weitere Alternativen Koffein [67] und Acarbose [68, 69] zur Verfügung.

Insbesondere in frühen Stadien treten basierend auf einer Detrusorhyperreflexivität ein gesteigerter Harndrang oder eine Dranginkontinenz auf. Als Therapie der ersten Wahl werden Anticholinergika (Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin, Darifenacin und Tropicium) empfohlen. Nebenwirkungen wie Harnretention und Verschlechterung der Kognition müssen dabei in Betracht gezogen werden [70]. In ausgewählten Fällen steht alternativ eine vesikale Botulinumtoxin-A-Injektion zur Verfügung [71].

Zur Behandlung der neurogenen Blasenentleerungsstörung wird bei einer Restharnbildung von > 100 ml eine Selbst- oder Fremdkatheterisierung und in fortgeschrittenen Stadien häufig eine suprapubische Katheteranlage empfohlen. Zusätzliche pharmakologische Strategien umfassen die Therapie mit Cholinergika sowie α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten [72]. Anzu-merken ist, dass chirurgische Interventionen bei vorbestehender neurogener Blasenentleerungsstörung postoperativ meist mit einer Verschlechterung der Symptome einhergehen [73]. Desmopressin in Kombination mit Oberkörperhochlagerung während der Nacht kann zudem eine bestehende Nykturie verbessern [58].

Bei erektiler Dysfunktion kann der Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil empfohlen werden, welcher in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie Erektionsstörungen bei MSA-Patienten verbessern konnte [74]. Eine mögliche Verschlechterung der orthostatischen Hypotension muss dabei allerdings in Betracht gezogen werden. Als Alternative steht bei Ineffektivität der oralen Therapie eine intrakavernöse Injektionstherapie mit Prostaglandin (z. B. Alprostadil) zur Verfügung [75].

Bei chronischer Obstipation kann Macrogol-Wasser-Lösung [76] durch Erhöhung der intraluminalen Flüssigkeit eine Verbesserung der Symptomatik erzielen.

Da eine koexistierende Depression einen erheblichen negativen Faktor auf die Lebensqualität darstellt, sollte eine adäquate antidepressive Therapie initiiert werden [77]. Bei affektiven Störungen können SSRIs (z. B. Paroxetin, Fluoxetin) angedacht werden [75], wenngleich kaum Studien vorliegen, die eine pharmakologische Therapie der Depression bei Patienten mit Multisystematrophie untersuchten. Die Therapie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung beinhaltet als Mittel der ersten Wahl Clonazepam und alternativ Melatonin [78]. Die Verwendung einer CPAP- oder BiPAP-Behandlung wird zudem bei nächtlichem Stridor oder Schlafanope empfohlen [79].

■ Ausblick

Trotz des zunehmenden Forschungsinteresses und wesentlicher Meilensteine hinsichtlich Pathogenese, Diagnostik sowie

Planung und Durchführung von klinischen Studien ist die MSA nicht heilbar. Eine Bandbreite von Substanzen wie mesenchymale Stammzellen [80], Lithium [81], Rifampicin [82] und Rasagilin [83] wurden in klinischen Studien (Phase 2/3) getestet. Vielversprechende Erkenntnisse und hoffnungsvolle Therapieansätze aus präklinischen MSA-Modellen konnten allerdings nicht bestätigt werden.

Die Wirksamkeit von unter anderem mesenchymaler Stammzelltherapie (NCT02315027) und aktiver Immunisierung (AFFITOPE®; NCT02270489) werden derzeit in klinischen Studien getestet. Die Ergebnisse aus zwei rezenten klinischen Studien mit einem mikroglialen Modulator (AZD3241; NCT02388295) und Inhibitor der α -Synucleinoligomer-Formation (EGCG; NCT02008721) sind bis dato ausstehend und werden mit Spannung erwartet.

Insbesondere hinsichtlich der Entwicklung von krankheitsmodifizierenden Substanzen ist es wichtig, den genauen Krankheitsverlauf zu verstehen und Patienten in einem Frühstadium zu diagnostizieren. Unter dieser Prämisse wird derzeit eine zehnjährige Observationsstudie, die „Natural History Study of Synucleinopathies“ (NCT01799915), an mehreren internationalen Zentren durchgeführt, deren Ergebnisse von hohem wissenschaftlichem Nutzen sind.

■ Zusammenfassung

Die Multisystematrophie stellt nach wie vor sowohl hinsichtlich Diagnose als auch Therapie eine Herausforderung in der klinischen Praxis dar. Trotz verstärkter internationaler Forschungsaktivitäten stehen nur symptomatische Therapieoptionen mit begrenztem Ansprechen zur Verfügung. Dementsprechend sollte eines der wichtigsten Behandlungsziele der Erhalt der Lebensqualität darstellen und supportive Therapiemaß-

nahmen inklusive physikalischer Therapie und psychologische Betreuung essentielle Bestandteile im Management sein.

Aufgrund fehlender evidenzbasierter Daten und Empfehlungen sollten Therapieentscheidungen zudem individuell im Einzelfall getroffen und die Wirksamkeit und Nebenwirkungen im Krankheitsverlauf reevaluiert werden.

Dr. Sabine Eschlböck



Assistenzärztin an der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck.

E-Mail: sabine.eschlboeck@i-med.ac.at

Prof. Dr. Gregor K. Wenning MSc



Leiter der Abteilung für klinische Neurobiologie und des Autonomen Funktionslabors, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck.

E-Mail: gregor.wenning@i-med.ac.at

■ Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur:

- Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, et al. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012; 38: 4–24.
- Bower J, Maraganore D, McDonnell S, et al. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997; 49: 1284–8.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771–5.
- Ascherio A, Schwarzschild M. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1257–72.
- Low P, Reich S, Jankovic J, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 710–9.
- Wenning G, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 264–74.
- Petrovic I, Ling H, Asi Y, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord* 2012; 27: 1186–90.
- Papp M, Kahn J, Lantos P. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989; 94: 79–100.
- Yoshida M. Multiple system atrophy: α -synuclein and neuronal degeneration. *Neuropathology* 2007; 27: 484–93.
- Benarroch E. New findings on the neuropathology of multiple system atrophy. *Aut Neurosci* 2002; 96: 59–62.
- Benarroch E, Schmeichel A, Low P, Parisi J. Involvement of medullary serotonergic groups in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2004; 55: 418–22.
- Benarroch E, Schmeichel A, Sandroni P, Low P, Parisi J. Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology* 2006; 66: 378–83.
- Ozawa T. Morphological substrate of autonomic failure and neurohormonal dysfunction in multiple system atrophy: impact on determining phenotype spectrum. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 201–11.
- Benarroch E. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988–1001.
- Ishizawa K, Komori T, Sasaki S, et al. Microglial activation parallels system degeneration in multiple system atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 43–52.
- Fellner L, Jellinger K, Wenning G, et al. Glial dysfunction in the pathogenesis of α -synucleinopathies: emerging concepts. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 675–93.
- Song Y, Lundvig D, Huang Y, et al. p25 α relocates in oligodendroglia from myelin to cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Am J Pathol* 2007; 171: 291–303.
- Kuzdas-Wood D, Stefanova N, Jellinger K, et al. Towards translational therapies for multiple system atrophy. *Prog Neurobiol* 2014; 118: 19–35.
- Prusiner S, Woerman A, Mordes D, et al. Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: E5308–E5317.
- Watts J, Giles K, Oehler A, et al. Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 19555–60.
- Gilman S, Wenning G, Low P, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670–6.
- Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba J, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 2010; 25: 2604–12.
- Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070–83.
- Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan—a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7: 189–97.
- Tison F, Yekhelef F, Chrysostome V, et al. Parkinsonism in multiple system atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 701–9.
- Wenning G, Geser F, Poewe W. The „risus sardonius“ of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003; 18: 1211.
- Boesch S, Wenning G, Ransmayr G, et al. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 300–3.
- Köllensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008; 23: 1093–9.
- Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008; 358: 615–24.
- Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba J, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Aut Res* 2016; 26: 97–105.
- Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 65–9.
- Oertel W, Wächter T, Quinn N, et al. Reduced genital sensitivity in female pa-

- tients with multiple system atrophy of parkinsonian type. *Mov Disord* 2003; 18: 430–2.
33. Colosimo C. Nonmotor presentations of multiple system atrophy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 295–8.
34. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMS) study group. *Mov Disord* 2014; 29: 857–67.
35. Krismer F, Wenning G. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 232–43.
36. Brooks DJ, Seppi K. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009; 24: 949–64.
37. Eidelberg D, Takikawa S, Moeller J, et al. Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993; 33: 518–27.
38. Gilman S, Koeppe R, Junck L, et al. Patterns of cerebral glucose metabolism detected with positron emission tomography differ in multiple system atrophy and olivopontocerebellar atrophy. *Ann Neurol* 1994; 36: 166–75.
39. Perani D, Bressi S, Testa D, et al. Clinical/metabolic correlations in multiple system atrophy. A fludeoxyglucose F 18 positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1995; 52: 179–85.
40. Fanciulli A, Wenning G. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2015; 372: 249–63.
41. Goldstein D. Sympathetic neuroimaging. *Handb Clin Neurol* 2013; 117: 365–70.
42. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 600–6.
43. Lin D, Hermann K, Schmähmann J. Multiple system atrophy of the cerebellar type: clinical state of the art. *Mov Disord* 2014; 29: 294–304.
44. Wenning G. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 225–7.
45. Müller J, Wenning G, Wissel J, et al. Botulinum toxin treatment in atypical parkinsonian disorders associated with disabling focal dystonia. *J Neurol* 2002; 249: 300–4.
46. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18: 685–8.
47. Wenning GK, Braune S. Multiple system atrophy: pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2001; 15: 839–52.
48. Low P, Gilden J, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. *JAMA* 1997; 277: 1046–51.
49. Wright R, Kaufmann H, Perera R, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998; 51: 120–4.
50. Jankovic J, Gilden J, Hiner B, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95: 38–48.
51. Schroeder C, Jordan J, Kaufmann H. Management of neurogenic orthostatic hypotension in patients with autonomic failure. *Drugs* 2013; 73: 1267–79.
52. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 147–53.
53. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J. Droxidopa in neurogenic orthostatic hypotension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 875–91.
54. Jordan J, Shannon JR, Biaggioni I, et al. Contrasting actions of pressor agents in severe autonomic failure. *Am J Med* 1998; 105: 116–24.
55. Fouad-Tarazi F, Okabe M, Goren H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am J Med* 1995; 99: 604–10.
56. Singer W, Opfer-Gehrking T, McPhee B, et al. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1294–8.
57. Perera R, Isola L, Kaufmann H. Effect of recombinant erythropoietin on anemia and orthostatic hypotension in primary autonomic failure. *Clin Aut Res* 1995; 5: 211–3.
58. Sakakibara R, Matsuda S, Uchiyama T, et al. The effect of intranasal desmopressin on nocturnal waking in urination in multiple system atrophy patients with nocturnal polyuria. *Clin Aut Res* 2003; 13: 106–8.
59. Friedrich C, Reichmann H, Ziemssen T. Treatment of autonomic dysfunction in patients with extrapyramidal disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; 78: 445–55.
60. Jordan J, Shannon J, Pohar B, et al. Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in the hypertension of autonomic failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 35–42.
61. Shibao C, Gamboa A, Abraham R, et al. Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure. *Hypertension* 2006; 47: 522–6.
62. Arnold A, Okamoto L, Gamboa A, et al. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension* 2013; 61: 701–6.
63. Bordet R, Benhadjali J, Destée A, et al. Octreotide effects on orthostatic hypotension in patients with multiple system atrophy: a controlled study of acute administration. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 83–9.
64. Alam M, Smith G, Bleasdale-Barr K, et al. Effects of the peptide release inhibitor, octreotide, on daytime hypotension and on nocturnal hypertension in primary autonomic failure. *J Hypertens* 1995; 13: 1664–9.
65. Bordet R, Benhadjali J, Libersa C, et al. Octreotide in the management of orthostatic hypotension in multiple system atrophy: pilot trial of chronic administration. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 380–3.
66. Hoeldtke R, Horvath G, Bryner K, et al. Treatment of orthostatic hypotension with midodrine and octreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 339–43.
67. Onrot J, Goldberg M, Biaggioni I, et al. Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure. Therapeutic implications for postprandial hypotension. *N Engl J Med* 1985; 313: 549–54.
68. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, et al. Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2007; 50: 54–61.
69. Fukushima T, Asahina M, Fujinuma Y, et al. Role of intestinal peptides and the autonomic nervous system in postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 2013; 260: 475–83.
70. Winge K, CJ F. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006; 21: 737–45.
71. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 742–50.
72. Ito T, Sakakibara R, Yasuda K, et al. Incomplete emptying and urinary retention in multiple-system atrophy: when does it occur and how do we manage it? *Mov Disord* 2006; 21: 816–23.
73. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agno E, et al. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *NeuroUrol Urodyn* 2016; 35: 551–63.
74. Hussain I, Brady C, Swinn M, et al. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 371–4.
75. Fanciulli A, Wenning GK (eds). *Multiple System Atrophy*. Springer, Vienna; 2014.
76. Eichhorn T, Oertel W. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001; 16: 1176–7.
77. Gilman S, May S, Shults C, et al. The North American Multiple System Atrophy Study Group. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112: 1687–94.
78. Boeve B, Silber M, Ferman T. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003; 4: 281–4.
79. Iranzo A. Management of sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med* 2005; 6: 297–300.
80. Lee P, Lee J, Kim H, et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2012; 72: 32–40.
81. Saccà F, Marsili A, Quarantelli M, et al. A randomized clinical trial of lithium in multiple system atrophy. *J Neurol* 2013; 260: 458–61.
82. Low P, Robertson D, Gilman S, et al. Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 268–75.
83. Poewe W, Seppi K, Fitzner-Attas C, et al. Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 145–52.
84. Geser F, Wenning G. Klinik und Therapie der Multisystematrophie. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5: 56–62.

Das akute Subduralhämatom bei geriatrischen Patienten: Wieviel Neurochirurgie brauchen wir?

C. Unterhofer, S. Hartmann, K. Wittlinger, Ch. F. Freyschlag, M. Ortler, C. Thomé

Kurzfassung: Man kann vom neurochirurgischen Dilemma sprechen, wenn ein geriatrischer Patient mit einem schweren Schädel-Hirn-Trauma und einem akuten Subduralhämatom in den Schockraum kommt. Vor allem bei Patienten, die sich in einem schlechten neurologischen Zustand befinden und zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht mehr bei Bewusstsein sind, kann das Erstellen eines Behandlungsplanes aus vielerlei Gründen erschwert sein. Es werden bereits im Schockraum Fragen aufgeworfen, wie zum Beispiel, ob in Anbetracht des Alters überhaupt eine operative Behandlung in Betracht gezogen wird. Sollte man sich zu einer Operation entscheiden, ist auch die Invasivität der Behandlung (große Entlastungskraniotomie vs. Versuch einer Entleerung über eine kleinere osteoplastische Kraniotomie, Einsatz von multimodalem invasivem Monitoring) eine Einzelentscheidung. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob patientenbezogene Faktoren für Neurochirurgen eine Rolle spielen und inwiefern soziale Faktoren und Lebens-

umstände der Patienten in der Entscheidung zur weiteren Therapie miteinfließen.

Aufgrund all dieser Fragen ist es umso verständlicher, dass in der Akutsituation die „richtige“ Entscheidung oft schwer zu treffen ist – man will doch nur das „Beste“ für die schwer verletzten Patienten erreichen.

Die Vielzahl an kontroversen Fragestellungen, die bei der Entscheidung zum weiteren Procedure entstehen können, die unterschiedlichen Operationsarten, die gewählt werden können und den persönlichen Zugang von Neurochirurgen zu geriatrischen Patienten nahmen wir zum Anlass, unsere Umfragen zu starten: In unserer ersten Studie haben wir Neurochirurgen zu Indikationsstellungen und Therapie beim akuten Subduralhämatom bei einer geriatrischen Patientin befragt. In der zweiten Umfragestudie haben wir geriatrische Menschen interviewt, bezüglich ihrer Wünsche und Ängste, sollten sie selbst ein schweres Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstseinsverlust erleiden. Die Ergebnisse finden wir erstaunlich und widersprüchlich zugleich.

Schlüsselwörter: Schädel-Hirn-Trauma, geriatrische Patienten, akutes Subdural-Hämatom

Abstract: The role of age in the treatment of traumatic brain injury. Increasing life expectancy leads to aging of the population. It remains unclear, which factors influence neurosurgical decision-making when it comes to indications for e.g. evacuation of subdural hematomas in very old patients. Therefore, we aimed to investigate first, the importance of imaging criteria, patients' wishes or their next of kin's wishes and patient demographics on therapeutic decisions made by neurosurgeons. Second, to explore personal preferences regarding life-prolonging neurosurgical interventions among ambulatory, autonomous elderly people. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (2): 53–8.**

Keywords: craniocerebral injury, geriatric patients, acute subdural hematoma

■ Einleitung

Aus den Prognosen des Berliner Institutes für Evolution und Entwicklung (www.berlin-institut.org) geht hervor, dass in Europa die Einwohnerzahl im Jahre 2050 von 591 Millionen auf 542 Millionen zurückgehen wird, jedoch wird der Anteil jener Menschen, die älter als 65 Jahre sind, von 16 % auf 28 % anwachsen. Die Lebenserwartung wird von 76 auf 82 Jahre steigen. Durch das zunehmende Alter wird auch die Anzahl jener Patienten steigen, welche nach einem Unfall eine Verletzung des Schädels und des Gehirns erleiden [1]. Dementsprechend werden Neurochirurgen im Schockraum öfters mit dieser Thematik konfrontiert werden [1].

Für diese fragile Patientenpopulation hängt das Wiedererlangen eines selbstbestimmten Lebens an einem seidenen Faden: Komorbiditäten, reduzierte Reservemöglichkeiten und beeinträchtigte psychische und physische Funktionen können nach einem schweren Unfall den Weg zurück in die Selbständigkeit und Unabhängigkeit erschweren [1, 2]. Die Herausforderungen für Neurochirurgen beginnen somit nicht im Operationsaal, sondern bereits im Schockraum oder zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Krankenhaus.

Im Rahmen unserer Umfragen wollten wir einerseits von unseren neurochirurgischen Kollegen erfahren, welche Kriterien für die Behandlung geriatrischer Patienten mit einem raum-

fordernden akuten Subduralhämatom (aSDH) eine relevante Rolle spielen. Andererseits wollten wir von geriatrischen Patienten selbst erfahren, was sie für sich wünschen oder fürchten, sollten sie ein aSDH mit Bewusstseinsverlust erleiden.

■ Das akute Subduralhämatom

Das aSDH kann eine lebensbedrohliche Blutung sein [3–5]. Das Auftreten dieser Blutungsart nimmt mit zunehmendem Alter zu [3–7]. Die Wahrscheinlichkeit, sich von dieser Blutung zu erholen, nimmt aber mit zunehmendem Alter ab [4, 5]. Unterschiedliche Faktoren können die Mortalität und die Morbidität nach einem aSDH bei alten Patienten erhöhen [7–9]: der initiale neurologische Zustand, das Vorhandensein von mehr als drei Komorbiditäten, die Einnahme von gerinnungsbeeinflussenden Medikamenten und die Latenz zwischen Trauma und klinischer Verschlechterung [1, 6, 7].

Beim aSDH kommt es zu einer rasch fortschreitenden Blutansammlung zwischen harter Hirnhaut (Dura mater) und Hirnoberfläche (Cortex). Die Ursache ist meist traumatisch und bei geriatrischen Patienten häufig durch Sturzereignisse bedingt [6, 7].

Je größer und tiefer das Hämatom, umso mehr wird die Hirnoberfläche komprimiert und das Gehirn zur Gegenseite verdrängt. Das Gehirn kann dem zunehmenden Druck nicht ausweichen, da es vom knöchernen Schädel umgeben ist. Der rasch auftretende intrakranielle Druckanstieg äußert sich klinisch in einer Bewusstlosigkeit und kann unbehandelt zum Tode führen. Das Ausmaß der Hirnkompression und der Verdrängung wichtiger Hirnstrukturen bestimmt dann auch den klinischen Zustand des Patienten und seine Genesung.

Eingelangt am 09.06.2017, angenommen nach Review am 26.07.2018
Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: OA PD Dr. Claudia Unterhofer, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: claudia.unterhofer@tirol-kliniken.at

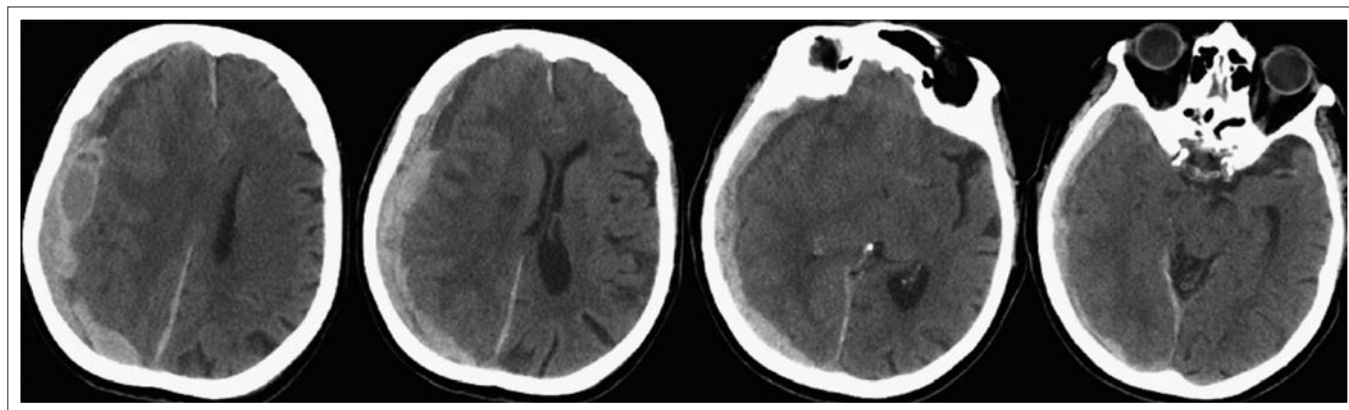


Abbildung 1: In die Befragung eingeschlossenes natives Schädel-CT der Patientin mit einem aSDH auf der rechten Seite und Mittellinienverlagerung nach links.

Aus Studien an jungen Menschen geht hervor, dass bei Patienten, die sich nach einem stattgehabten SHT in einem schlechten neurologischen Zustand befinden, die größtmögliche Operation (große Entlastungskraniotomie mit Duraerweiterungsplastik) angestrebt werden soll, um von Beginn an einem potenziellen Hirndruckanstieg entgegenzuwirken [10]. Über das Operationsausmaß bei sehr alten Patienten liegen bis dato noch keine prospektiv randomisierten Ergebnisse vor.

Im neurochirurgischen Alltag erlebt man, dass Neurochirurgen uneinheitlich an die Problematik eines sehr alten Patienten mit raumfordernden aSDH herangehen. Sowohl über die Größe der durchzuführenden Kraniotomie, als auch über das Einnähen einer Duraerweiterungsplastik und die Anlage von Messsystemen herrscht Uneinigkeit.

■ Geriatrische Patienten und das schwere Schädel-Hirn-Trauma

Der Begriff Geriatrie wurde durch Ignaz Leo Nascher erstmals im Jahre 1909 verwendet. Er publizierte seine erste Arbeit mit dem Thema „The diseases of old age and their treatment“. Der geriatrische Patient ist heute definiert durch geriatritypische Multimorbidität und höheres Lebensalter (überwiegend über 70 und älter) [2]. Durch die Hervorhebung der alten, aber vor allem sehr alten Menschen als eigenständige Patientenpopulation mit andersartigen Krankheitsverläufen und -prognosen sollte durch eigene Behandlungspfade eine angepasste Therapie für diese Altersgruppe definiert werden [2].

Laut Ergebnissen der World Health Organization (WHO) wird das SHT im Jahre 2020 die häufigste Todesursache und die häufigste Ursache für Behinderung bei unfallbedingten Verletzungen darstellen [1]. Bedingt durch das zunehmende Altern der Gesellschaft wird somit auch die Anzahl geriatrischer Patienten ansteigen, die ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) erleiden [1]. Aus der Studie von Mak et al. [1] geht hervor, dass sich geriatrische Patienten, verglichen mit jüngeren und älteren Patienten, schwerer von einem SHT erholen, häufiger Langzeitpflege benötigen oder versterben [1]. Trotz erfolgreicher Operation versterben über 80 % der geriatrischen Patienten, die sich vor der Operation in einem schlechten neurologischen Zustand befanden und tief bewusstlos waren [1, 7–9]. Viele der verstorbenen Patienten hatten postoperativ stabile

Hirndruckwerte und keine operationsbedingten Komplikationen [1]. Aus der Metaanalyse von Mak et al. geht auch hervor, dass eine Entlastungskraniotomie bei geriatrischen Patienten keinen Vorteil zeigt und dass sich 80 % der operierten Patienten innerhalb eines Jahres schlecht erholen [1].

■ Methoden

Umfrage für Neurochirurgen

Für die Online-Umfrage für Neurochirurgen starteten wir eine Befragung aller Mitglieder der Österreichischen und der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (ÖGNC, DGNC). Dargestellt wurde der reelle Fall einer 81-jährigen Frau nach einem SHT. Das Fallbeispiel wurde den Neurochirurgen folgendermaßen geschildert: „81-jährige Patientin, raumforderndes aSDH über der rechten Hemisphäre. Zustand nach mehrfachen Stürzen unter Cumarin-Therapie. Der Notarzt wird um 08:00 Uhr kontaktiert. Erstes CCT im peripheren Krankenhaus um 08:11. Initialer GCS 14. Verlegung der Patientin in den Schockraum der Uniklinik. Dort verschlechtert sich der Zustand der Patientin akut, sie wird intubationspflichtig. Die rechte Pupille ist nach der Intubation weit. 2. CCT um 09:17. Zusatzdiagnosen: Aortenklappenstenose, Herzinsuffizienz.“ Das durchgeführte Schädel-CT (Abb. 1) zeigte ein raumforderndes aSDH über die rechte Hemisphäre. Das Hämatom führte zu einer Mittellinienverlagerung nach links und zu einer Kompression der Hirnoberfläche und der mittellinien-nahen Strukturen.

Nun wurden den Kollegen 11 Fragen zur Operationsindikation und zum Operationsausmaß gestellt und 5 Fragen zu den sozialen Umständen der Patientin. Die Antwortmöglichkeiten waren: sehr wichtig, wichtig, weniger wichtig und unwichtig. Die Ergebnisse wurden in sehr wichtig/wichtig und weniger wichtig/unwichtig dichotomisiert. Die 16 Fragen wurden folgendermaßen formuliert:

- Würden Sie die Patientin akut operieren?
- Spielt der bekannte Zeitpunkt der klinischen Verschlechterung in Ihrer Therapieentscheidung eine Rolle?
- Spielt die Ausdehnung des Hämatoms in Ihrer Therapieentscheidung eine Rolle?
- Spielt die Ausdehnung der Mittellinienverschiebung in Ihrer Therapieentscheidung eine Rolle?
- Spielt das Alter der Patientin in Ihrer Therapieentscheidung eine Rolle?

Welche Operation würden Sie bei der Patientin durchführen?

- große Entlastungskraniotomie mit Hämatomentleerung
- große Entlastungskraniotomie mit Hämatomentleerung und Duraerweiterungsplastik
- große osteoplastische Kraniotomie mit Hämatomentleerung
- kleine osteoplastische Kraniotomie mit Hämatomentleerung
- keine

Würden Sie Messsysteme einbauen?

- Überlaufdrainage
- Hirndrucksonde
- Multimodales Monitoring
- keine

Spielen die Zusatzerkrankungen der Patientin in Ihrer Therapieentscheidung eine Rolle?

Spielt die Einnahme von Blutverdünnern in Ihrer Therapieentscheidung eine Rolle?

Über die Sozialanamnese der Patientin ist im Schockraum noch nichts bekannt. Holen Sie vor Ihrer Therapieentscheidung Informationen über die Lebensumstände der Patientin ein?

Spielen die Lebensumstände der Patientin (selbständiges Leben zu Hause, selbständiges Leben im Altersheim, Leben in einer Pflegeeinrichtung mit hohem Pflegeaufwand) in Ihrer Therapieentscheidung eine Rolle?

Spielt das äußere Erscheinungsbild der Patientin (Gewicht, kutane Verfärbungen, Pflegezustand) in Ihrer Therapieentscheidung eine Rolle?

Spielt der Wunsch der Angehörigen in Ihrer Therapieentscheidung eine Rolle?

Spielt der Wille des Patienten (auf Nachfrage bei noch wachem Patienten, Patientenverfügung) in Ihrer Therapieentscheidung eine Rolle?

Nach der Operation erleidet die Patientin eine Nachblutung. Würden Sie eine Revisionsoperation durchführen?

Falls ja, würden Sie die Operation gegebenenfalls erweitern (z. B. von einer kleinen Kraniotomie auf eine Entlastungskraniotomie)?

■ Umfrage für geriatrische Patienten

Für die Umfrage an über 75-jährigen Patienten haben wir nach Erhalt eines positiven Ethikvotums 100 konsekutive Patienten zum Fall einer 81-jährigen Patientin nach einem SHT interviewt. Bei den Befragten handelte es sich um Patienten, die aufgrund lumbaler Beschwerden die neurochirurgische Ambulanz aufsuchten. Das Fallbeispiel wurde wie folgt formuliert:

„Stellen Sie sich vor, Sie sind 81 Jahre alt und stürzen zu Hause. Sie ziehen sich eine schwere Blutung im Kopf zu und verlieren dabei das Bewusstsein. Im Krankenhaus ergibt die Untersuchung eine ausgedehnte Hirnblutung an der Hirnoberfläche, die zu einer Quetschung wichtiger Anteile des Gehirns führt. Eine Operation ist chirurgisch möglich, jedoch ist die Prognose nach einer solchen Blutung sowohl fürs Überleben, als auch fürs Wiedererlangen einer selbständigen Lebensführung sehr schlecht.

Zum Zeitpunkt der Entscheidung, ob Operation oder nicht, sind Sie nicht bei Bewusstsein und können deshalb keine weitere Entscheidung treffen.“

Den Personen wurden zu diesem Fallbeispiel 19 Fragen gestellt: 11 Fragen wurden zu persönlichen und sozio-demographischen Daten, sowie zu Patientenverfügung und Gesundheitsvollmacht gestellt. 8 Fragen wurden zu dem vorgestellten Patientenfall formuliert. Einige Fragen waren mit ja/nein zu beantworten, andere mit sehr sinnvoll, sinnvoll, weniger sinnvoll oder nicht sinnvoll, oder mit sehr, kaum, eher nicht, nicht zu beantworten. Die Ergebnisse wurden dichotomisiert. Die Fragen wurden folgendermaßen formuliert:

Wie leben Sie?

- alleine
- bei Familienangehörigen
- mit einem Lebenspartner/Lebenspartnerin
- in einem Altersheim
- Anderes

Haben Sie Personen (auch professionelle Helfer), auf die Sie sich verlassen, und die Ihnen zuhause regelmäßig helfen können?

Haben Sie Haustiere?

Halten Sie das Erstellen einer Patientenverfügung für sinnvoll?

Haben Sie eine Patientenverfügung?

Wenn ja, wer hat Sie bei der Erstellung der Patientenverfügung unterstützt?

- Niemand
- Familie
- Freunde
- Hausarzt
- Andere

Wenn nein, warum haben Sie keine Patientenverfügung?

- Für mich nicht wichtig
- Habe mich bisher nicht mit der Frage beschäftigt
- Habe zu wenig Informationen zum Thema erhalten
- Wusste nicht wie man eine Patientenverfügung bearbeitet
- Habe Angst vor einer Patientenverfügung

Haben Sie mit Ihren Angehörigen oder mit Freunden über Ihren Willen und Ihre Ängste gesprochen, wie im Falle einer schweren Verletzung mit Bewusstseinsverlust und Unmöglichkeit der Willensäußerung verfahren werden soll?

Sind Ihnen Gespräche über das Lebensende, Krankheit und Tod unangenehm?

Zum Fallbeispiel: Wovor fürchten Sie sich? (1 = sehr, 2 = kaum, 3 = eher nicht, 4 = nicht)

- Vor Schmerzen
- Nicht mehr aufzuwachen
- Vor Behinderungen
- Vor der Möglichkeit, kein selbständiges Leben mehr führen zu können
- Für die Familie eine Belastung zu sein
- zu sterben

Würden Sie die Operation wünschen?

Würden Sie die Operation wünschen, auch wenn nach der Operation ein längerer Aufenthalt auf einer Intensivstation nötig ist?

Würden Sie die Operation wünschen, auch wenn Sie nach der Operation mit einer körperlichen Beeinträchtigung leben müssen?

Würden Sie die Operation wünschen, auch wenn Sie nach der Operation mit einer geistigen Beeinträchtigung leben müssen?
 Würden Sie die Operation wünschen, auch wenn Sie nach der Operation kein selbständiges Leben mehr führen könnten?
 Würden Sie die Operation wünschen, auch wenn Sie nach der Operation nicht mehr sprechen könnten?

Würden Sie die Operation wünschen, auch wenn Sie nach der Operation intensive Neurorehabilitation benötigen?

Haben Sie für den Fall der Entscheidungsunfähigkeit jemandem eine Gesundheitsvollmacht erteilt?

Wünschen Sie im Falle einer dauerhaften Hilflosigkeit oder eines Komas die Fortsetzung lebenserhaltender Maßnahmen?

Auch wurde bei jeder befragten Person ein Mini-Mental-Test nach Folstein [11] zur Beurteilung der Kognition, ein Barthel-Index [12] zur Beurteilung der Selbständigkeit im alltäglichen Leben und ein Beck-Depression-Score [13] zur Beurteilung der Stimmungslage durchgeführt.

Der Patientenfall wurde den Menschen von einem Arzt oder Medizinstudenten vorgetragen. Erst als die Personen angaben, den Fall verstanden zu haben und den Sachverhalt wiedergeben konnten, wurde mit der Befragung begonnen. Der Mini-Mental-Test, der Barthel-Index und der Beck-Depression-Score wurden von ärztlichen Mitarbeitern in Anwesenheit der Befragten erhoben (Tabelle 1).

■ Ergebnisse

Umfrage bei Neurochirurgen

85 % der befragten Neurochirurgen würden die im Fallbeispiel beschriebene Patientin operieren. Vor allem der vorhandene Mittellinienshift (84 %), die kurze Latenz zwischen Trauma und Operation (81 %) und die Hämatomtiefe (81 %) wurden

Tabelle 1: Ergebnisse aus dem Mini-Mental-Test, dem Barthel-Index und dem Beck-Depression-Score an Patienten älter als 75. [Std = Standard]

	Mean [Std. Abweichung]
Barthel-Index	96,1 [+/- 10,6]
Mini-Mental-State	27,6 [+/- 3,04]
Beck-Depression-Score	2,3 [+/- 2,3]

als sehr wichtige/wichtige Faktoren für eine Operation angesehen. Die bevorzugte Operationstechnik war in diesem Falle eine große osteoplastische Kraniotomie und eine Hämatomentleerung (44 %), gefolgt von einer großen Entlastungskraniotomie mit Duraerweiterungsplastik (28 %). Auch hätten 72 % der Befragten eine Hirndrucksonde im Rahmen der Operation implantiert.

Die sozialen Umstände der Patientin, definiert als Leben alleine zu Hause, Leben in einem Altersheim, Leben in einem Pflegeheim, wurden von den Befragten in 70 % der Fälle als sehr wichtig/wichtig angesehen. In 35 % der Fälle hätten die befragten Neurochirurgen präoperativ Informationen bezüglich der Lebensumstände der Patientin eingeholt. Diskussionen mit Angehörigen der Patientin über die Therapieoptionen werden von 57 % der Fälle als weniger wichtig/unwichtig angesehen.

Umfrage bei geriatrischen Patienten

Befragt man Menschen über 75 Jahre bezüglich ihrer Wünsche und Ängste, sollten sie selbst ein schweres Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstseinsverlust erleiden, sehen die Ergebnisse ganz anders aus:

51 % würden für sich in einem solchen Falle keine Operation wünschen. Wenn sie postoperativ mit einer körperlichen Einschränkung leben müssten, möchten 68 % keine Operation. Wenn sie mit einer kognitiven Einschränkung leben müssten, antworten 91 % mit: „Nein, ich würde keine Operation wünschen“. Am meisten fürchten die Patienten, eine Belastung für die Familie zu sein, ihre Selbstständigkeit zu verlieren und eine Behinderung zu haben (29 %, 28 %, 25 %). Nur 3 % der Befragten haben Angst vor dem Sterben.

Bezüglich der Patientenverfügung ergab die Befragung, dass 8 % der Patienten bereits eine Patientenverfügung besitzen. Die häufigsten genannten Ursachen für eine noch nicht abgeschlossene Patientenverfügung waren in erster Linie eine fehlende Auseinandersetzung mit dieser Thematik (40 %) und zu wenig Information zum Thema Patientenverfügung (13 %). 17 % der Befragten empfinden das Erstellen einer Patientenverfügung als unwichtig. Auf die Frage, ob die Patienten mit Angehörigen oder Freunden über ihren potentiellen Willen gesprochen hätten, sollte ihnen etwas zustoßen, antworteten 45 % mit „Ja“. Eine Gesundheitsvollmacht haben 39 % der Befragten erteilt.

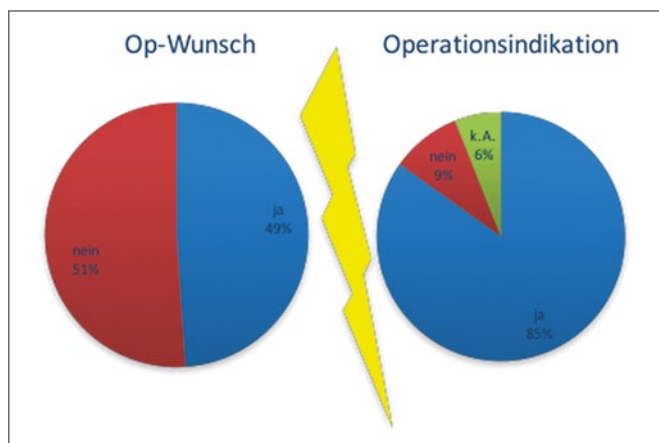


Abbildung 2: Operationsindikation unter den befragten Neurochirurgen vs. Operationswunsch unter den befragten Patienten

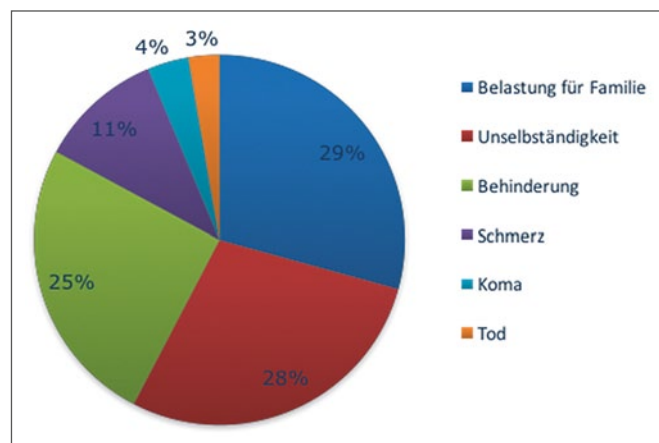


Abbildung 3: Ängste geriatrischer Patienten im Falle eines schweren SHT

■ Diskussion

Unsere Untersuchungsergebnisse bei der Behandlung geriatrischer Menschen nach einem schweren SHT sind kontrovers. Für die Neurochirurgen sind bei der Musterpatientin alle Kriterien für eine rasche und ausgedehnte Operation erfüllt. Geriatrische Patienten hingegen zeigen sich fatalistisch und haben wenig Angst vor einem traumatisch bedingten und schnellen Lebensende. Folgen für die Familie und Verlust an Selbständigkeit nach einem schweren SHT dominieren die Gedanken geriatrischer Menschen. Aber warum kommt es zu solchen widersprüchlichen Ergebnissen?

Ergebnisse aus neurochirurgischer Sicht

Aus ärztliche Sicht kann man sagen, dass eine Entscheidung für eine aktive Therapie im Klinikalltag immer leichter zu treffen ist als eine Entscheidung zur Palliation. Mediziner werden während der gesamten universitären Laufbahn und oft auch im Klinikalltag erzogen zum Handeln und Helfen. Die Strategie eines Therapierückzuges und palliativen Begleitung der Patienten wird als Behandlungsziel nicht gelehrt und wird in chirurgischen Fächern erst seit wenigen Jahren öffentlich thematisiert [1, 2, 14]. Drei weitere Gründe für ein prochirurgisches Handeln könnten folgende sein:

Erstens sind Mediziner Naturwissenschaftler; das computertomographische Bild stellt ein stichhaltiges Kriterium dar, welches „schwarz auf weiß“ zeigt, dass dieses Hämatom raumfordernd ist und einer chirurgischen Entleerung bedarf. Somit ist die Definition von Wissenschaft erfüllt: „Ein geordnetes und gesichertes Wissen wird hervorgebracht, welches jederzeit überprüfbar ist und objektivierbar bleibt“.

Zweitens ist im Schockraum, im Falle einer Operation, der Weg der Patientin vorgegeben: zuerst in den Operationssaal, dann auf die Intensivstation. Über den weiteren postoperativen Verlauf der Patientin können andere Ärzte entscheiden. Die Endentscheidung zu einem Therapierückzug kann auf andere Ärzte (Intensivmediziner, Stationsärzte) delegiert werden [2].

Drittens könne Ärzte auch im Gespräch mit Angehörigen argumentieren: „Wir haben alles getan, was in unserer Macht stand“.

Sucht man in der medizinischen Fachliteratur nach stichhaltigen Daten, Prognosen oder Therapiemöglichkeiten neurochirurgischen Handelns an geriatrischen Patienten nach einem schweren SHT, ist die Datenlage dürftig [5]. Derzeit fehlen großangelegte Studien für geriatrische Patienten nach einem SHT, welche sowohl die geeigneten Operationstechniken als auch das Outcome untersuchen [5]. Die bisher verfügbaren Prognosemodelle (mRS, GOS) sind an einer viel jüngeren Patientenpopulation erstellt worden. Meist liegt das Höchstalter der eingeschlossenen Patienten bei 65 [12, 14]. Für geriatrische Patienten mit einem aSDH gibt es nur Daten der Evidenzklasse C (retrospektive Analysen, Expertenmeinungen) [5].

Ergebnisse aus der Sicht geriatrischer Menschen

Betrachtet man jedoch diesen geschilderten Fall aus der Augewinkel eines Menschen, der bereits älter als 75 ist, wird diese kontroversielle Konstellation (hohes Alter und SHT) aus

einer ganz anderen Perspektive gesehen: Hier zählt keine Wissenschaft, keine Nachvollziehbarkeit, keine Messbarkeit und Reproduzierbarkeit. Hier steht der Mensch im Vordergrund, seine Ängste, seine Familie. Eine Behinderung wird als ein inakzeptabler Zustand angesehen.

Wie können wir Ärzte im Einzelfall und zudem noch in einer Notfallsituation für die einzelnen Patienten eine gute Entscheidung treffen? Wiederum aus wissenschaftlicher Sicht, indem wir Wissen und Informationen zu Prognosen, Therapien und Komplikationen kennen. Aus klinischer Sicht, indem wir vor allem ältere Patienten ganzheitlich und interdisziplinär betrachten. Durch das Vorhandensein geriatritypischer Multimorbidität [2] ist das enge Zusammenarbeiten mit Kollegen aus unterschiedlichen Fachdisziplinen sinnvoll, will man sowohl den körperlichen, aber auch den psychischen und sozialen Teil des Menschen wahrnehmen und behandeln [2].

Aus ethischer Sicht, indem Ärzte im Falle nicht ansprechbarer Patienten die Gesamtverantwortung für die Patienten übernehmen. Die Behandlung soll an einem interdisziplinären Behandlungsziel orientiert sein, das idealerweise auch das Ziel der Patienten darstellt [2].

■ Relevanz für die Praxis

Die akute Behandlung geriatrischer Patienten nach einem SHT kann Neurochirurgen oftmals vor ein Dilemma stellen. Durch das Zusammenfließen klinischer (Bildgebung, klinischer Zustand der Patienten, Komorbiditäten), sozialer (Lebensumstände der Patienten, Vorhandensein einer Patientenverfügung, Gesundheitsvollmacht) und persönlicher Kriterien (Wille, mutmaßlicher Wille) kann gemeinsam mit einem interdisziplinär erstellten Behandlungsplan jenes Behandlungsziel erreicht werden, welches idealerweise auch dem Ziel der Patienten entspricht [2].

PD Dr. med. univ. Claudia Unterhofer



1996–2003 Medizinstudium an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. 2003 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde. 2004–2010 Assistenzärztin an der Abteilung für Neurochirurgie der Medizinischen Universität Innsbruck. seit 2010 Oberärztin an der Abteilung für Neurochirurgie, der Medizinischen Universität Innsbruck. 2012 Additivfach für Neurochirurgische Intensivmedizin. Seit 2014 Studium der Medizinethik an der Freien Universität Hagen, Deutschland. 2017 Habilitation im Fach Neurochirurgie an der Medizinischen Universität Innsbruck. Chirurgische Schwerpunkte: Vasculäre Neurochirurgie und Epilepsiechirurgie

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Mak CH, Wong SK, Wong GK, Ng S et al. Traumatic brain injury in the elderly: is it as bad as we think? *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep* 2012; 1: 171–8.
2. Nau R, Djukic M, Wappler M. Geriatrie – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Nervenarzt* 2016; 87: 603–8.
3. Bajsarowicz P, Prakash I, Lamoureux J, Saluja RS, et al. Nonsurgical acute traumatic subdural hematoma: What is the risk? *J Neurosurg* 2015; 123: 1176–83.
4. Lee L, Ker J, Ng HY, Munusamy T, et al. Outcomes of chronic subdural hematoma drainage in nonagenarians and centenarians: A multicenter study. *J Neurosurg* 2016; 124: 546–51.
5. Mulligan P, Raore B, Liu S, Olson JJ. Neurological and functional outcomes of

subdural hematoma evacuation in patients over 70 years of age. J Neurosci Rural Pract 2013; 4: 250–6.

6. Karibe H, Hayashi T, Hirano T, Kameyama M, et al. Surgical management of traumatic acute subdural hematoma in adults: A review. Neurol Med Chir [Tokyo] 2014; 54: 887–94.

7. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Practical prognostic models based on large cohort of international patients. BMJ 2008; 336: 425–9.

8. Shimoda K, Maeda T, Tado M, Yoshino A, et al. Outcome and surgical management for geriatric traumatic brain injury: Analysis of 888 cases registered in the Japan neurotrauma data bank. World Neurosurg 2014; 82: 1300–6.

9. Raj R, Mikkonen ED, Kivisaari R, Skrifvars MB, et al. Mortality in Elderly Patients Operated for an Acute Subdural Hematoma: A Surgical Case Series. World Neurosurg 2016; 88: 592–7.

10. Jiang JY, Xu W, Li WP, Xu WH, et al. Efficacy of standard trauma craniectomy

for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study. J Neurotrauma 2005; 22: 623–8.

11. Bourgeois M, Louette B. Alcoholism and depression [Note apropos of a survey using Beck's inventory]. Ann Med Psychol 1975; 1: 706–11.

12. LeBlanc J, de Guise E, Gosselin N, Fayz M. Comparison of functional outcome following acute care in young, middle-aged and elderly patients with traumatic brain injury. Brain Inj 2006; 20: 779–90.

13. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. Md State M, 1965.

14. Geurts M, MacLeod MR, van Thiel GJ, van Gijn J et al. End-of-life decisions in patients with severe acute brain injury. Lancet Neurol 2014; 13: 515–24.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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

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

Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2017. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten **Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EIG, 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:** 10/2017

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.

WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT

ICH WILL BEIDES
FÜR MEINE PATIENTEN UND MICH



Wählen Sie beides: **Wirksamkeit** und **Sicherheit** mit ELIQUIS®

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern¹

- **Wirksamkeit:** Signifikante Reduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien vs. einem VKA^{*2#}
- **Sicherheit:** Signifikante Reduktion von schweren Blutungen vs. einem VKA^{*2#}

VKA = Vitamin-K-Antagonist

Eliquis® (Apixaban):

* Warfarin

Primärer Endpunkt in ARISTOTLE war Schlaganfall oder systemische Embolie (Apixaban 1,27%/Jahr vs. Warfarin 1,60%/Jahr; HR 0,79; 95%-KI [0,66 – 0,95]; p=0,01 für Überlegenheit); Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten einer schweren Blutung (Apixaban 2,13%/Jahr vs. Warfarin 3,09%/Jahr; HR 0,69; 95%-KI [0,60 – 0,80]; p<0,001).

Literaturangaben: 1. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–9
PP-ELI-AUT-0303/04.2018, 432AT18PR00751-01, 02/2018

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Eliquis®
Apixaban



Bristol-Myers Squibb



Reprogrammierte Zellen: Zukunft der psychiatrischen Forschung?

U. Sauerzopf¹, A. Weidenauer¹, N. Praschak-Rieder¹, S. Kasper¹, H. Sitte², M. Willeit¹

Kurzfassung: Differenzierte somatische Zellen des Menschen können zu pluripotenten Stammzellen reprogrammiert werden. Diese induzierten pluripotenten Stammzellen können dann wieder zu verschiedenen Geweben ausdifferenziert werden, so auch zu verschiedenen Typen von Neuronen. Reprogrammierte neuronale Zellen erlauben es der neurowissenschaftlichen Forschung erstmals, lebende menschliche Neuronen *in vitro* zu untersuchen. Mit dieser Methode können nicht nur komplexe Interaktionen von Genen und ihren jeweiligen Polymorphismen (Epistase-Phänomene) abgebildet werden, sondern es können auch spezifische Neuronen mit der exakten genetischen Ausstattung eines Menschen beobachtet werden. Im Folgenden sollen Potentiale und Limi-

tationen dieser neuen Technik für die neuropsychiatrische Forschung dargestellt werden. Im Speziellen werden auch einige Befunde zur Wirkung von Psychopharmaka im Zellkulturmodell vorgestellt.

Schlüsselwörter: induzierte Neuronen, induzierte pluripotente Stammzelle, Krankheitsmodelle, Medikamentenentwicklung

Abstract: Reprogrammed cells: future of psychiatric research? Reprogrammed neuronal cells allow for the first time thorough investigation of live human neurons *in vitro*. Those cells are derived from differentiated somatic cells that can be reprogrammed to pluripo-

tent stem cells or directly to a cell population of choice, such as various neuronal sub types. This method does not only allow for the study of complex epistatic effects, but the examination of neurons representing the specific genetic constitution of a donor. This article will outline the potential as well as inherent limitations of this technique in the field of neuropsychiatric research as well as present some recent findings on the action of pharmaceutical compounds on phenotypes of reprogrammed cells. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (2): 60–4.**

Keywords: induced neurons, induced pluripotent stem cell, disease modelling, drug screening

■ Einleitung

Wissenschaftliche Forschung wird oft von der Entwicklung neuer Methoden angetrieben. Im Bereich der neuropsychiatrischen Forschung ist dieser Impuls besonders in den letzten Jahrzehnten spürbar. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms im Jahr 2003 wurde von großen Erwartungen begleitet. Obwohl genetische Faktoren bei vielen psychiatrischen Erkrankungen eine Rolle spielen, konnte die psychiatrische Genetik ihre Versprechen einer treffsicheren Diagnostik und Therapie bisher nicht einlösen. Psychiatrische Erkrankungen sind polyätiologische, komplexe Erkrankungen. Es existieren einige wenige monogene Erkrankungen. Für polygenetische psychiatrische Erkrankungen kennt man einige wenige Hochrisikogene, dafür aber eine Vielzahl von Polymorphismen mit nur marginalem Beitrag zur Erkrankungsentstehung.

Mittlerweile konnten in großen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) viele dieser Polymorphismen mit geringem Effekt auf den Phänotyp beschrieben werden; die Anzahl ist weiter steigend [1]. Für die meisten dieser genetischen Varianten ist kein Pathomechanismus bekannt, andere wiederum werden bei einer Vielzahl von psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen beschrieben, so dass ein spezifischer Mechanismus, welcher zur Entstehung einer Erkrankung führt, weiter unklar bleibt.

Die vielleicht größte Hürde der neuropsychiatrischen Forschung liegt vielleicht darin, klinische Phänotypen, Phänomene der Bildgebung, Merkmale auf zellulärer Ebene und den Genotyp zu integrieren und so zu neuen Krankheitskonzepten und davon abgeleitet zu innovativen Therapien zu gelangen.

Um Krankheitsprozesse zu verstehen und neue Methoden der Diagnostik und Therapie zu entwickeln, ist es notwendig, physiologische und pathologische Prozesse zu beobachten. Die neuropsychiatrische Forschung ist insofern ein Sonderfall, als es unmöglich bzw. ethisch nicht vertretbar ist, zu Forschungszwecken Gewebeproben aus dem lebenden Gehirn zu entnehmen. Um Einblick in Pathomechanismen psychiatrischer Erkrankungen zu gewinnen, stehen eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung, die uns jeweils nur einen Ausschnitt aus der Komplexität der Biologie dieser Erkrankungen zeigen können. Tierversuche erlauben zwar die Gewinnung von neuronalem Gewebe und die Untersuchung und Beeinflussung von hirneigenen physiologischen Prozessen, bilden die Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen des Menschen allerdings nur unzureichend ab [2]. Im Fall einiger Erkrankungen können robuste Verhaltensparameter definiert werden, die sich im Modellorganismus in einer Weise präsentieren, die auf Veränderungen analog zu psychiatrischen Erkrankungen des Menschen schließen lassen.

Man könnte argumentieren, dass verminderte Präferenz für Zuckerlösung gegenüber Wasser in der Tat eine Analogie zur Anhedonie des depressiven Menschen darstellt. Zu erheben, ob ein Nagetier formal denkgestört ist, halluziniert oder ein Gefühl innerer Leere erlebt, stellt sich schwieriger dar. Die Unsicherheit, ob die beobachteten Veränderungen wirklich einer psychiatrischen Erkrankung des Menschen entsprechen, wird auf absehbare Zeit trotz immer eleganter werdender Modelle und Paradigmen nicht entfallen.

Diese Unsicherheit bezüglich der Verallgemeinerbarkeit des beobachteten Krankheitsprozesses besteht bei der Untersuchung von Post mortem-Gewebeproben nicht. Häufig steht die Krankengeschichte des Patienten zur Verfügung und das Vorliegen psychopathologischer Charakteristika ist gut dokumentiert. Post mortem-Beobachtungen erlauben allerdings nur die Beschreibung von Veränderungen im Hirngewebe, das bereits durch ein Leben mit psychischer Erkrankung, einschließlich aller Behandlungseffekte und Lebensstilfaktoren, beeinflusst wurden.

Eingelangt am 10.04.2017, angenommen nach Review am 28.06.2017, Pre-Publishing Online am 31.07.2017

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und dem ²Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Ulrich Sauerzopf, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klin. Abteilung für Biologische Psychiatrie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: ulrich.sauerzopf@meduniwien.ac.at

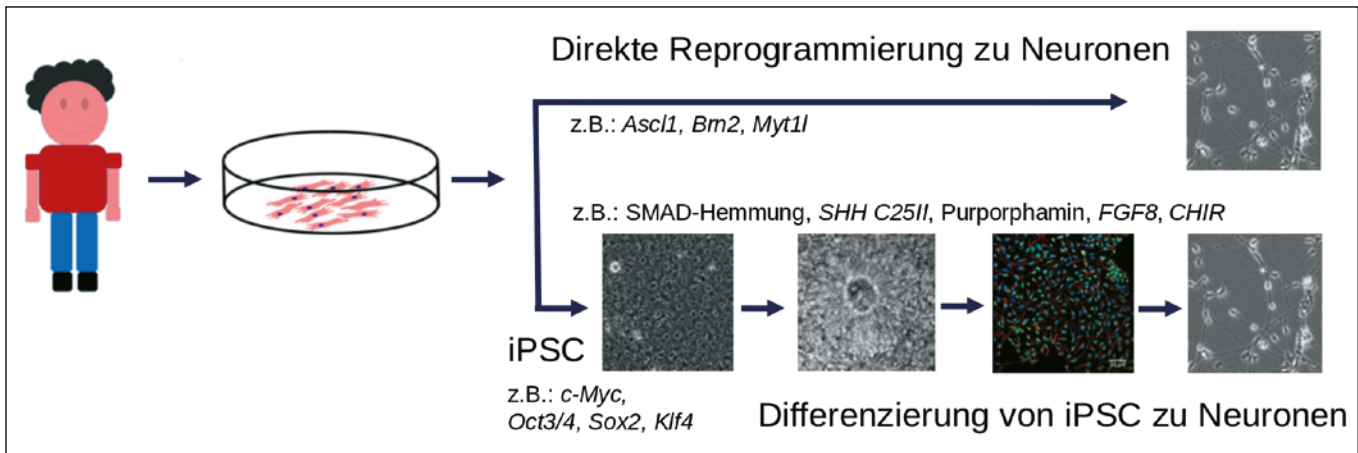


Abbildung 1: Nach Gewinnung von Fibroblasten besteht die Möglichkeit zur direkten Reprogrammierung zum gewünschten Zelltyp (oben) oder zur Reprogrammierung zur pluripotenten Stammzelle (iPSC), die dann entweder direkt untersucht oder in den gewünschten Zelltyp ausdifferenziert werden kann. Die beschriebenen Methoden sind geeignet, dopaminerge Neuronen zu generieren.

Reprogrammierte Zellen hingegen sind ein Werkzeug, welches es uns erlaubt, das komplette Erbgut eines Patienten mit bekanntem Phänotyp nicht Gen für Gen, sondern in der Bildung einer funktionellen Einheit, eines Neurons, unter Laborbedingungen zu untersuchen und Veränderungen von Morphe und Funktion zu beschreiben.

■ Reprogrammierte Zellen

Reprogrammierte Zellen sind somatische, differenzierte Zellen, die ihre bisherige Identität und Funktion verloren haben und in einen anderen Zelltyp transformiert worden sind. Das heißt, die Zellen verfügen über die genetische Ausstattung des Spenders und sind daher auch in der Lage, komplexe epistatische Effekte abzubilden.

Um reprogrammierte Zellen zu gewinnen, stehen verschiedene Werkzeuge zur Verfügung. Somatische ausdifferenzierte Zellen können in einen undifferenzierten Zustand zu pluripotenten Stammzellen (iPSC) transformiert und dann zu einer anderen Zellpopulation ausdifferenziert werden [3, 4]. Dies gelang erstmals mit Hilfe der so genannten Yamanaka-Faktoren (*c-Myc, Klf4, Oct4* und *Sox2*) im Jahr 2006. Die iPSCs können sich grundsätzlich in Zellen aller drei Keimblätter (Ektoderm, Mesoderm und Entoderm) differenzieren. Durch angepasste Protokolle können auch spezifische neuronale Subpopulationen und Gliazellen gewonnen werden.

Eine alternative Möglichkeit besteht darin, die pluripotente Stammzelle durch Einbringung von Transkriptionsfaktoren (z. B. *Ascl1, Brn2, Myt1l*) direkt in eine andere Zellpopulation zu transformieren [5]. Auf diesem direkten Weg geht weniger epigenetische Information verloren als bei der Ausdifferenzierung von iPSC, die Zellen machen allerdings möglicherweise pathogenetisch relevante Entwicklungsschritte nicht durch, die bei der Ausdifferenzierung von Stammzellen beobachtet werden könnten.

Es stehen heute eine Reihe anderer Methoden zur Reprogrammierung zur Verfügung, die sich unter anderem in der Effizienz der Reprogrammierung, ihrem Potential Mutationen auszulösen, sowie dem zeitlichen Verlauf der Überexpression von Fremdprotein unterscheiden [6]. In der Regel werden

virale Vektoren eingesetzt, um Gen-Sequenzen, welche für Transkriptionsfaktoren kodieren, in die Zielzelle einzuschleusen, wo diese dann exprimiert werden (Abb. 1).

Die Methoden, Zellen umzuprogrammieren, werden immer mehr verfeinert. Die Protokolle werden weiterentwickelt, so dass die Generierung von immer mehr Zelltypen, sowie eine präzisere räumliche und zeitliche Zuordnung der gewonnenen Zellen zu einem im menschlichen Gehirn vorkommenden Zelltyp erreichbar sein werden. Mittlerweile stehen neben den integrierenden Vektoren (z. B. lentivirale Vektoren) noch eine Vielzahl von nicht ins Genom integrierenden Vektoren (wie Plasmid-Vektoren oder Sendaivirus-Vektoren) zur Verfügung [6]. Für die psychiatrische Forschung ist derzeit die onkogenetische Wirkung mancher Vektoren, sowie ihre Eigenschaft, Immunreaktionen gegen den Vektor und zum Teil die reprogrammierte Zelle auszulösen, von geringerer Relevanz. Im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen, allen voran der Parkinson-Erkrankung, wird die Zell-Ersatztherapie mittels reprogrammierter Zellen bereits im Tiermodell erprobt [7, 8]. Für künftige klinische Anwendungen am Menschen sind sichere, verträgliche und stabile Systeme unumgänglich.

Theoretisch eignet sich jede kernhaltige Zelle zur Reprogrammierung. Da in der Vergangenheit ein Großteil der Pionierarbeit mit Fibroblasten erfolgt ist, sind diese bis heute die am häufigsten genutzte Zellart [9]. Da die Gewinnung von Fibroblasten mittels Stanzbiopsie relativ invasiv ist, gewinnen andere Zellen, wie zum Beispiel mononukleäre Blutzellen, Haarfollikelkeratinozyten oder squamöse Zellen aus Urin, zunehmend an Bedeutung.

Bei der Reprogrammierung zu induzierten pluripotenten Stammzellen geht ein großer Teil der epigenetischen Prägung verloren. Es gibt allerdings Hinweise, dass reprogrammierte Stammzellen einen Teil der epigenetischen Eigenschaften des Ursprungsgewebes beibehalten, was sich darin äußert, dass sie präferentiell in Zelltypen dieses Keimblatts ausdifferenzieren [10–12]. In einer neueren Studie kamen die Autoren allerdings zu dem Schluss, dass sich die intra-individuellen Unterschiede in Genetik und Epigenetik des Spenders deutlicher als das Ursprungsgewebe der Zellen auf ihre weitere Differenzierung auswirken [13].

Interessant sind neueste Hinweise, dass auch nicht-genetische Faktoren, die *in vivo* zur Krankheitsentstehung beitragen, in reprogrammierten Zellen abgebildet werden können. In einer Arbeit wurden reprogrammierte dopaminerge Mittelhirnzellen eines eineiigen Zwillingspaars mit einer für Parkinson disponierenden Mutation der Glukozerebrosidase untersucht. Einer der Zwillinge litt an der Parkinson-Erkrankung, der andere nicht. Die Autoren konnten in den Zellen des erkrankten Zwillinges eine signifikante Reduktion der Verfügbarkeit von Dopamin sowie deutliche Steigerung der Aktivität des Dopamin-abbauenden Enzyms Monoaminoxidase B beobachten [14]. Alpha-Synuclein war, obwohl quantitativ nicht verschieden, beim erkrankten Zwilling verstärkt in den Neuriten zu finden. Die Autoren spekulieren, dass epigenetische Modifikationen von Genen des Zytoskeletts den Alpha-Synuclein-Transport in diesem Modell beeinflussen könnten.

Die Interpretation von publizierten Resultaten aus reprogrammierten Zellen ist sehr komplex und bisher gibt es, aufgrund der Neuheit der Methode, kaum replizierte Ergebnisse. Um Daten in einem sich methodisch rasant entwickelnden Feld vergleichbar zu halten, ist die präzise Beschreibung der reprogrammierten Zellen notwendig. Um zum Beispiel eine dopaminerge Zelle zu charakterisieren, ist mehr notwendig als der Nachweis von Tyrosin-Hydroxylase oder des Dopamintransporters. Neben der morphologischen Beschreibung ist eine detaillierte Analyse der exprimierten Gene sowie ihrer elektrophysiologischen Charakteristika erforderlich, um die verschiedenen Populationen von dopaminergen Zellen trennen zu können [15, 16]. Insbesondere aus Stammzellen differenzierte Neuronen gelten als relativ unreif. Dies mag ein Vorteil sein, wenn man davon ausgeht, dass pathologische Prozesse bereits genetisch angelegt sind oder sich in der frühen Entwicklung manifestieren.

Die Mehrzahl der psychiatrischen Erkrankungen manifestiert sich allerdings erst im späten Jugend- und frühen Erwachsenenalter. Im Fall der Schizophrenie sind jedoch eine Anzahl intrauteriner Risikofaktoren sowie diskreter psychologischer Auffälligkeiten bereits lange vor Ausbruch der Erkrankung, im Kindes- und Jugendalter, beschrieben [17]. Die Möglichkeit, reprogrammierte Zellen mit Progerin zu behandeln und schneller reifen und altern zu lassen, wurde bereits in Hinblick auf Modelle der Parkinson-Erkrankung beschrieben [18]. Ob dies analog zur physiologischen Reifung stattfindet und die Modelle eher der In-vivo-Situation zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation entsprechen, ist offen.

■ Krankheitsmodelle

Die Möglichkeit, lebende neuronale Zellen von Patienten *in vitro* untersuchen zu können, hat in der wissenschaftlichen Gemeinschaft große Resonanz gefunden. Da die Erzeugung von reprogrammierten Zellen mit erheblichem finanziellen und personellen Aufwand verbunden ist, hat man versucht, möglichst geeignete Patienten mit hohem genetischen Beitrag zum Krankheitsbild zu untersuchen. Hierbei sticht die – vergleichsweise kleine – Gruppe der monogenen psychiatrischen Erkrankungen wie zum Beispiel dem Rett-Syndrom [19] hervor, ebenso wie Fälle komplexer polyätiologischer Erkrankungen mit hohem genetischen Beitrag, wie zum Beispiel psycho-

tische Patienten mit „disrupted in schizophrenia 1“ (DISC1-) Mutation [20], familiär gehäufte Fälle von Schizophrenie und schizophrene Patienten mit Beginn der Erkrankung in der frühen Kindheit. Es gibt publizierte Krankheitsmodelle zur Schizophrenie und Bipolaren Störung (Review siehe [21]), Sucht [22] und Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis (Review siehe [23]).

■ Potential für neue Therapien?

Neben der Suche nach neuen Zielstrukturen zu Beginn der Entwicklung neuer Medikamente liegt das wohl größte Potential reprogrammierter Neuronen in der Möglichkeit der präklinischen Testung von Arzneimitteln. Reprogrammierte Neuronen sind elektrisch und metabolisch aktiv; ihre Oberflächenproteine entsprechen weitgehend denen natürlich vorkommender Neurone inklusive ihrer intrazellulären Signalwege.

2016 wurden von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen Methoden zur Generierung von serotonergen Neuronen mit einem Genexpressionsmuster ähnlich dem der Zellen der Raphekerne veröffentlicht [24, 25]. Beide Gruppen beschreiben signifikante Erhöhung der Serotoninkonzentration im Medium nach Zugabe des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Escitalopram. Lu und Kollegen beobachteten einen Zeit- und Konzentrations-abhängigen Effekt auf die Serotoninkonzentration im Medium bei dem die Serotonin-Wiederaufnahme hemmenden und Serotonin freisetzenden Analgetikum Tramadol sowie mit Escitalopram [25]. Die Autoren schlagen vor, dieses Modell in Zukunft zur In-vitro-Testung serotonerg wirksamer Medikamente heranzuziehen. Diese Modelle sind die bisher ersten erfolgreichen Abbildungen serotonerger Neurotransmission *in vitro* [26] und können in Zukunft nicht nur zur Beurteilung neuer Substanzen mit Beeinflussung des Serotoninsystems, sondern auch zur Aufklärung molekularer Mechanismen psychiatrischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Depression, beitragen.

Für die Identifikation neuer therapeutischer Zielstrukturen und Wirkmechanismen mit Hilfe reprogrammierter Zellen ist die Beschreibung eines pathologischen Phänotyps auf der Ebene einzelner Zellen oder Netzwerke unabdinglich. In Studien zu reprogrammierten Zellen von Patienten mit Schizophrenie wurden erste Unterschiede zu Gesunden identifiziert, welche sich durch Zugabe von Medikamenten normalisieren ließen.

In zwei dieser Studien wurde Verminderung des „post-synaptic density proteins“ PSD-95 [27, 28] beschrieben. In der Arbeit von Brennand und Kollegen fiel außerdem eine deutliche Verminderung der Zell-Zell-Kontakte in den reprogrammierten Zellen der Patienten auf [27]. Dies wurde durch die verminderte Ausbreitung eines farbmarkierten, abgeschwächten Tollwutvirus innerhalb der Zellkultur nachgewiesen. Die Verminderung der Zell-Zell-Kontakte, ebenso wie Veränderungen der Expression von Neuregulin 1 sowie einiger Glutamatrezeptoren (GRIK1, GRM7 und GRIN2A) und einiger weiterer Gene wurde durch Behandlung mit Loxapin normalisiert. Kurioserweise gelang dies nicht in analoger Weise durch Zugabe anderer Antipsychotika, so dass die Relevanz dieser Befunde *in vivo* anzuzweifeln ist.

Die Vermehrung von reaktiven Sauerstoffspezies wurde in reprogrammierten Zellen [29, 30] und nicht reprogrammierten Zellen [28] von Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen. Die Menge der Sauerstoffradikale konnte in neuronalen Vorläuferzellen durch Zugabe von Valproat signifikant reduziert werden und war in der Folge nicht mehr signifikant verschieden von unbehandelten Zellen gesunder Probanden [30]. Die Behandlung mit Valproat konnte zudem erhöhte Konzentration von Kalium und Zink in neuronalen Vorläuferzellen normalisieren [31]. Die Bedeutung dieser Befunde ist nicht abschließend geklärt.

Der bisher vermutlich eindrucksvollste Versuch, die Wirkung beziehungsweise Nicht-Wirkung eines Medikaments im Zellkulturmodell darzustellen, wurde von Mertens und Kollegen unternommen [32]. Hierfür wurden sechs Patienten unter Lithium-Monotherapie prospektiv untersucht. Die reprogrammierten neuronalen Zellen der Patienten, ihrer Genexpression nach ähnlich zu Gyrus-dentatus-Neuronen des Hippocampus, zeigten im Unterschied zu jenen gesunder Probanden deutlich größere elektrische Erregbarkeit. In Zellen, welche von Patienten gewonnen wurden, die klinisch von einer Lithiumgabe profitiert hatten, konnte eine Normalisierung dieser Übererregbarkeit festgestellt werden, nicht jedoch in Zellen der Patienten, die auch klinisch kein Ansprechen auf Lithiumtherapie gezeigt hatten.

Zusammenfassung

Die Techniken zur Gewinnung von reprogrammierten Zellen sind komplex und werden schnell weiterentwickelt. Bisher konnte kein allgemein akzeptiertes „In-vitro-Krankheitsmodell“ entwickelt werden, das neue Tore für Forschung und Entwicklung in der Psychiatrie aufstößt oder zumindest erlaubt, Pharmaka zuverlässig zu testen. Nichtsdestotrotz sind die Möglichkeiten, erstmals patientenspezifisch In-vitro-Untersuchungen zu psychiatrischen Krankheiten anzustellen, enorm. Es wird in der Zukunft notwendig sein, die Validität

der Zellkulturmodelle sowohl klinisch, als auch mit Hilfe der bildgebenden Verfahren zu überprüfen. Hierfür ist ein Phänotyp, der sowohl *in vivo*, als auch *in vitro* beobachtet werden kann, essentiell. Bisher ist nicht bekannt, ob beobachtete Veränderungen so auch im lebenden Menschen vorkommen und wenn ja, ob diese auch eine Rolle für die Entstehung oder Aufrechterhaltung der psychiatrischen Symptomatik spielen.

Relevanz für die Praxis

Derzeit existiert keine klinische Anwendung für reprogrammierte Zellen. Einsatzgebiete von reprogrammierten Zellen, insbesondere im Sinne einer Zellersatztherapie bei neurodegenerativen Erkrankungen oder beim Schlaganfall, werden derzeit befohrt. Diese therapeutischen Ansätze sind allerdings im Moment in der Routinebehandlung noch nicht anwendbar. Derzeit existieren keine Konzepte für zellbasierte Therapien in der Psychiatrie. Nichtsdestotrotz haben reprogrammierte Zellen das Potential, im Bereich der Erforschung von Pathomechanismen und in der Medikamentenentwicklung neue Impulse zu setzen.

Dr. med. univ. Ulrich Sauerzopf



Oktober 2008 bis Juli 2015 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien. Diplomarbeit „Untersuchung zum Wachstum zu *P. falciparum* in neonatalem Blut.“ 2012 bis 2013 Forschungsaufenthalt in Lambaréné, Gabun. Seit 2015 wissenschaftliche Arbeit in der Arbeitsgruppe von Matthias Willeit an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Untersucht derzeit das Dopaminsystem bei Schizophrenie und Suchterkrankungen mit Hilfe von Positronenemissionstomographie. Arbeitet im Rahmen einer Dissertation derzeit an der Etablierung und Validierung eines Zellkulturmodells für prä-synaptische Funktionsstörungen des Dopaminsystems bei Schizophrenie.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Psychiatric Genetics Consortium SWG. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421–7.
2. Jones C, Watson D, Fone K. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacology* 2011; 164: 1162–94.
3. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861–72.
4. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663–76.
5. Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, Kokubu Y, Südhof TC, Wernig M. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature* 2010; 463: 1035–41.
6. Hu K. Vectorology and factor delivery in induced pluripotent stem cell reprogramming. *Stem Cells Develop* 2014; 23: 1301–15.
7. Kriks S, Shim J-W, Piao J, Ganat YM, et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature* 2011; 480: 547–51.
8. Hallett PJ, Deleidi M, Astradsson A, Smith GA, et al. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell* 2015; 16: 269–74.
9. Raab S, Klingenstein M, Liebau S, Linta L. A comparative view on human somatic cell sources for ipsc generation. *Stem Cells Int* 2014; 2014.
10. Kim K, Doi A, Wen B, Ng K, et al. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature* 2010; 467: 285–90.
11. Kim K, Zhao R, Doi A, Ng K, et al. Donor cell type can influence the epigenome and differentiation potential of human induced pluripotent stem cells. *Nature Biotechnol* 2011; 29: 1117–9.
12. Vaskova E, Stekleneva A, Medvedev S, Zakian S, et al. „Memory“ phenomenon in induced pluripotent stem cells. *Acta Natur* 2013; 5: 19.
13. Kytälä A, Moraghebi R, Valensisi C, Kettunen J, et al. Genetic Variability overrides the impact of parental cell type and determines iPSC differentiation potential. *Stem Cell Rep* 2016; 6: 200–12.
14. Woodard CM, Campos BA, Kuo S-H, Nirenberg MJ, et al. iPSC-derived dopamine neurons reveal differences between monozygotic twins discordant for Parkinson's disease. *Cell Rep* 2014; 9: 1173–82.
15. Hartley B, Tran N, Ladran I, Reggio K, Brennan K. Dopaminergic differentiation of schizophrenia hiPSCs. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 549–50.
16. Srikanth P, Young-Pearse TL. Stem cells on the brain: modeling neurodevelopmental and neurodegenerative diseases using human induced pluripotent stem cells. *J Neurogen* 2014; 28: 5–29.
17. Keshavan MS, Tandon R, Boutsos NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, „just the facts“: What we know in 2008: Part 3: Neurobiology. *Schizophr Res* 2008; 106: 89–107.
18. Miller JD, Ganat YM, Kishinevsky S, Bowman RL, et al. Human iPSC-based modeling of late-onset disease via progenitor-induced aging. *Cell Stem Cell* 2013; 13: 691–705.
19. Marchetto MC, Carromeu C, Acab A, Yu D, et al. A model for neural development and treatment of Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *Cell* 2010; 143: 527–39.
20. Chiang C, Su Y, Wen Z, Yoritomo N, et al. Integration-free induced pluripotent stem cells derived from schizophrenia patients with a DISC1 mutation. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 358.
21. Sauerzopf U, Sacco R, Novarino G, Niello M, et al. Are reprogrammed cells a useful tool for studying dopamine dysfunction in psychotic disorders? A review of the current evidence. *Eur J Neurosci* 2017; 45: 45–57.
22. Sheng Y, Filichia E, Shick E, Preston KL, et al. Using iPSC-derived human DA neurons from opioid-dependent subjects to study dopamine dynamics. *Brain Behav* 2016; 6: e00491.
23. Beltrão-Braga PC, Muotri AR. Modeling autism spectrum disorders with human neurons. *Brain Res* 2016; 49–54.
24. Vadodaria K, Mertens J, Paquola A, Barty C, et al. Generation of functional human serotonergic neurons from fibroblasts. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 49–61.
25. Lu J, Zhong X, Liu H, Hao L, Huang CT-L, et al. Generation of serotonin neurons from human pluripotent stem cells. *Nature Biotechnol* 2016; 34: 89–94.
26. Soliman M, Aboharb F, Zeltner N, Studer L. Pluripotent stem cells in neu-

ropsychiatric disorders. Mol Psychiatry 2017; 22: 1241–9.

27. Brennand KJ, Simone A, Jou J, Gelboin-Burkhardt C, et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. Nature 2011; 473: 221–5.

28. Robicsek O, Karry R, Petit I, Salaman-Kesner N, et al. Abnormal neuronal differentiation and mitochondrial dysfunction in

hair follicle-derived induced pluripotent stem cells of schizophrenia patients. Mol Psychiatry 2013; 18: 1067–76.

29. Brennand K, Savas JN, Kim Y, Tran N, et al. Phenotypic differences in hiPSC NPCs derived from patients with schizophrenia. Mol Psychiatry 2015; 20: 361–8.

30. Paulsen B da S, Maciel R de M, Galina A, Silveira MS da, et al. Altered oxygen

metabolism associated to neurogenesis of induced pluripotent stem cells derived from a schizophrenic patient. CellTranspl 2012; 21: 1547–59.

31. Paulsen B da S, Cardoso SC, Stelling MP, Cadilhe DV, Rehen SK. Valproate reverts zinc and potassium imbalance in schizophrenia-derived reprogrammed cells. Schizophr Res 2014; 154: 30–5.

32. Mertens J, Wang QW, Kim Y, Yu DX, et al., Pharmacogenomics of Bipolar Disorder Study. Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. Nature 2015; 527: 95–9.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 71

Novalgin 1,0 g Ampullen. Novalgin 2,5 g Ampullen. Novalgin Filmtabletten. Novalgin Tropfen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Novalgin Ampullen:* 1 ml Injektionslösung enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. *Novalgin Filmtabletten:* 1 Filmtablette enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. *Novalgin Tropfen:* 1 ml (ca. 20 Tropfen) enthält als Wirkstoff 500 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O, 1 Tropfen enthält 25 mg Metamizol-Natrium 1 H₂O. *Liste der sonstigen Bestandteile:* *Novalgin Ampullen:* Wasser für Injektionszwecke. *Novalgin-Filmtabletten:* Tablettkern: Macrogol 4000, Magnesiumstearat, Tablettüberzug: Methylhydroxypropylcellulose, Saccharin-Natrium, Macrogol 8000, Titandioxid (E171), Talk. *Novalgin-Tropfen:* Saccharin-Natrium, Natriumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat, Halb- und Halb-Bitter-Essenz, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zur kurzfristigen Behandlung von: akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen. Sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind. Hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. **Novalgin Ampullen zusätzlich:** Die parenterale Anwendung von Metamizol ist nur indiziert, sofern eine enterale oder rektale Applikation nicht in Frage kommt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Pyrazolone (z. B. Phenazon, Propyphenazon) bzw. Pyrazolidine (z. B. Phenylbutazon, Oxyphenbutazon) (dies schließt auch Patienten ein, die z. B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben) oder einen der sonstigen Bestandteile. Bei bekanntem Analgetika-Asthma-Syndrom oder Patienten mit bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, d.h. Patienten, die mit Bronchospasmus oder anderen anaphylaktischen Reaktionsformen auf Salicylate, Paracetamol oder andere nicht narkotische Analgetika wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen reagieren. Bei Störungen der Knochenmarksfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems. Bei genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Hämolysegefahr). Bei akuter intermittierender hepatischer Porphyrrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrrie-Attacke). Letztes Trimenon der Schwangerschaft. Stillzeit (während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der letzten Anwendung von Novalgin darf nicht gestillt werden); Neugeborene und Säuglinge unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht, da kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial über die Anwendung vorliegt. *Novalgin Ampullen:* Bei Säuglingen (von 3–11 Monaten) als intravenöse Injektion. • Inhaber der Zulassung: sanofi-aventis GmbH, Wien **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Analgetika und Antipyretika; Pyrazolone; ATC-Code: N02BB02. **Stand der Information:** Mai 2017. Für Novalgin Filmtabletten **Stand der Information:** April 2018.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite update: 02.2017

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!

Impressum

Field-Editor Neurologie:

Univ.-Prof. DI Dr. med. Ch. Baumgartner, Wien

Field-Editor Neurochirurgie:

Univ.-Prof. Dr. K. Ungersböck, St. Pölten

Field-Editor Psychiatrie:

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
Internet: 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 60,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

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

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-

schrift 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 benützt 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 unaufgeforderte eingesandte Manuskripte.

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

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

Sensibilisierung auf Amphetamine: Bedeutung für die Schizophrenie- und Suchtforschung

A. Weidenauer¹, U. Sauerzopf¹, L. Bartova¹, M. Bauer^{1,2}, N. Praschak-Rieder¹, S. Kasper¹, M. Willeit¹

Kurzfassung: Sensibilisierung (engl.: sensitization) ist ein Phänomen, bei dem es nach wiederholter Reizexposition zu einer gesteigerten Reaktion auf diesen Reiz kommt. Dieser Effekt kann sowohl bei Tieren als auch bei Menschen ausgelöst werden und wird als Gegenteil der Toleranzentwicklung verstanden. Beispielsweise kommt es bei wiederholter, intermittierender Gabe von Psychostimulantien wie Amphetamin oder Kokain zu einer Verstärkung der psychischen und somatischen Substanz-Wirkungen. Bei Nagetieren konnte vermehrte Bewegungsaktivität und Dopaminausschüttung im Gehirn nach wiederholter Stimulantiengabe gemessen werden. Bei Menschen kann dieser Effekt mit Radioliganden, die an D2/3-Dopamin-Rezeptoren mittels Positronen-Emissionstomographie binden, quantifiziert werden. Sensibilisierung wird als Lernprozess gesehen, der sowohl bei der Schizophrenie als auch bei der Entwicklung von Suchterkrankungen eine entscheidende Rolle spielt und an dem mehrere Gehirnregionen beteiligt sind.

Die Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Erkrankung, die mit einer Störung des präsynaptischen Dopaminsystems assoziiert ist. Wiederholt konnte eine gesteigerte

Dopaminsynthese wie auch eine verstärkte Reaktion auf Stress oder Stimulantien bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen werden. Auch bei Suchterkrankungen werden Sensibilisierungseffekte als wichtiger Schritt für die Suchtentwicklung gesehen. Durch wiederholte Verabreichung von niedrig dosiertem Amphetamin an gesunde Probanden kann das Phänomen der Sensibilisierung genauer erforscht werden, um dadurch Suchterkrankungen und Schizophrenie besser verstehen und behandeln zu können.

Schlüsselwörter: Dopamin, Schizophrenie, Amphetamin, Sensibilisierung

Abstract: Sensitization to amphetamines: Relevance for schizophrenia and addiction research. Sensitization defines a phenomenon where repeated exposure to a certain stimulus leads to an enhanced response to the same stimulus. It is seen as the opposite of tolerance. Sensitization can be elicited in humans as well as in animals. After repeated, intermittent administration of stimulants like cocaine or amphetamine an increased response on a be-

havioral and neurochemical level is observed. In rodents, locomotion and dopamine release are augmented after sensitization. In humans, this effect can be measured by positron emission tomography and radioligands binding to dopamine receptors. Sensitization is seen as a learning process relevant to disorders like schizophrenia and addiction.

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder with distinct changes in the dopaminergic system. An increased dopamine synthesis capacity and an increased neuronal response to stimulants and stress have been observed repeatedly. In addiction research, sensitization is seen as a critical step in the early development of addiction that manifests on a behavioral and neurochemical level. Via sensitization elicited in healthy subjects by repeated administration of low dose amphetamine this phenomenon can be studied in more detail in order to better understand, and hopefully better treat, schizophrenia and addictive disorders. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2018; 19 (2): 66–71.

Keywords: dopamine, schizophrenia, amphetamine, sensitization

■ Einleitung

Der Begriff „Sensibilisierung“ bezeichnet eine verstärkte neurochemische und Verhaltensantwort auf einen Reiz nach wiederholter Reizexposition. Da Sensibilisierung ein Phänomen ist, das sowohl für Schizophrenie als auch für Suchtentwicklung eine hohe Relevanz hat, wurde viel Forschungsarbeit auf diesem Gebiet durchgeführt. Amphetaminsensibilisierung wurde hierbei besonders gerne eingesetzt, da mit Amphetaminen eine starke Dopaminausschüttung ausgelöst und somit eine Sensibilisierung des Dopaminsystems leicht erreicht wird und in der Folge als Forschungsmodell untersucht werden kann. Nach wiederholter, intermittierender Gabe von Amphetamin können beispielsweise bei Versuchstieren eine gesteigerte Bewegungsaktivität und Stereotypen beobachtet werden. Auf neurochemischer Ebene findet sich eine gesteigerte Dopaminantwort im Gehirn. Die erhöhte Ausschüttung von Dopamin kann dadurch berechnet werden, dass Radioliganden, welche an D2/3-Rezeptoren binden, durch die Amphetamin-induzierte Dopaminausschüttung und die erhöhte Bindung von Dopamin an die D2/3-Rezeptoren verdrängt werden [1–6].

Im Folgenden sollen zunächst dopaminerge Veränderungen bei der Schizophrenie und bei Suchterkrankungen im Allgemeinen erläutert und anschließend die Rolle der Sensibilisierung des Dopaminsystems beschrieben werden.

■ Dopaminerge Veränderungen bei der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine oft schwere psychiatrische Erkrankung, bei der es zu Veränderungen der Wahrnehmung, des Denkens, der Emotionen und des Verhaltens kommt. Mit einer Prävalenz von 1 % ist es eine Erkrankung, die bei einem wesentlichen Teil der Patienten zu einer deutlichen Beeinträchtigung im täglichen Leben führt [7]. Bereits vor mehr als 50 Jahren wurde vermutet, dass die Schizophrenie mit einer Veränderung des Dopaminsystems einhergeht. Dieses Konzept entstand aus der Beobachtung, dass Dopaminantagonisten, also Medikamente wie Chlorpromazin oder Haloperidol, antipsychotisch wirksam sind [8]. Dass Schizophrenie eng mit dem Dopaminsystem assoziiert ist, wird dadurch verdeutlicht, dass auch bei gesunden Menschen nach wiederholter Gabe höherer Dosierungen von Psychostimulantien (z. B. Amphetamin oder Kokain) ein breites Spektrum von Schizophrenie-typischen psychotischen Symptomen ausgelöst werden kann [9]. Weiters konnte nach Gabe solcher Substanzen bei Patienten mit Schizophrenie eine übersteigerte Reaktion beobachtet werden, so dass das Gefühl der Berauschtigkeit und Wachheit, aber auch teilweise psychotische Symptome eine signifikante Zunahme erfuhren, parallel zu der neurochemischen Antwort, die im nächsten Absatz genauer beschrieben wird [10, 11].

Eingelangt am 24.04.2017, angenommen nach Überarbeitung am 27.06.2017, Pre-Publishing Online am 21.08.2017

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, und ²Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Ana Weidenauer, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, AKH, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: ana.weidenauer@meduniwien.ac.at

In den letzten Jahren wurden vermehrt moderne Methoden für die bildgebende Darstellung des Dopaminsystems bei Patienten mit Schizophrenie eingesetzt. Neben struktureller und funktioneller Magnetresonanztomographie gibt es mittlerweile zahlreiche Radioliganden für Positronen-Emissionstomographie (PET), die an dopaminerge Zielstrukturen im Gehirn binden [12]. Um die Dopaminsynthese in dopaminergen Neuronen zu berechnen, wird radioaktiv markiertes Dihydroxy-Phenylalanin ($[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$) eingesetzt, eine metabolische Vorstufe von Dopamin. Um die Dichte der Dopaminrezeptoren zu bestimmen und um indirekt die Dopaminausschüttung zu quantifizieren, kommen Liganden zum Einsatz, die spezifisch an Dopamin-D2/3-Rezeptoren binden (beispielsweise $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$ oder $[^{11}\text{C}]\text{-(+)-PHNO}$) [13–15]. Rezente Meta-Analysen konnten belegen, dass eine erhöhte Dopamin-Synthesekapazität, bzw. eine vermehrte Aufnahme von $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ in das dopaminerge Neuron eine robust nachweisbare Veränderung bei der Schizophrenie ist [1].

Nachdem Patienten mit Schizophrenie eine im Vergleich zu gesunden Probanden erhöhte Sensibilität gegenüber Psychostimulantien aufweisen, wurde dieses Phänomen mehrfach auf neurochemischer Ebene untersucht [16–18]. Dabei wurde die Dopaminausschüttung indirekt über die Verdrängung von Radioliganden, die an den Dopaminrezeptoren binden, berechnet [15]. Die gesteigerte Verhaltensreaktion von Patienten mit Schizophrenie auf Amphetamine konnte durch eine überschießende Dopaminfreisetzung erklärt werden [19–22].

Neuere Befunde zeigen, dass es auch bei gesunden Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie bzw. bei Personen mit abgeschwächten psychotischen Symptomen, sogenannte „At-Risk Mental State“- (ARMS) oder „Clinical High Risk“- (CHR) Personen [23], zu einer Veränderung des Dopaminsystems kommen kann. So wurde bei diesen sogenannten Hoch-Risiko-Personen im Mittel eine höhere Dopaminsynthese gemessen, die über jener gesunder Probanden ohne erhöhtes Psychoserisiko lag, jedoch nicht so hoch wie bei Patienten mit manifester Schizophrenie war [24, 25]. Im weiteren Verlauf stellte sich heraus, dass die Veränderungen im Dopaminsystem vor allem bei jenen Hoch-Risiko-Personen zu finden waren, die in der Folge tatsächlich eine psychotische Erkrankung entwickelten. Bei Hoch-Risiko-Personen ohne Veränderungen im Dopaminsystem entwickelte sich keine voll ausgeprägte psychotische Erkrankung. Aufgrund dieser Befunde wurde die Hypothese formuliert, dass es vor dem Ausbruch einer Schizophrenie bereits zu einer progredienten Veränderung des Dopaminsystems kommt, die eng mit der akuten psychotischen Symptomatik, vor allem mit der Positivsymptomatik, assoziiert ist [26].

Wichtig ist es jedoch festzuhalten, dass die Größe der Stichprobe dieser Untersuchungen bisher klein ist und dass es daher weiterer Untersuchungen zur Bestätigung dieser Ergebnisse bedarf.

In Metaanalysen konnte bezüglich Verfügbarkeit von Dopaminrezeptoren oder Dopamintransportern bei medikationsfreien Patienten mit akuter Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden keine eindeutige Veränderung nachgewiesen werden [14, 27].

Die Frage, was die Ursache der dopaminergen Veränderungen sein könnte, ist bisher noch nicht beantwortet. Es wird vermutet, dass unter anderem durch eine veränderte Gehirnentwicklung das mesolimbische Dopaminsystem für eine Sensibilisierung prädisponiert [16, 28]. Der präfrontale Kortex, in dem besonders in der Entwicklungsphase ein Umbau geschieht, sowie der Hippokampus wirken regulierend auf dopaminerge Bahnen [29–32]. Glutamaterge Verbindungen von kortikalen Arealen können hemmende Neurone, die sich vor allem des Neurotransmitters GABA (Gamma-Aminobuttersäure) bedienen, aktivieren und beeinflussen hierbei über neuronale Verbindungen dopaminerge Neuronen im Striatum [33–36]. Dabei haben spezifische Teilregionen des Striatums eigene kortikal regulierende Bahnen [37, 38]. Eine fehlerhafte Entwicklung von kortikalen Strukturen kann eine solche Feinabstimmung im Dopaminsystem vermutlich nicht mehr gewährleisten. Tiermodelle konnten diese Hypothese wiederholt bestätigen: Beispielsweise wurde in Tierstudien nach Läsion des präfrontalen Kortex ein erhöhter Dopaminstoffwechsel gefunden [39, 40]. Außerdem führte in einem weiteren Tiermodell der Schizophrenie eine perinatale Hippokampusläsion zu einer Dysfunktion des präfrontalen Kortex im Erwachsenenalter [2].

Beim gesunden Menschen konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Dichte der präfrontalen grauen Substanz und der Amphetamin-induzierten Dopaminausschüttung gezeigt werden [41]. Probanden mit einer höheren kortikalen Dicke wiesen eine geringere Dopaminausschüttung unter Amphetamin auf. Weiters konnte gezeigt werden, dass transkranielle Magnetstimulation von präfrontalen Gehirnbereichen die Dopaminausschüttung beeinflusst [42–44] und dass eine höhere metabolische Aktivität präfrontal mit einer geringeren Amphetamin-induzierten Dopaminausschüttung im Striatum einhergeht [45].

■ Dopamin und Symptome der Schizophrenie

Dopamin ist ein Neurotransmitter mit vielfältigen Aufgaben. Einerseits spielt Dopamin eine wichtige Rolle bei Motivation, positiver Verstärkung, kognitiven Funktionen und bei der Einordnung von wahrgenommenen inneren und äußeren Reizen. Andererseits ist Dopamin auch für die Regulation der Signalübertragung im motorischen System notwendig [46]. Dies erklärt, warum sich die Schizophrenie in vielen verschiedenen Ausprägungen und Symptomen zeigt [47]. Man weiß, dass dopaminerge Veränderungen mit der Symptomatik in der akuten Krankheitsphase der Schizophrenie zusammenhängen. Vor allem die Positivsymptomatik zeigt mit dopaminergen Veränderungen eine Korrelation, wobei durch modernere Bildgebung auch kognitiven Beeinträchtigungen und der Negativsymptomatik eine dopaminerge Komponente, beispielsweise bezüglich der Dopamin-D1-Rezeptoren im präfrontalen Kortex, zugeschrieben werden konnte [3–5]. Wie genau beispielsweise visuelle oder akustische Halluzinationen oder Wahn entstehen, ist jedoch noch nicht zur Gänze geklärt [48].

Derzeit wird in der wissenschaftlichen Gemeinschaft vermutet, dass bei Patienten mit Schizophrenie durch verstärkte und spontane Aktivierung von dopaminergen Neuronen inneren und äußeren Reizen eine erhöhte Bedeutung zugeschrieben

wird. Da es eine der Funktionen von Dopamin ist, die Bedeutung von Reizen zu signalisieren, kommt es durch die überschießende und spontane Aktivierung dopaminerger Nervenzellen zu einem sogenannten „abnormen Bedeutungserleben“. Als Konsequenz daraus erscheinen zuvor als wenig bedeutsam wahrgenommene Reize als besonders eindrücklich, wichtig oder vielsagend [47]. Die anschließende Interpretation dieser abnorm wahrgenommenen Reize führt laut der aktuellen Hypothese zu halluzinatorischem Erleben und Wahnsymptomen [47]. Durch die Hemmung der dopaminergen Signalübertragung durch Antipsychotika, die Antagonisten (oder partielle Agonisten) an D2/3-Rezeptoren sind, soll mit der Zeit dieses abnorme Bedeutungserleben verringert werden, sodass psychotische Symptome in den Hintergrund gedrängt werden.

Wichtig ist jedoch auch anzumerken, dass nicht nur das Dopaminsystem bei Patienten mit Schizophrenie verändert ist, sondern dass es auch Hinweise gibt, dass Störungen beispielsweise auch im Glutamatsystem oder im Serotoninsystem vorhanden sind [6, 7].

■ Die Wirkung von Antipsychotika

Antipsychotika der ersten Generation, auch als typische Antipsychotika bezeichnet, wirken hauptsächlich über die hochaffine Blockade von postsynaptischen D2/3-Rezeptoren. Je nach chemischer Struktur bestehen auch Wechselwirkungen mit anderen Rezeptoren wie z. B. Histamin-Acetylcholin- oder Alpha-Adrenorezeptoren, wodurch manchmal erwünschte Wirkungen wie Sedierung, aber auch unerwünschte Wirkungen wie Gewichtszunahme oder Mundtrockenheit entstehen können. Mit dem Begriff „neuroleptische Potenz“ bezeichnete man ursprünglich die Schwellendosis, bei der extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS) auftreten. Man dachte, dass das Auftreten von EPMS essentiell für die antipsychotische Wirksamkeit einer Substanz sei. In gewisser Weise hatte dieses Konzept auch aus heutiger Sicht eine Berechtigung: Man geht mittlerweile davon aus, dass eine Blockade von etwa 65 bis 80 % der striatalen Dopamin-D2/3-Rezeptoren einen optimalen Wert für die Behandlung psychotischer Symptome darstellt. Bei geringerer Blockade ist das Ansprechen auf die Behandlung unzureichend, bei einer Blockade von über 80 % kommt es mit hoher Wahrscheinlichkeit zu EPMS [49].

Zu den Antipsychotika der zweiten Generation, auch als atypische Antipsychotika bezeichnet, gehören Substanzen, die seltener und in geringerer Ausprägung EPMS auslösen. Gelegentlich werden diesen auch Effekte auf Ebene der kognitiven und Negativ-Symptome der Schizophrenie zugeschrieben [49]. Eine Überlegenheit der antipsychotischen Potenz der einen oder anderen Klasse (die Klassenzugehörigkeit ist nicht immer eindeutig) konnte nicht belegt werden. Das Nebenwirkungsprofil ist jedoch von besonderer Wichtigkeit für die Behandlung von Patienten mit Schizophrenie [49–52].

■ Das Dopaminsystem bei Suchterkrankungen

Bei der Sucht handelt es sich um eine komplexe Störung, deren Entstehung und Aufrechterhaltungsbedingungen durch die Wechselwirkung biologischer, psychischer und sozialer Fakto-

ren gekennzeichnet ist [53]. Sucht ist mit hohen sozioökonomischen Kosten und mit erheblichem Leid für die betroffenen Personen und ihre Angehörigen verbunden. Schizophrenie und Sucht haben gemeinsam, dass der Beginn der Erkrankung meist in der späteren Adoleszenz bzw. im jungen Erwachsenenalter liegt. Bei beiden Erkrankungen besteht die Vermutung, dass eine veränderte Gehirnentwicklung einen Einfluss auf deren Ausbruch ausüben könnte. Außerdem weisen Patienten mit Schizophrenie eine deutlich höhere Prävalenz für Suchterkrankungen auf [54].

Es ist seit langem bekannt, dass das Dopaminsystem bei Suchterkrankungen eine große Rolle spielt. Substanzen, die Sucht erzeugen können, führen zu stärkeren Dopaminausschüttungen im Gehirn als „natürliche“ Belohnungsreize, wie beispielsweise zwischenmenschlicher Kontakt, Essen, sexuelle Erfahrungen oder erfreuliche Erlebnisse. Zu diesen Substanzen gehören unter anderem Amphetamin, Kokain, Alkohol und Opiate. Es konnte auch gezeigt werden, dass ein positiver Zusammenhang zwischen dem subjektiven Euphorie- und Rauschgefühl und der Dopaminausschüttung besteht [55].

Sucht entsteht jedoch nicht schon beim ersten Kontakt mit der Substanz. Erst mit der wiederholten Einnahme in einem bestimmten Kontext, wie zum Beispiel in sozialen Situationen, werden Sucht-assoziierte neurobiologische und verhaltensbezogene Prozesse initiiert [53]. Es ist bekannt, dass Dopamin als essentieller Botenstoff für das Lernen in frühen Stadien der Suchtentwicklung großen Einfluss darauf hat, ob sich ein bestimmtes Verhalten, also das Konsumieren einer Substanz in einer bestimmten Situation auch tatsächlich manifestiert – also gelernt wird [55].

Hierbei ist die Sensibilisierung von besonderer Bedeutung. Da durch wiederholte Amphetamingabe eine solche Sensibilisierung auch in gesunden Probanden und im Tiermodell ausgelöst werden kann, eignet sich das Amphetamin-Sensibilisierungsmodell besonders gut zur Erforschung dieses Aspekts der frühen Suchtentwicklung. Mittels PET konnten zahlreiche interessante Befunde bei Patienten mit Suchterkrankungen erhoben werden. Es konnte eine verringerte Dichte von D2-Rezeptoren und Dopamintransportern bei Patienten mit einer Substanzabhängigkeit gefunden werden [55–57]. Studien, die zeigen konnten, dass sich diese Veränderungen zurückbildeten, nachdem die Personen über längere Zeit abstinent gewesen waren, unterstreichen die Plastizität und Anpassungsfähigkeit des Gehirns [58, 59]. Andererseits konnte eine erhöhte Dichte von D3-Rezeptoren bei Menschen mit Kokain- oder Alkoholabhängigkeit gemessen werden [60, 61]. Obwohl aufgrund der wiederholten Substanzexposition von einer Sensibilisierung bei diesen Patienten ausgegangen werden kann, ist die Studienlage nicht eindeutig, da einige Studien eine gesteigerte Amphetamin-induzierte Dopaminausschüttung bei Patienten mit einer Suchterkrankung feststellen konnten [62, 63], während andere Studien eher eine abgeschwächte Dopaminausschüttung fanden [45, 64]. Dies führte zu der Annahme, dass die Sensibilisierung eher in Anfangsstadien der Suchtentwicklung eine Rolle spielt und zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr messbar ist.

Es wurde dabei die Hypothese aufgestellt, dass die gesteigerte Dopaminausschüttung eine Folge von vermindert wirksamen

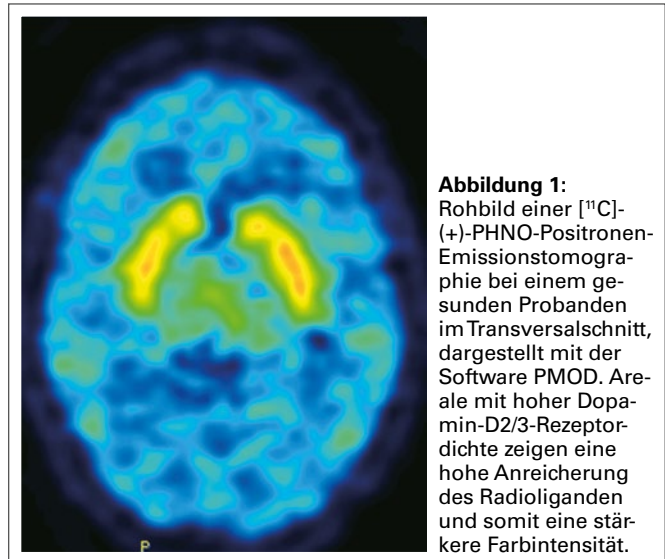
Regulationsmechanismen, zum Beispiel durch Dopamin-Autorezeptoren, sein könnte. Die vermehrte Ausschüttung von Dopamin beeinflusst wahrscheinlich Lernprozesse im Kontext der Substanzeinnahme, sodass sich Suchtverhalten entwickelt. Offenbar ist dieser Lernprozess von Person zu Person unterschiedlich und wird von kortikalen Regionen wie dem präfrontalen Kortex und dem Hippokampus reguliert. Es konnte auch gezeigt werden, dass Menschen mit einer größeren Dicke des präfrontalen Kortex eine geringere Amphetamin-induzierte Dopaminausschüttung aufweisen [41].

Im Feld der Suchtforschung ergab sich die Frage, wieso bestimmte Personen nach mehrmaligem Kontakt mit einer Substanz abhängig werden, während andere Personen in dieser Hinsicht eher resilient sind. Dies konnte auch mithilfe von Bildgebung des Dopaminsystems gezeigt werden. Dabei fand sich ein Zusammenhang zwischen der Verfügbarkeit von Dopaminrezeptoren und dem subjektiven Gefallen einer Substanz: Personen mit niedriger Rezeptordichte hatten nach Amphetamingabe subjektiv ein höheres Wohlbefinden im Gegensatz zu Personen mit einer hohen Rezeptordichte [65]. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass Personen mit hohem Gefallen an Amphetamin entweder eine erhöhte Menge an extrazellulärem Dopamin aufweisen und dass dadurch die Rezeptordichte verringert scheint, oder dass die Anzahl der membranständigen Rezeptoren tatsächlich verringert ist [66]. Neben rein neurobiologischen Faktoren ist bekannt, dass unterschiedliche Persönlichkeitsfaktoren zu einer unterschiedlichen Prädisposition gegenüber Sucht führen können. Interessanterweise wurde bei Personen mit einer erhöhten Impulsivität eine abgeschwächte Amphetamin-induzierte Dopaminausschüttung gemessen. Diese Personen gaben auch an, die Wirkung des Amphetamins mehr zu schätzen als Personen, die eine niedrige Impulsivität aufwiesen [67].

Auf Gehirn-Netzwerkebene beobachtet man bei Personen mit verminderter Fähigkeit zu Impulsaufschub in der funktionellen Magnetresonanztomographie erhöhte neuronale Aktivierung. Nicht nur führt gesteigerte Impulsivität zu mehr Substanzkonsum, es wurde in einer Studie nach dem Konsum von Ecstasy auch eine Zunahme der Impulsivität festgestellt [68], was den selbstverstärkenden Prozess der Suchtentwicklung verdeutlicht. Es wird angenommen, dass höhere Impulsivität die Folge einer geringeren Dichte von D2/3-Autorezeptoren in dopaminergen Kerngebieten des Mittelhirn ist, wodurch die reizinduzierte Dopaminausschüttung weniger stark gehemmt werden kann, die Reizantwort also größer ist [69]. Im klinischen Test dieses Modells fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen hohen Werten in der „Barett Impulsiveness Scale“ (BIS-11) und der Dopaminausschüttung im Striatum, sowie ein negativer Zusammenhang mit der D2/3-Rezeptordichte im Mittelhirn [70].

■ Neue Forschungsansätze

In der Psychosereforchungsguppe der Abteilung für Allgemeine Psychiatrie der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien werden derzeit mehrere Projekte zum Thema „Sensibilisierung des Dopaminsystems bei Patienten und Patientinnen mit einer Erstmanifestation einer Schizophrenie“ durchgeführt. Mittels



Positronen-Emissionstomographie und dem Radioliganden $[^{11}\text{C}]$ -(+)-PHNO wird untersucht, ob sich Patienten mit einer Schizophrenie in einem Zustand „natürlicher Sensibilisierung“ befinden. $[^{11}\text{C}]$ -(+)-PHNO ist ein Dopamin-D2/3-Rezeptor-Agonist-Radioligand und daher besonders gut geeignet, Veränderungen in extrazellulären Dopaminspiegeln zu messen (siehe Abbildung 1). In aktuell laufenden Studien werden gesunde Probanden durch mehrfache Amphetamingabe sensibilisiert und die Dopaminausschüttung wird vor und nach Sensibilisierung gemessen. Unbehandelte Patienten mit Schizophrenie werden zweimal mit PET untersucht, einmal vor und einmal nach Amphetamineinnahme. Dabei handelt es sich um eine sehr geringe Amphetamindosis (20–30 mg), die bei vielen Patienten zu einer vorübergehenden Abnahme der Negativsymptomatik und bei wenigen Patienten zu einer vorübergehenden Zunahme der Positivsymptomatik führte, die jedoch nach wenigen Stunden wieder vollständig remitierte. Von allen Patienten wurde die Einnahme gut toleriert und erforderte auch keine Bedarfsmedikation. Die Werte der beiden Gruppen werden analysiert, um eventuelle Sensibilisierungsmechanismen genauer zu verstehen.

Dies ist die erste Studie, in der mittels $[^{11}\text{C}]$ -(+)-PHNO und PET prospektiv sensibilisierte gesunde Probanden untersucht und mit Patienten mit Schizophrenie verglichen werden. In einem weiteren geplanten Projekt soll bei gesunden Probanden vor und nach Amphetaminsensibilisierung erstmalig gleichzeitig die Veränderung der Dopaminsynthese und der Zusammenhang von Dopaminsynthese und Dopaminausschüttung mittels $[^{18}\text{F}]$ FDOPA und $[^{11}\text{C}]$ -(+)-PHNO-PET analysiert werden. Die Erforschung der strukturellen und funktionellen Veränderungen nach Sensibilisierung, sowie der Einfluss der Gehirnstruktur auf die Sensibilisierung, gemessen mit struktureller Magnetresonanztomographie, soll zu einem besseren Verständnis der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis führen.

■ Key Points

Sensibilisierung auf einen Reiz ist gekennzeichnet durch eine gesteigerte Reaktion auf neuronaler sowie auf Verhaltensebene nach wiederholter Reizexposition.

Bei der Schizophrenie wird eine natürlich bestehende Sensibilisierung des Dopaminsystems vermutet. Die Ursachen dafür sind noch unklar, es besteht jedoch die Vermutung, dass eine veränderte Gehirnentwicklung dafür verantwortlich sein könnte.

Bei Suchterkrankungen sieht man die Sensibilisierung des Dopaminsystems als wichtigen Schritt im Rahmen von mit der Suchtentwicklung assoziierten Lernprozessen.

Die Untersuchung der Amphetaminsensibilisierung bei gesunden Probanden hilft dabei, neurochemische Veränderungen zu erforschen, die eine große Relevanz für Suchterkrankungen und Schizophrenie haben.

Dr. Ana Weidenauer



Assistenzärztin an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Seit dem Abschluss ihres Medizinstudiums im Jahre 2013 forscht sie in der Arbeitsgruppe von Prof. Willeit zum Thema „Dopaminsystem bei Schizophrenie“ und steht kurz vor dem Abschluss ihres PhDs im Programm „Clinical Neuroscience“. Im Jahre 2016 erhielt sie vom Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank die Förderung für ein eigenes Projekt zu diesem Thema.

Literatur:

- Robinson TE, Badiani A. Drug-induced adaptations in catecholamine systems: on the inevitability of sensitization. *Adv Pharmacol* 1998; 42: 987–90.
- Robinson TE, Browman KE, Crombag HS, et al. Modulation of the induction or expression of psychostimulant sensitization by the circumstances surrounding drug administration. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22: 347–54.
- Kalivas PW, Duffy P. Time course of extracellular dopamine and behavioral sensitization to cocaine. II. Dopamine perikarya. *J Neurosci* 1993; 13: 276–84.
- Wolf ME, White FJ, Nassar R, et al. Differential development of autoreceptor subsensitivity and enhanced dopamine release during amphetamine sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 249–55.
- Paulson PE, Robinson TE. Amphetamine-induced time-dependent sensitization of dopamine neurotransmission in the dorsal and ventral striatum: a microdialysis study in behaving rats. *Synapse* 1995; 19: 56–65.
- Pierce RC, Kalivas PW. Amphetamine produces sensitized increases in locomotion and extracellular dopamine preferentially in the nucleus accumbens shell of rats administered repeated cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 1019–29.
- McGrath J, Saha S, Welham J, et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004; 2: 13.
- Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963; 20: 140–4.
- Angrist BM, Gershon S. The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis--preliminary observations. *Biol Psychiatry* 1970; 2: 95–107.
- Breier A, Su TP, Saunders R, et al. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 2569–74.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 9235–40.
- Howes OD, Kambeitz J, Kim E, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 776–86.
- Rami-Mark C, Ungersboeck J, Haeusler D, et al. Reliable set-up for in-loop (11)C-carboxylations using Grignard reactions for the preparation of [carbonyl-(11)C]WAY-100635 and [(11)C]-(+)-PHNO. *App Rad Iso* 2013; 82: 75–80.
- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F]/(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull* 2013; 39: 33–42.
- Willeit M, Ginovart N, Graff A, et al. First human evidence of d-amphetamine induced displacement of a D2/3 agonist radioligand: A [(11)C]-(+)-PHNO positron emission tomography study. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 279–89.
- Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Rev* 2000; 31: 371–84.
- Antelman SM, Eichler AJ, Black CA, et al. Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science* 1980; 207: 329–31.
- Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 561–7.
- Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 761–7.
- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8104–9.
- Graff-Guerrero A, Mizrahi R, Agid O, et al. The dopamine D2 receptors in high-affinity state and D3 receptors in schizophrenia: a clinical [(11)C]-(+)-PHNO PET study. *Neuropsychopharmacol* 2009; 34: 1078–86.
- Wulff S, Pinborg LH, Svarer C, et al. Striatal D(2/3) Binding Potential Values in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients Correlate With Treatment Outcome. *Schizophr Bull* 2015; 41: 1143–52.
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 107–20.
- Howes OD, Bose S, Turkheimer F, et al. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 885–6.
- Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [(18)F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1311–7.
- Bauer M, Praschak-Rieder N, Kasper S, et al. Is dopamine neurotransmission altered in prodromal schizophrenia? A review of the evidence. *Curr Pharmaceut Des* 2012; 18: 1568–79.
- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. *Schizophr Bull* 2013; 39: 22–32.
- Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacol* 1997; 17: 205–29.
- Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T, et al. Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl 5): V1–15.
- Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2007; 78: 1–39.
- Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 2005; 46: 703–13.
- Bethus I, Tse D, Morris RG. Dopamine and memory: modulation of the persistence of memory for novel hippocampal NMDA receptor-dependent paired associates. *J Neurosci* 2010; 30: 1610–8.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 1985; 5: 776–94.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357–81.
- Lawrence AD, Weeks RA, Brooks DJ, et al. The relationship between striatal dopamine receptor binding and cognitive performance in Huntington's disease. *Brain* 1998; 121: 1343–55.
- Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 4–26.

Relevanz für die Praxis

Die Befunde, dass Patienten mit Schizophrenie von Natur aus ein sensibilisiertes Dopaminsystem haben und die Veränderungen des Dopaminsystems eng mit der psychotischen Symptomatik verbunden sind, legt nahe, warum diese beim Konsum von Stimulantien eine Zunahme der psychotischen Symptomatik erfahren. Es ist für die Praxis jedoch wichtig zu wissen, dass diese Veränderungen durch die Gabe von antipsychotischer Medikation zum Teil rückgängig gemacht werden können. Für die Entwicklung von Suchterkrankungen spielen nicht nur die angeborenen und durch die Entwicklung und Umwelteinflüsse entstandenen Eigenschaften des Dopaminsystems wie Rezeptordichte und provozierte Dopaminausschüttung eine Rolle, sondern auch die wiederholte Einnahme einer Substanz in einem sozialen Kontext. Dadurch wird die Komplexität der Erkrankung bezüglich der Behandlung aufgrund der Notwendigkeit von multimodalen Ansätzen (Substitution, soziale Interventionen, Psychotherapie) verdeutlicht.

Interessenkonflikt

Siegfried Kasper erhielt innerhalb der drei letzten Jahre Förderungen und Honorare von Angelini, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen, KRKA-Pharma, Lundbeck, Neuraxpharm, Pfizer, Pierre Fabre, Schwabe und Servier.

Die anderen Autoren haben keinen Interessenkonflikt vorzuweisen.

37. Joel D, Weiner I. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience* 2000; 96: 451–74.
38. Martinez D, Slifstein M, Broft A, et al. Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography. Part II: amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 2003; 23: 285–300.
39. Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature* 1980; 286: 74–6.
40. Deutch AY, Clark WA, Roth RH. Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Res* 1990; 521: 311–5.
41. Casey KF, Cherkasova MV, Larcher K, et al. Individual differences in frontal cortical thickness correlate with the d-amphetamine-induced striatal dopamine response in humans. *J Neurosci* 2013; 33: 15285–94.
42. Strafella AP, Paus T, Barrett J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 21: RC157.
43. Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, et al. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [¹¹C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 484–9.
44. Ko JH, Monchi O, Pito A, et al. Theta burst stimulation-induced inhibition of dorsolateral prefrontal cortex reveals hemispheric asymmetry in striatal dopamine release during a set-shifting task: a TMS-[(¹¹C)]raclopride PET study. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 2147–55.
45. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci* 2007; 27: 12700–6.
46. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neurosci* 2004; 5: 483–94.
47. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13–23.
48. Winton-Brown TT, Fusar-Poli P, Ungless MA, et al. Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends Neurosci* 2014; 37: 85–94.
49. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, et al. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 1206–27.
50. Meltzer HY, Massey BW, Horiguchi M. Serotonin receptors as targets for drugs useful to treat psychosis and cognitive impairment in schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 1572–86.
51. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 123–34.
52. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics. *BMJ* 2000; 321: 1360–1.
53. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neurosci* 2005; 8: 1481–9.
54. Volkow ND. Substance use disorders in schizophrenia--clinical implications of comorbidity. *Schizophr Bull* 2009; 35: 469–72.
55. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 409–15.
56. Martinez D, Saccone PA, Liu F, et al. Deficits in dopamine D(2) receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: commonalities and differences with other types of addiction. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 192–8.
57. Martinez D, Broft A, Foltin RW, et al. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29: 1190–202.
58. Cosgrove KP. Imaging receptor changes in human drug abusers. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 3: 199–217.
59. Volkow ND, Wang GJ, Smith L, et al. Recovery of dopamine transporters with methamphetamine detoxification is not linked to changes in dopamine release. *NeuroImage* 2015; 121: 20–8.
60. Payer DE, Behzadi A, Kish SJ, et al. Heightened D3 dopamine receptor levels in cocaine dependence and contributions to the addiction behavioral phenotype: a positron emission tomography study with [¹¹C]-+PHNO. *Neuropsychopharmacol* 2014; 39: 311–8.
61. Erritzoe D, Tziotzi A, Bargiela D, et al. In vivo imaging of cerebral dopamine D3 receptors in alcoholism. *Neuropsychopharmacol* 2014; 39: 1703–12.
62. Boileau I, Payer D, Rusjan PM, et al. Heightened Dopaminergic Response to Amphetamine at the D3 Dopamine Receptor in Methamphetamine Users. *Neuropsychopharmacol* 2016; doi: 10.1038/npp.2016.108
63. Boileau I, Payer D, Chugani B, et al. In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [¹¹C]-(+)-PHNO. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 1305–13.
64. Martinez D, Narendran R, Foltin RW, et al. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 622–9.
65. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1440–3.
66. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 2015; 162: 712–25.
67. Oswald LM, Wong DF, Zhou Y, et al. Impulsivity and chronic stress are associated with amphetamine-induced striatal dopamine release. *NeuroImage* 2007; 36: 153–66.
68. de Win MM, Reneman L, Jager G, et al. A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32: 458–70.
69. Tournier BB, Steimer T, Millet P, et al. Innately low D2 receptor availability is associated with high novelty-seeking and enhanced behavioural sensitization to amphetamine. *Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1819–34.
70. Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, et al. Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science* 2010; 329: 532.

STARKE SCHMERZEN. STARKE WIRKUNG.



Fachkurzinformation siehe Seite 64

SANOFI 

Analgetisch.¹
Antipyretisch.¹
Spasmolytisch.¹

 **Novalgin[®]**
STARKE SCHMERZEN. STARKE WIRKUNG.

Versicherungsschutz in der stationären Psychiatrie beschäftigt den Obersten Gerichtshof – eine Fallbesprechung

L.-M. Marzi, G. Schlager

■ Kurzfassung

Erkrankt eine Person mit fremder Staatsangehörigkeit in Österreich (im konkreten Fall eine junge Frau, die als Au-pair beschäftigt wurde), kann – bedingt durch viele Ausnahmen im abgeschlossenen privaten Krankenversicherungsvertrag – der unerwünschte Fall eintreten, dass kein Versicherungsschutz besteht und die Bezahlung der erbrachten Leistung (im konkreten Fall eines öffentlich-rechtlichen Krankenhauses) ausbleibt.

Die betroffene Krankenanstalt wollte sich nicht damit abfinden, dass sie für eine unbedingt notwendige psychiatrische stationäre Krankenbehandlung wegen einer Ausschlussklausel in dem Versicherungsvertrag keinen Ersatz erhält. Da die Versicherung nicht belangt werden konnte, wählte die Krankenanstalt (letztlich erfolgreich) einen anderen Weg. Da die im Auftrag der Republik Österreich tätig gewordene Bezirksverwaltungsbehörde die Versicherung als ausreichend eingestuft hatte, wurde der Bund unter dem Titel Amtshaftung geklagt. Während die beiden Unterinstanzen den Anspruch verneinten, kam der Oberste Gerichtshof zu einem anderen Ergebnis¹ und sprach der klagenden Partei vollinhaltlich den vollen Betrag zu.

Zwar wurde die Einschränkung von Leistungspflichten einer privaten Krankenversicherung nicht grundsätzlich in Frage gestellt, sehr wohl aber ausgesprochen, dass eine Versicherung, welche die Leistungspflicht für Krankenhausaufenthalte auf Grund einer psychischen Erkrankung einschränkt, nicht einer gesetzlichen Krankenversicherung gleichgestellt werden kann. Damit wurde vom Höchstgericht anerkannt, dass psychiatrische Erkrankungen rechtlich den somatischen gleichzuhalten sind.

Für die Versicherungswirtschaft ergibt sich daraus nicht nur ein Handlungsbedarf, sondern auch ein neues Segment für Leistungserbringungen.

■ Sachverhalt

Einer georgischen Staatsangehörigen wurde für deren Tätigkeit als Au-pair eine Aufenthaltsbewilligung in Österreich erteilt. Eine solche Bewilligung darf nur dann erteilt werden, wenn der Fremde über einen alle Risiken abdeckenden Krankenversicherungsschutz verfügt und diese Versicherung in Österreich auch leistungspflichtig ist. Als Nachweis für diesen Versicherungsschutz akzeptierte die als Behörde erster Instanz zuständige Bezirkshauptmannschaft einen Auslandsreisekrankenversicherungsvertrag, welcher sechzehn marktübliche Risikoausschlüsse enthielt, darunter den Ausschluss des Versicherungsschutzes für eine Anhaltung bzw. Unterbringung wegen Selbst- oder Fremdgefährdung².

Während ihres Aufenthaltes musste die junge Frau wegen einer akut gewordenen psychischen Erkrankung als unabweisbare Patientin in einem öffentlichen Krankenhaus im Rahmen einer Unterbringung ohne Verlangen nach dem Unterbringungsgesetz stationär an einer psychiatrischen Abteilung aufgenommen werden. Die Behandlungskosten wurden weder von der inzwischen in ihre Heimat zurückgekehrten Frau noch von deren Privatversicherung bezahlt, wobei sich letztere auf den vorgenannten Versicherungsausschluss berief.

Die Rechtsträgerin des Krankenhauses begehrte von der Republik Österreich den Ersatz der Behandlungskosten aus dem Titel der Amtshaftung, weil die Aufenthaltsbewilligung mangels eines alle Risiken abdeckenden Versicherungsschutzes nicht erteilt werden hätte dürfen. Bei Nichterteilung der

¹OGH 18.06.2015, 1 Ob 74/15m

²Die Risikoausschlüsse der gegenständlichen Polizze lauteten vollständig: Krankheiten und Unfälle sowie deren Folgen, die aufgrund eines missbräuchlichen Genusses von Alkohol oder Suchtgiften (Morphium, Kokain usw.) eintreten oder verschlechtert werden oder deren Heilbehandlung infolge eines missbräuchlichen Genusses von Alkohol oder Suchtgiften wesentlich erschwert ist, sowie für Entziehungsmaßnahmen und Entziehungskuren; Anhaltung bzw. Unterbringung wegen Selbst- oder Fremdgefährdung, Heilbehandlung der Folgen von Selbstmordversuchen sowie Selbstmord; Krankheiten und Unfälle sowie deren Folgen, die durch Kriegeereignisse jeder Art oder aktive Beteiligung an Unruhen oder schuldhaftige Beteiligung an Schlägereien oder bei der Begehung einer gerichtlich strafbaren Handlung, die Vorsatz voraussetzt, entstehen; auf Vorsatz des Versicherungsnehmers oder des Versicherten beruhende Krankheiten und Unfälle, einschließlich deren Folgen; hat der Versicherungsnehmer die Krankheit oder den Unfall des Versicherten vorsätzlich herbeigeführt, so bleibt der Versicherer diesem gegen über zur Leistung verpflichtet, der Schadenersatzanspruch des Versicherten an den Versicherungsnehmer geht jedoch auf den Versicherer über; Behandlungen, die ausschließlicher oder teilweiser Grund für den Aufenthalt im vereinbarten Geltungsbereich waren; Verschlimmerungen bereits bestehender Erkrankungen und Unfallfolgen, mit denen aufgrund des Gesundheitszustandes des Versicherten und Art / Dauer des Aufenthalts im vereinbarten Geltungsbereich gerechnet werden musste; bestehende Erkrankungen und Unfallfolgen, deren Behandlung während des Aufenthalts im vereinbarten Geltungsbereich aufgrund des bekannten Verlaufs zu erwarten war bzw. aufgrund eines Therapieplans erfolgt; Entbindung, Fehlgeburt oder Schwangerschaftsunterbrechung sowie eine mit der Schwangerschaft in Verbindung stehende medizinisch notwendige Heilbehandlung; kosmetische Behandlungen und Operationen und deren Folgen sowie Geschlechtsumwandlungen; konservierende oder prothetische Zahnbehandlungen und Zahnimplantationen und deren Folgen sowie auch damit im ursächlichen Zusammenhang stehende vorbereitende Maßnahmen (ausgenommen Behandlungen gemäß § 2 Abs 4, Pkt. 2.1.); nichtärztliche Hauspflege sowie Maßnahmen der Geriatrie, der Rehabilitation und der Heilpädagogik; durch Pflegebedürftigkeit bedingte Hilfe und Betreuung; die Inanspruchnahme ortsgebundener Heilverfahren (Kuren); alle Formen der künstlichen Befruchtung (z. B. In-vitro-Fertilisation, Insemination); Heilbehelfe (z. B. Brillen, Mieder, Prothesen); Impfungen, ärztliche Gutachten und Atteste.

Aufenthaltsbewilligung wäre die junge Frau erst gar nicht nach Österreich eingereist und es wären demgemäß auch keine Behandlungskosten angefallen. Die Republik Österreich bestritt dies und argumentierte unter anderem, dass eine marktübliche Auslandsreisekrankenversicherung vorgelegen habe, deren Akzeptanz durch die Behörde sei rechtmäßig, zumindest aber infolge fehlender Judikatur vertretbar gewesen.

Der Oberste Gerichtshof hob die Entscheidungen der Unterinstanzen auf und sprach dem Rechtsträger des öffentlichen Krankenhauses die vollen Behandlungskosten zu.

■ Aus der Begründung des Obersten Gerichtshofes

Das Bestehen eines ausreichenden Krankenversicherungsschutzes bezweckt, dass der Aufenthalt des Fremden für Bund, Land und Gemeinde zu keiner finanziellen Belastung führen darf. Damit soll ein öffentliches Krankenhaus davor bewahrt werden, dass es unabweisbare Patienten aufnehmen muss, die über keinen aufrechten Versicherungsschutz verfügen und somit schwer oder gar nicht einbringbare Kosten entstehen.

Der abgeschlossene Auslandsreisekrankenversicherungsvertrag enthielt zwar (nur) die marktüblichen Risikoausschlüsse, die junge Frau verfügte danach aber nicht über einen alle Risiken abdeckenden und der gesetzlichen Pflichtversicherung entsprechenden Krankenversicherungsschutz. So bestand etwa kein Versicherungsschutz für die Anhaltung oder Unterbringung wegen Selbst- oder Fremdgefährdung, weshalb der private Krankenversicherer für die aufgelaufenen Pflegegebühren der Klägerin in Höhe von über 70.000 € auch nicht aufkam.

Ferner besteht keine Deckungspflicht des Versicherers bei Verschlimmerungen bereits bestehender Erkrankungen und Unfallfolgen, mit denen aufgrund des Gesundheitszustands der versicherten Person gerechnet werden muss, für bestehende Erkrankungen und Unfallfolgen, deren Behandlung während des Aufenthalts aufgrund des bekannten Verlaufs zu erwarten war, für die Entbindung sowie eine mit der Schwangerschaft in Verbindung stehende medizinisch notwendige Heilbehandlung, für konservierende oder prothetische Zahnbehandlungen und Zahnimplantationen und deren Folgen mit Ausnahme der Behandlung akuter Zahnerkrankungen oder -verletzungen und auch nicht für Heilbehelfe sowie für Impfungen.

Diese umfangreichen Risikoausschlüsse gehen erkennbar über das hinaus, was der Gesetzgeber mit dem Begriff „alle Risiken“ im Zusammenhang mit dem intendierten Krankenversicherungsschutz bezweckt. Die Erteilung des beantragten Aufenthaltstitels erfolgte daher nach Ansicht des obersten Gerichtshofs rechtswidrig, weil die junge Frau über keinen ausreichenden Krankenversicherungsschutz verfügte.

■ Zu dem Begriff des alle Risiken abdeckenden Versicherungsschutzes

Bei der Auslegung des Begriffes „alle Risiken abdeckend“ orientiert sich die Entscheidung daran, dass der Nachweis über einen in Österreich leistungspflichtigen und alle Risiken abdeckenden Krankenversicherungsschutz insbesondere durch

eine entsprechende Versicherungspolizze zu erbringen ist, sofern kein Fall der gesetzlichen Pflichtversicherung bestehen wird oder besteht. Den Einwand, dass die gegenständlichen Versicherungsausschlüsse marktüblich sind und daher der Annahme eines alle Risiken abdeckenden Versicherungsschutzes nicht entgegenstehen, lässt der Oberste Gerichtshof nicht gelten. Darauf, ob ein solcher – tatsächlich alle Risiken abdeckender – privater Versicherungsschutz auf dem Markt erhältlich ist, kommt es nach der Entscheidung ebenfalls nicht an.

Zur Klarstellung ist aber anzumerken, dass die Zulässigkeit der gegenständlichen Versicherungsausschlüsse an sich von allen drei Instanzen grundsätzlich nicht in Frage gestellt wurde. Ein Versicherungsausschluss für eine Anhaltung bzw. Unterbringung wegen Selbst- oder Fremdgefährdung, der praktisch alle akuten (unabweisbar) behandlungspflichtigen psychischen Erkrankungen ausschließt, führt aber dazu, dass die Versicherung nicht einer gesetzlichen Krankenversicherung gleichgehalten werden kann.

Im vorliegenden Fall wurde von den insgesamt sechzehn Risikoausschlüssen jener tragend, welcher Versicherungsschutz für die Anhaltung oder Unterbringung wegen Selbst- oder Fremdgefährdung und damit für praktisch alle akuten psychiatrischen Notfälle ausschloss, den Versicherungsschutz für andere Notfälle aber unberührt ließ. Auf die Problematik einer derartigen Differenzierung soll im Folgenden näher eingegangen werden.

■ Zur Frage der Ungleichbehandlung von psychiatrischen und somatischen Erkrankungen

Die Entscheidung des obersten Gerichtshofs stellt – wenngleich nicht primär beabsichtigt – einen wichtigen Beitrag zur längst fälligen gesellschaftlichen Gleichstellung von psychischen und somatischen Erkrankungen dar. Selbst im 21. Jahrhundert gibt es noch immer auf Grund hartnäckiger Vorurteile in Teilen der Bevölkerung berechnete Ängste von psychisch kranken Personen, dass ihnen – etwa im Arbeitsleben, aber auch in der Familie – dauerhafte Nachteile entstehen können, wenn ihr Aufenthalt in einem psychiatrischen Krankenhaus oder einer psychiatrischen Abteilung bekannt werden sollte.

Laut einer Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leidet weltweit etwa jeder zehnte Mensch an Depressionen oder starken Angstzuständen. Diese Zahl umfasst noch nicht die ganze Bandbreite der möglichen psychischen Erkrankungen. Die Nichterkennung und damit einhergehend die Nichtbehandlung hat neben dem Leid für die einzelne Person auch eine enorme wirtschaftliche Auswirkung durch Krankenstände und Fehlzeiten. Aufgrund der Häufigkeit kann auch nicht von einem bloß Außenseiter betreffenden Phänomen die Rede sein.

Eine Unterscheidung von somatischen und psychiatrischen Erkrankungen ist aber auch schon seit langer Zeit rechtlich unhaltbar. Weder lässt sich aus dem materiellen Zivilrecht eine Sonderstellung der Psychiatrie ableiten, noch gibt es im Behandlungsvertragsrecht Anhaltspunkte für eine Differenzierung. Weder die Möglichkeit, Symptome einer psychiatrischen

Krankheit bis zu einem gewissen Grad zu überspielen, und die dadurch erschwerte Diagnose, noch die meist lange Behandlungsdauer sind ein Alleinstellungsmerkmal. Auch viele somatische Erkrankungen verursachen weder Schmerzen noch sonstige Beschwerden und werden manchmal nur zufällig entdeckt. Konsequenterweise schuldet auch der Psychiater keinen Behandlungserfolg, sondern ein bloßes Bemühen, wenngleich auf einem hohen Niveau.

Dass der Fall eine junge Frau betroffen hat, zeigt nur allzu deutlich, dass psychiatrische Erkrankungen in jedem Alter und in diversen Lebenslagen auftreten können, und zwar ohne Vorzeichen oder eindeutig erkennbare Warnsignale.

■ Zur Frage des Handlungsbedarfs der Versicherungswirtschaft

Das Tätigwerden von jungen Menschen (vorwiegend jungen Frauen) im Rahmen eines Au-pair-Verhältnisses hat eine lange Tradition. Aus rechtlicher Sicht müssen freilich Rechte und Pflichten klar definiert sein, will man nicht in negative Auswirkungen verwickelt sein.

Wie der vorliegende Fall gezeigt hat, hat niemand (weder die betroffene junge Frau noch der Arbeitgeber, aber auch nicht die Behörde) mit der schlussendlich auftauchenden Rechtsfrage gerechnet, da ja (mangels eines zwischenstaatlichen Sozialversicherungsabkommens) ein (privatrechtlicher) Nachweis einer aufrechten Versicherungsdeckung vorliegen musste. Alle Betroffenen haben darauf vertraut, dass für die gesamte Dauer des Vertragsverhältnisses alle gesundheitlichen Risiken abgesichert sind.

Der Begriff der ärztlichen Nothilfe ist juristisch eindeutig ausjudiziert. Die ärztliche Hilfe muss dringend vonnöten sein, keinesfalls umfasst sind ärztliche Tätigkeiten, die diesen zwar vorbehalten sind, aber nicht zwingend erforderlich sind (etwa rein kosmetische Operationen).

Es versteht sich von selbst, dass ärztliche Nothilfe auch im psychiatrischen Setting dringend erforderlich sein kann. Ebenso kann eine psychiatrische Erkrankung einen (mitunter langen) Krankenhausaufenthalt nach sich ziehen.

Bei der Polizzengestaltung wird daher dem europarechtlich vorgegebenen Maßstab folgend auch auf die psychiatrische Behandlung in all ihren Facetten verstärkt Bedacht zu nehmen sein. Obwohl Leistungsausschlüsse in privaten Krankenversicherungen auch nach dieser Entscheidung durchaus weiterhin zulässig sind, wird in Zukunft zu berücksichtigen sein, dass in jenen Fällen, in denen die private Versicherung einen gesetzlichen Versicherungsschutz substituieren soll, eine Differenzierung zwischen somatischen und psychischen Erkrankungen nicht mehr zulässig ist. Ein Zurückgreifen auf herkömmliche private Krankenreiseversicherungen wie im vorliegenden Fall kommt nicht in Frage, sodass sich hier ein neues Geschäftsfeld für Versicherungen abzeichnet.

Senatsrat Dr. Leopold-Michael Marzi



Jahrgang 1961, Leiter der Stabsstelle Vorfallsabwicklung und Prävention in der Ärztlichen Direktion des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt Wien, seit 1992 als Jurist im Wiener Gesundheitswesen tätig, im gegenständlichen Fall auf Klagsseite beteiligt.

Dr. Gerhard Schlager



Jahrgang 1960, selbständiger Rechtsanwalt in Wien, spezialisiert unter anderem auf Haftungsfälle im Gesundheitswesen, im konkreten Fall mit der Klage mandatiert.

Korrespondenzadresse:

Senatsrat Dr. Leopold-Michael Marzi
AKH Wien, Ärztliche Direktion
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: post_akh_avp@akhwien.at

Aktive schubförmige MS?



JETZT OCREVUS®

EINE HOCH- WIRKSAME THERAPIE¹

BEIM ERSTEN
ZEICHEN EINER
KRANKHEITSAKTIVITÄT

STARTEN SIE MIT OCREVUS®▼



**NAHEZU
VOLLSTÄNDIGE
UNTERDRÜCKUNG**

der subklinischen MRI-Aktivität
vs. hochdosiertem IFN β -1a^{*1}



**ÜBERLEGENE
KLINISCHE ERGEBNISSE**

reduzierte Schübe und vermindertes
Risiko einer Behinderungsprogression
vs. hochdosiertem IFN β -1a^{*1}



**GÜNSTIGES
SICHERHEITS-
PROFIL¹⁻³**



**ANWENDUNG
NUR 2X PRO JAHR[#]**

ohne routinemäßigem
Monitoring zwischen
den Infusionen¹

Weiterführende Informationen auf www.rochescience.at

▼ 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. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, www.roche.at.

* SC Interferon β -1a 44 μ g 3x pro Woche

Nach einer intravenösen Initialdosis von 300 mg verabreicht am Tag 1 und Tag 15

1. OCREVUS® (Ocrelizumab), aktuelle Fachinformation, Stand Jänner 2018.

2. Hauser SL et al., N Engl J Med. 2017;376(3):221-234.

3. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis (Supplementary appendix). N Engl J Med. 2016. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1601277/suppl_file/nejmoa1601277_appendix.pdf. Accessed January 3, 2017.

OCREVUS®
ocrelizumab



■ Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct

Nogueira et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21

Abstract

Background: The effect of endovascular thrombectomy that is performed more than 6 hours after the onset of ischemic stroke is uncertain. Patients with a clinical deficit that is disproportionately severe relative to the infarct volume may benefit from late thrombectomy.

Methods: We enrolled patients with occlusion of the intracranial internal carotid artery or proximal middle cerebral artery who had last been known to be well 6 to 24 hours earlier and who had a mismatch between the severity of the clinical deficit and the infarct volume, with mismatch criteria defined according to age (< 80 years or ≥ 80 years). Patients were randomly assigned to thrombectomy plus standard care (the thrombectomy group) or to standard care alone (the control group). The co-primary end points were the mean score for disability on the utility-weighted modified Rankin scale (which

ranges from 0 [death] to 10 [no symptoms or disability]) and the rate of functional independence (a score of 0, 1, or 2 on the modified Rankin scale, which ranges from 0 to 6, with higher scores indicating more severe disability) at 90 days.

Results: A total of 206 patients were enrolled; 107 were assigned to the thrombectomy group and 99 to the control group. At 31 months, enrollment in the trial was stopped because of the results of a prespecified interim analysis. The mean score on the utility-weighted modified Rankin scale at 90 days was 5.5 in the thrombectomy group as compared with 3.4 in the control group (adjusted difference [Bayesian analysis], 2.0 points; 95% credible interval, 1.1 to 3.0; posterior probability of superiority, > 0.999), and the rate of functional independence at 90 days was 49% in the thrombecto-

my group as compared with 13% in the control group (adjusted difference, 33 percentage points; 95% credible interval, 24 to 44; posterior probability of superiority, > 0.999). The rate of symptomatic intracranial hemorrhage did not differ significantly between the two groups (6% in the thrombectomy group and 3% in the control group, $P = 0.50$), nor did 90-day mortality (19% and 18%, respectively; $P = 1.00$).

Conclusions: Among patients with acute stroke who had last been known to be well 6 to 24 hours earlier and who had a mismatch between clinical deficit and infarct, outcomes for disability at 90 days were better with thrombectomy plus standard care than with standard care alone. (Funded by Stryker Neurovascular; DAWN ClinicalTrials.gov number, NCT02142283.)

Thrombektomie 6 bis 24 Stunden nach ischämischen Schlaganfall mit Mismatch zwischen klinischem Defizit und Infarktgröße [1]

Hintergrund: Die Wirksamkeit der endovaskulären Thrombektomie mehr als 6 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls ist bis dato ungewiss. Patienten mit überproportional großem klinischem Defizit im Vergleich zur Infarktgröße könnten aber profitieren.

Methoden: Es wurden Patienten mit Verschluss der Arteria carotis interna oder der proximalen Arteria cerebri media eingeschlossen, von denen bekannt war, dass sie zuletzt 6–24 h vorher symptomfrei waren und die ein Mismatch zwischen Schwere der Symptome und Infarktvolumen hatten. Das Mismatch wurde wie folgt definiert: Patienten der Gruppe A waren mindestens 80 Jahre alt mit einem „National Institutes of Health Stroke Score“ (NIHSS) ≥ 10 und einem Infarktvolumen < 21 ml. Gruppe B waren Patienten jünger als 80 Jahre mit einem NIHSS ≥ 10 und einem Infarktvolumen < 31 ml. Gruppe C waren Patienten jünger als 80 Jahre mit einem NIHSS ≥ 20 und einem Infarktvolumen von 31–51 ml. Die Infarktvolumina wurden mittels diffusionsgewichteter MRT oder Perfusions-CCT mittels der automatisierten Software RAPID-iSchemaView errechnet. Die Patienten wurden entweder in die Gruppe „Thrombektomie plus Standardtherapie“ oder „Standardtherapie“ randomisiert.

Es gab 2 primäre Endpunkte, die nach 90 Tagen erhoben wurden: Behinderungsgrad auf einer gewichteten „Modified Rankin Scale“ und der Anteil der funktionell unabhängigen Patienten (ein Score von 0, 1 oder 2) auf der „Modified Rankin Scale“.

Ergebnisse: Es wurden 206 Patienten eingeschlossen, davon erhielten 107 eine Thrombektomie und 99 die Standardtherapie. Nach 31 Monaten wurde die Rekrutierung von Patienten aufgrund der Ergebnisse einer geplanten Interimsanalyse, welche, wie unten ausgeführt, bereits signifikant bessere Outcomes in der Interventionsgruppe zeigte, gestoppt. Nach 90 Tagen lag der mittlere Score auf der gewichteten Modified Rankin Scale in der Thrombektomiegruppe bei 5,5 im Vergleich zu 3,4 in der Kontrollgruppe. In der Thrombektomiegruppe waren nach 80 Tagen 49 % funktionell unabhängig, in der Kontrollgruppe nur 13 %. Hinsichtlich symptomatischen intrakraniellen Blutungen (6 % nach Thrombektomie, 3 % nach Standardtherapie) und Mortalität (19 % versus 18 %) gab es keine signifikanten Unterschiede. In den Subgruppen (Alter, Infarktgröße) gab es keine Unterschiede.

Interpretation: Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit Mismatch zwischen klinischem Befund und Infarktgröße die Thrombektomie auch 6–24 h, nachdem der Patient zuletzt als normal beobachtet wurde, wirksam ist.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Diese Studie liefert sehr wertvolle Daten zur Behandlung von Patienten mit schwerem Schlaganfall, bei dem der Onset nicht im üblichen Behandlungsfenster beobachtet wurde. In der Interventionsgruppe hatten 63 % einen Wake up-Stroke, in der Kontrollgruppe 47 %, dieser Unterschied war signifikant, ebenso wie der Anteil der Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern, der in der Interventionsgruppe höher war. Die vorliegenden Daten unterstreichen die Wichtigkeit einer akuten diffusionsgewichteten MRT oder Perfusions-CT, die bei entsprechender Auswertung Aufschluss über die Infarktgröße geben können. Entscheidend dürfte das Missverhältnis zwischen der Infarktgröße und Ausprägung der Klinik sein. Der hohe Anteil der Patienten mit Wake up-Stroke in der Behandlungsgruppe könnte das gute Ergebnis in dieser Gruppe zum Teil erklären, da Patienten häufig durch den Schlaganfall aufwachen [2]. Wenn jemand also zuletzt vor 6–24 h im Habitualzustand gesehen wurde und dann mit einem Schlaganfall erwacht, könnte der echte Onset dennoch < 6 h sein. Ein weiterer Kritikpunkt könnte sein, dass die verwendeten bildgebenden Verfahren und Auswertesoftware nicht überall zur Verfügung stehen.

Literatur:

1. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21.
2. Vinny PW, Vishnu VY, Padma Srivastava MV. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke. *N Engl J Med* 2018; 378: 1161.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer
 Lehrbeauftragter der Universität Zürich
 2. Neurologische Abteilung
 Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel
 Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung & Kognitive Neurologie
 A-1130 Wien, Riedelgasse 5
 E-Mail: franz.riederer@uzh.ch



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.

Örtlicher Vertreter: Lundbeck Austria GmbH, Mooslackengasse 17, 1190 Wien. **Stand der Information:** 04/2016

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 75

▼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. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, www.roche.at.

Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Ocrelizumab in 10 ml in einer Konzentration von 30 mg/ml. Die finale Wirkstoffkonzentration nach Verdünnung beträgt ungefähr 1,2 mg/ml. Ocrelizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler anti-CD20-Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Ocrevus ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Aktuell vorliegende, aktive Infektion (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Schwer immunsupprimierter Zustand (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Bekannte aktive Malignome (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA36.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Januar 2018

■ Antidiabetic drug glyburide modulates depressive-like behavior comorbid with insulin resistance

Wen-Jun S, Wei P, Hong G, Yun-Zi L, Yi Z, et al. *J Neuroinflamm* 2017; 14: 210

Abstract

Background: Abundant reports indicated that depression was often comorbid with type-2 diabetes and even metabolic syndrome. Considering they might share common biological origins, it was tentatively attributed to the chronic cytokine-mediated inflammatory response which was induced by dysregulation of HPA axis and overactivation of innate immunity. However, the exact mechanisms remain obscure. Herein, we mainly focused on the function of the NLRP3 inflammasome to investigate this issue.

Methods: Male C57BL/6 mice were subjected to 12 weeks of chronic unpredictable mild stress (CUMS), some of which were injected with glyburide or fluoxetine.

After CUMS procedure, behavioral and metabolic tests were carried out. In order to evaluate the systemic inflammation associated with inflammasome activation, IL-1 β and inflammasome components in hippocampi and pancreases, as well as corticosterone and IL-1 β in serum were detected separately. Moreover, immunostaining was performed to assess morphologic characteristics of pancreases.

Results: In the present study, we found that 12 weeks' chronic stress resulted in depressive-like behavior comorbid with insulin resistance. Furthermore, antidiabetic drug glyburide, an inhibitor of the NLRP3 inflammasome, was discovered to be effective in preventing the

experimental comorbidity. In brief, it improved behavioural performance, ameliorated insulin intolerance as well as insulin signaling in the hippocampus possibly through inhibiting NLRP3 inflammasome activation by suppressing the expression of TXNIP.

Conclusions: All these evidence supported our hypothesis that chronic stress led to comorbidity of depressive-like behavior and insulin resistance via long-term mild inflammation. More importantly, based on the beneficial effects of blocking the activation of the NLRP3 inflammasome, we provided a potential therapeutic target for clinical comorbidity and a new strategy for management of both diabetes and depression.

Glyburid, ein Antidiabetikum, verändert das depressionsähnliche Verhalten, das mit Insulinresistenz einhergeht

Hintergrund: Zahlreiche Berichte deuten darauf hin, dass eine Depression häufig mit Typ-2-Diabetes und sogar mit einem metabolischen Syndrom einhergeht. Wenn man bedenkt, dass sie gemeinsame biologische Ursprünge teilen, könnten sie am ehestens der chronischen Zytokin-vermittelten Entzündungsreaktion zugeschrieben werden, die durch Dysregulation der HPA-Achse und Überaktivierung der angeborenen Immunität induziert wird. Die genauen Mechanismen bleiben jedoch unklar. Hier haben die Untersucher sich hauptsächlich auf die Funktion des NLRP3-Inflammasoms konzentriert, um dieses Problem zu untersuchen.

Methoden: Männliche C57BL / 6-Mäuse wurden 12 Wochen lang chronischem unvorhersagbarem leichtem Stress (CUMS) ausgesetzt, ein Teil wurde jeweils mit Glyburid oder Fluoxetin injiziert. Nach dem CUMS-Verfahren wurden Verhaltens- und Stoffwechseluntersuchungen durchgeführt. Um die systemische Entzündung, die mit einer Inflammasom-Aktivierung einhergeht, zu bewerten, wurden IL-1 β - und Inflammasom-Komponenten in Hippocampi und Pankreas sowie Corticosteron und IL-1 β im Serum getrennt nachgewiesen. Darüber hinaus wurde eine Immunfärbung durchgeführt, um die morphologischen Eigenschaften des Pankreas zu beurteilen.

Ergebnisse: In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass 12 Wochen chronischer Stress zu depressivem Verhalten mit Insulinresistenz führte. Darüber hinaus wurde entdeckt, dass das Antidiabetikum Glyburid, ein Inhibitor des NLRP3-Inflammasoms, die experimentelle Komorbidität verhindert. Kurz gesagt, verbesserte es die Verhaltensleistung, linderte die Insulinintoleranz

sowie die Insulinsignalisierung im Hippocampus möglicherweise durch Inhibierung der NLRP3-Inflammasomaktivierung durch Unterdrückung der Expression von TXNIP.

Schlussfolgerungen: All diese Befunde stützen unsere Hypothese, dass chronischer Stress zu einer Komorbidität von depressivem Verhalten und Insulinresistenz über eine lang anhaltende milde Entzündung führt. Noch wichtiger war, dass die Autoren aufgrund der positiven Effekte der Blockade der Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms ein potenzielles therapeutisches Ziel für die klinische Komorbidität und eine neue Strategie für das Management von Diabetes und Depression darstellten.

■ Fazit für die Praxis

Bei Komorbidität von Diabetes und Depression ist es wichtig, auf Stressfaktoren zu achten und diese zu reduzieren! Jedenfalls müssen beide Störungen parallel in das Therapiekonzept miteinbezogen werden. Es gilt, ein entsprechendes therapeutisches Setting herzustellen, in dem es zu Stressreduktion kommt!

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



SICHER IM AUFWIND



BEI DEPRESSIONEN: MILNACIPRAN

Einzigartiges Wirkverhältnis von Serotonin und Noradrenalin von **50 zu 50 Prozent**.¹

SEROTONIN

NORADRENALIN

- **Serotonin** hebt die Stimmung
- **Noradrenalin** hebt die Energie



WEIL ES WIRKT.



**FREI
VON**

CYP-450
Interaktionen²
QT-Zeit
Verlängerung³

**EINE SORGE WENIGER
BEI POLYPHARMAZIE**

**GERMANIA
PHARMAZEUTIKA**

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

www.germania.at | www.ixel.at

1) S. Montgomery "Tolerability of Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants" CNS Spectr 2008; vol 13, no 7 (suppl 11): 27-33

2) C. Puozzo 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.

3) A. Pericliou et al. "Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants" J Clin Pharmacol 2010; 50: 422-433

Migräne

G. Brössner

■ Charakteristika der Migräne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ Lifestyle-Modifikation

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

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

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

■ Attackentherapie

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

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

MIGRÄNE

MIGRÄNE ≠ KOPFSCHMERZ



CGRP (calcitonin-gene-related peptide) spielt in der Entstehung der Migräne eine Schlüsselrolle und kann uns schon heute helfen, die Migräne besser zu verstehen.¹

 **NOVARTIS**

CGRP = calcitonin-gene-related peptide

¹ Tso et. al. Current Treatment Options in Neurology. 2017; 19 (8): 27.

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: 02/2018, AT1802776040

www.migräne-experts.at



der 1990er Jahre zugelassen und stellen als Serotonin-Agonisten (5-HT 1B/1D) eine spezifische Behandlungsmethode dar. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen anhand der Darreichungsform und der Halbwertszeit. Es gibt sieben Triptane (alphabetisch): Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Unter Umständen müssen einige Triptane beim Patienten ausprobiert werden, bis eine zufriedenstellende Einstellung gefunden werden kann. Meist werden Triptane gut vertragen, die wichtigsten Kontraindikationen sind kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen. In einer rezenten Arbeit konnte gezeigt werden, dass Triptane aber immer noch recht zögerlich verschrieben werden [4].

■ Medikamentöse Prophylaxe

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

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

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

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

■ Zukünftige Entwicklungen

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

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

Literatur:

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

Korrespondenzadresse:

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

Pharma-News

Neuropathischer Schmerz – Qutenza®: Das Schmerzpflaster bei peripheren neuropathischen Schmerzen [1]

Grünenthal übernahm die Arzneimittelzulassung und Vermarktung von Qutenza®. Das Schmerzpflaster enthält den Wirkstoff der Chilischote (Capsaicin) in synthetischer Form sowie hoher Dosierung (179 mg) und ist für die topische Behandlung aller Arten peripherer neuropathischer Schmerzen (PNP) zugelassen. 2015 wurde die Zulassung auch auf die Therapie von schmerzhaften Neuropathien aufgrund von Diabetes mellitus erweitert.

Qutenza® ermöglicht eine hochwirksame Therapie ohne Dosistitration. Eine einzige Anwendung kann den Schmerz für mehrere Monate signifikant reduzieren. Dabei dringt der Wirkstoff in die Epidermis ein und defunktionalisiert

dort reversibel die Schmerzfasern, wobei sensorische Funktionen im Regelfall unbeeinflusst bleiben. Im Schnitt wird alle drei bis fünf Monate [2] ein neues Pflaster geklebt. Dies kann über Jahre hinweg ohne Wirkungsverlust bei Respondern erfolgen. Da die Therapie topisch wirkt, wird sie insgesamt gut vertragen.

Fazit

Qutenza® ist eine lokale Therapie mit einem sehr hohem Nutzen-/Risiko-profil bei peripheren neuropathischen Schmerzen jeglicher Genese. Dies belegen auch zahlreiche Studien auf sehr hohem Evidenzgrad und die jahrelangen klinischen Erfahrungen. Damit stellt Qutenza® für viele Patienten die erste Wahl ihrer Therapie dar [1].



Fachkurzinformation siehe 4. Umschlagseite

Literatur:

1. Qutenza® Fachinformation, Stand April 2017.
2. Mou J et al. Qutenza (capsaicin) 8 % patch onset and duration of response and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. Clin J Pain 2014; 30: 286–94.

Weitere Information:

Grünenthal Ges.m.b.H.

Tel.: 02236 / 379 550

E-mail: Info.AT@grunenthal.com

Symptomorientierte Therapie der Depression

Auswahlkriterien für ein Antidepressivum (AD)

Zur Behandlung der Depression stehen dem Arzt heute über 20 ADs mit unterschiedlichen Wirkprinzipien zur Verfügung und die Kunst des behandelnden Arztes besteht 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.

Symptomorientierte Auswahl

In einer 2015 publizierten Studie [1] wurde aufgezeigt, welche Symptome ein isolierter Neurotransmittermangel bei voll remittierten Patienten (rMDD) hervorruft (Abb. 1). Während ein diätetisch erzeugter Serotoninmangel vor allem die Stimmung drückte, rief ein enzymatisch erzeugter Katecholamin- (Noradrenalin-) Mangel Antriebs- und Konzentrationsschwächen hervor. Diese Ergebnisse legen nahe, sich bei der Auswahl des ADs am Hauptsymptom des Patienten zu orientieren. Klagt der Patient vor allem über gedrückte Stimmung, bietet sich die Verwendung eines SSRI an. Stehen aber Beschwerden wie Antriebsmangel, Müdigkeit oder Konzentrationsschwächen im Vordergrund, dürften dual wirkende Substanzen wie Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) von Vorteil sein.

Unterschiedliche Wiederaufnahmehemmung

Pharmakologische Studien [2, 3] zeigen, dass es deutliche Unterschiede bei den SNRI in Bezug auf die Wiederaufnahmehemmung gibt (Abb. 2). Dabei kommt Milnacipran (Ixel®) einem idealen SNRI mit einem Wiederaufnahmeverhältnis von 1:1 am nächsten, während bei Duloxetin und Venlafaxin die Wiederaufnahme von Noradrenalin deutlich geringer gehemmt ist.

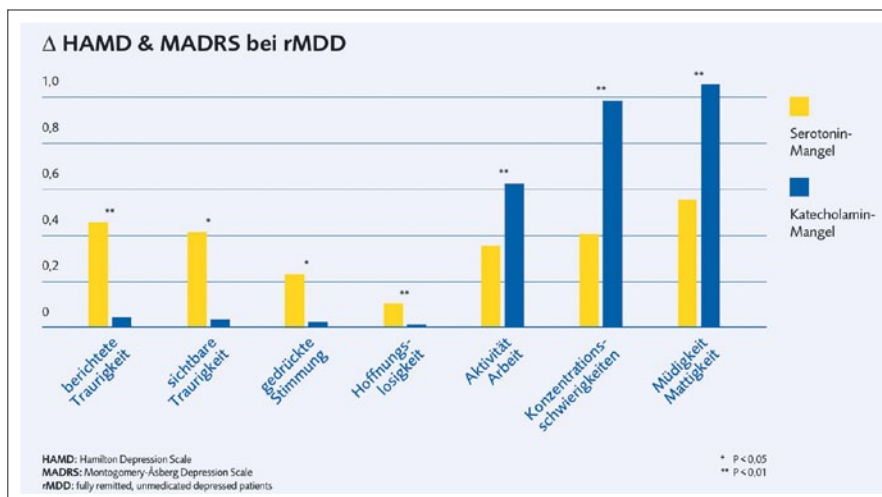


Abbildung 1: Symptome bei Serotonin- oder Katecholamin-Mangel (modifiziert nach [1])

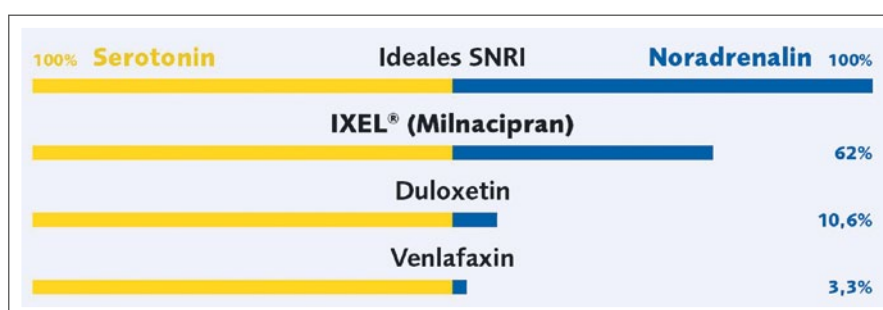


Abbildung 2: SNRI: Verhältnis der Wiederaufnahmehemmung (modifiziert nach [2])

Milnacipran, ein bewährtes Antidepressivum

Neben seiner einzigartigen Wiederaufnahmehemmung bietet Milnacipran weitere Vorteile bei der Behandlung von Depressionen:

- Keine CYP-450-Interaktionen [4]
- Keine QT-Zeit-Verlängerung [5]
- Keine Leberbelastung [4]

Diese Eigenschaften machen Milnacipran besonders geeignet für

- Patienten mit Polypharmazie,
- Onkologische Patienten,
- Ältere Patienten [6].

Literatur:

1. Homan P et al. Serotonin versus catecholamine deficiency: behavioral and neural effects of experimental depletion in remitted depression. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e532.

2. Koch S et al. Comparison of effects of dual transporter inhibitors of monoamine transporters and extracellular level in rats. *Neuropharmacol* 2003; 45: 935–44.

3. Montgomery S. Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectr* 2008; 13 (suppl 11): 27–33.

4. Austria Codex Fachinformation.

5. Periclou A et al. Effects of milnacipran on cardiac repolarization in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 422–33.

6. Tignol J et al. Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 157–65.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:

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

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 79

Bezeichnung: IXEL 25 mg und 50 mg – Kapseln. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 25 mg bzw. 50 mg Milnacipran-Hydrochlorid, entsprechend 21,77 mg bzw. 43,55 mg Milnacipran freie Base. **Hilfsstoffe:** Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carmellose-Calcium, Povidon K 30, wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum; Kapselhülle 25 mg: Oberteil und Unterteil (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; Kapselhülle 50 mg: Oberteil (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; Unterteil (rostfarben): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; in Verbindung mit irreversiblen MAO-Hemmern; in der Stillperiode; bei unkontrollierter Hypertonie sowie bei schwerer oder instabiler koronarer Herzkrankheit, da diese Grunderkrankungen durch eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beeinträchtigt werden können. Die Informationen bez. Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. ATC-Klasse: N06AX17. **Zulassungsinhaber:** Pierre Fabre Medicament, Boulogne, Frankreich; **Vertrieb:** Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien

Neu in Österreich zur Behandlung der Parkinson-Krankheit: Xadago® – neue Therapieoption mit dualen Wirkmechanismus

Linz/Berlin, 28. März 2018 – Ab sofort steht für Patienten mit Morbus Parkinson in Österreich ein neues Medikament zur Verfügung: Safinamid (Xadago®) wird als Add-on zu Levodopa bei Patienten eingesetzt, bei denen es im mittleren bis späten Stadium der Erkrankung zu Fluktuationen kommt. Safinamid weist einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus auf: Durch eine reversible Hemmung der Monoaminoxidase- (MAO) B und gleichzeitige Modulation der glutamatergen Neurotransmission führt Xadago® zu Verbesserungen sowohl bei motorischen als auch nichtmotorischen Symptomen. Im Rahmen der 15. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) in Linz stellten Experten das Potenzial der neuen Behandlungsoption bei der Therapie der Parkinson-Krankheit vor.

Der fortschreitende Abbau dopaminproduzierender Neurone lässt sich zu Beginn der Parkinson-Krankheit noch durch die Gabe von dopaminergen Medikamenten wie Levodopa oder Dopaminagonisten ausgleichen. Im weiteren Verlauf nimmt die Wirksamkeit dieser Therapiemaßnahmen in der Regel ab und es kommt zu motorischen Komplikationen wie On/Off-Fluktuationen und Dyskinesien. „Diese motorischen Komplikationen zählen im mittleren bis späteren Stadium der Parkinson-Krankheit zu den belastendsten Problemen für die Betroffenen“, erklärte **Prim. Priv.-Doz. Dr. Regina Katzenschlager**, Wien. „Gerade die motorischen Komplikationen haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Vor diesem Hintergrund stellt Safinamid, das als erstes neues Medikament seit vielen Jahren zugelassen wurde, eine sehr willkommene Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten dar.“

Wie die Neurologin weiter ausführte, zeichnet sich Safinamid durch ein neuartiges duales Wirkprinzip aus: Es sorgt als Add-on zu Levodopa alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinson-Medikamenten für eine Verstärkung der dopaminergen Funktion und eine Reduktion der glutamatergen Überaktivität. Über seine selektive und reversible Hemmung der MAO-B erhöht Safinamid die Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt. Darüber hinaus führt der neue Wirkstoff zu einer spannungsabhängigen Blockade von Natrium- und Kalziumkanälen. Dadurch wird die pathologisch erhöhte Freisetzung von Glutamat reguliert, die ebenfalls mit der Entstehung von motorischen Komplikationen im Zusammenhang steht. „Auf-

grund dieser Eigenschaften ist Safinamid eine vielversprechende neue Option zur Therapie der Parkinson-Symptomatik“, so Katzenschlager. Die Neurologin riet, mit dem Einsatz des Medikaments nicht zu lange zu warten: „Eine additive Gabe von Safinamid ist bereits bei Auftreten der ersten motorischen Fluktuationen unter Levodopa sinnvoll.“

Zunahme der „On-Zeit“ um 1,5 Stunden

Der Nutzen der Add-on-Therapie mit Safinamid im Sinne einer verbesserten Kontrolle motorischer Symptome wurde in großangelegten multizentrischen Doppelblindstudien umfassend belegt, berichtete **Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe**, Innsbruck. An der Studie 0161 und ihrer Verlängerungsstudie 0182 nahmen 669 Patienten mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von etwa 8 Jahren teil, die unter einer stabil

eingestellten L-Dopa-Therapie motorische Fluktuationen (> 1,5 Stunden/Tag im Off) aufwiesen. Die Patienten erhielten zusätzlich zu L-Dopa Safinamid in einer Dosierung von 50 mg oder 100 mg oder wurden dem Placebo-Arm zugeordnet. „Diese Studie ist bedeutsam, weil sie als eine der wenigen Studien im Bereich der Parkinson-Krankheit über 2 Jahre doppelblind durchgeführt wurde“, hob Poewe hervor. Primärer Endpunkt der Studie war die Verlängerung der On-Zeit.

Bei einer ersten Auswertung nach 6 Monaten bewirkte Safinamid in der Dosierung von 100 mg einen signifikanten Anstieg der täglichen On-Zeit von 9,5 Stunden zu Baseline auf 11 Stunden [1]. In Studie 018, der Extensionsphase von Studie 016, blieben die Effekte von Safinamid über insgesamt 2 Jahre erhalten [2]. Ein zusätzlicher Nutzen zeigte sich bei 242 Patienten, die bei Aufnahme in die Studie 016 mäßige bis schwere Dyskinesien aufwiesen (Dyskinesia Rating Scale- [DRS-] Gesamtwert > 4). Bei ihnen kam es unter Safinamid 100 mg zu einer signifikanten Abnahme des DRS-Gesamtwerts während der On-Zeit nach 24 Monaten ($p = 0,0317$ vs. Placebo) [2]. „Dies ist ein interessanter Effekt, der so nicht zu erwarten war“, kommentierte Poewe.

Verbesserungen bei nichtmotorischen Beschwerden

Poewe wies zudem darauf hin, dass auch im Bereich nichtmotorischer Beschwerden wie Schmerzen und Depressionen,

Effekte der Add-on-Therapie mit Safinamid (Xadago®) bei Parkinson-Patienten

Motorische Symptome	▼ UPDRS-III-Score ¹ ▼ Kardinalsymptome (Bradykinese, Rigor, Tremor, Gangstörung) ²
Nicht-motorische Symptome	▼ Relatives Risiko Schmerzbehandlungen ³ ▲ Emotionales Wohlbefinden und Stimmung ⁴
Motorische Komplikationen	▲ Tägliche On-Zeit ohne belastende Dyskinesien ¹ ▼ Tägliche Off-Zeit ^{1,5}
Lebensqualität (QoL)	▲ Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS-II) ¹ ▼ Gesamtscore des PDQ-39 und der QoL-Subskalen ¹
Langzeitwirkung	XADAGO® hat seine Wirksamkeit und Sicherheit in Langzeitstudien (24 Monate) bewiesen. ⁵

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale
PDQ 39 = Parkinson's Disease Questionnaire
QoL = Quality of life

1) Borgemeir H et al. *Stroke* 2016; 47(12):1723-30.
2) Katzenschlager R et al. *J Parkinson's Dis* 2016; 6(16): 35.
3) Katzenschlager R et al. *Front Neurol* 2017; 8:201. *16th Congress of European Academy of Neurology*, Amsterdam 2017.
4) Katzenschlager R et al. *J Parkinson's Dis* 2017 Aug 4; doi: 10.3233/JPD-171143. [Epub ahead of print].
5) Reichmann U et al. *Eur Neurol Rev* 2016; 10:143-5.
© XADAGO Pharmaceuticals

Zambon

die für die Patienten ebenfalls eine große Belastung darstellen, Verbesserungen durch die Therapie mit Sabinamid möglich sind. Zu diesem Symptomkomplex liegen Post-hoc-Analysen der Zulassungsstudien von Sabinamid vor. Gepoolte Daten der 016-Studie [1] und der SETTLE-Studie [3] zeigten, dass die Add-on-Therapie mit Sabinamid bei den Patienten zu Verbesserungen beim emotionalen Wohlbefinden und zu einem Rückgang der Schmerz-Symptomatik führte [4]. Fünf von acht der Domänen des Parkinson Disease Questionnaire (PDQ) 39 verbesserten sich nach 24 Wochen signifikant in der Sabinamid 100 mg-Gruppe vs. Placebo [4].

„Die Studien haben gezeigt, dass Sabinamid nicht nur eine wirksame, sondern auch eine sehr gut verträgliche Substanz ist“, fasste Poewe zusammen. Die Anzahl berichteter Nebenwirkungen entsprach unter Sabinamid weitgehend der Größenordnung in der Placebogruppe.

Sabinamid ist in Dosierungen von 50 mg und 100 mg in Packungsgrößen zu 14 und 30 Stück erhältlich. Da das Präparat derzeit in der „No Box“ eingeordnet ist, ist für die Versorgung der Patienten eine individuelle Erstattungsbeurteilung notwendig.

Literatur:

1. Borgohain R et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014; 29: 229–37.
2. Borgohain R et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014; 29: 1273–80.
3. Schapira A et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017; 74(2): 216–224.
4. Barone et al. Significant reductions of pain treatments with safinamide administered as add-on therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease and fluctuations. *Eur J Neurol* 2015; 22 (suppl 1): 293 (P. 2240). Berlin, 1st Congress of European Academy of Neurology, Juni 2015.

Über Xadago® (Sabinamid)

Sabinamid ist ein neuer chemischer Wirkstoff mit einem einzigartigen Wirkmechanismus, der zugleich dopaminerge und nicht-dopaminerge Systeme beeinflusst. Einerseits sorgt der Wirkstoff für eine selektive und reversible Hemmung der Monoaminoxidase B (MAO-B) und verlängert somit die dopaminerge Wirkung,

andererseits kommt es durch die Blockade der spannungsabhängigen Natrium- und Kalziumkanäle zu einer Hemmung der Glutamat ausschüttung. Klinische Studien haben bestätigt, dass Sabinamid eine ausgewogene Kontrolle sowohl nichtmotorischer und motorischer Symptome als auch motorischer Komplikationen ermöglicht, die auch langfristig (über 2 Jahre) anhält. Die Ergebnisse aus einer langfristigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 24 Monate zeigen, dass Sabinamid eine signifikante Wirkung auf die motorischen Fluktuationen (ON-/OFF-Zeit) hat, ohne das Risiko für Dyskinesien zu erhöhen. Dieser positive Effekt beruht auf dem dualen Wirkmechanismus, der sowohl dopaminerge als auch glutamaterge Systeme beeinflusst. Sabinamid ist sicher und gut verträglich, hat ein geringes Nebenwirkungsprofil und ist einfach anwendbar durch eine einmalige tägliche Dosierung, keine Anpassung der L-Dopa-Dosis, keine bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen und es müssen aufgrund seiner hohen MAO-B/MAO-A-Selektivität keine diätetischen Einschränkungen beachtet werden.

Xadago® wurde 2017 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) in den USA zugelassen. Im November 2015 erhielt Zambon von Swissmedic die Zulassung von Xadago® für die Schweiz. Zambon hat die Rechte zur weltweiten Entwicklung und Vermarktung von Xadago®, mit Ausnahme von Japan und anderen asiatischen Schlüsselregionen, wo Meiji Seika die Rechte zur Entwicklung und Vermarktung des Wirkstoffs besitzt.

Über die Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste chronische progressive neurodegenerative Störung im Alter, die 1–2 % der weltweiten Bevölkerung ≥ 65 betrifft. Die Prävalenz wird voraussichtlich in den nächsten Jahren aufgrund der Zunahme der Weltbevölkerung und Fortschritten in der Gesundheitsversorgung weiter wachsen, da diese Faktoren zu einer Alterung der Bevölkerung und somit zu einem erhöhten Risiko für die Parkinson-Krankheit (PD) beitragen. Die Diagnose von PD geschieht im Wesentlichen anhand der Leitsymptome Muskelsteifigkeit (Rigor), Zittern (Tremor), sowie Haltungsinstabilität und Bewegungsverlangsamung (Bradykinesie). Schreitet die Krankheit fort, werden die Symptome gravierender. Patienten im frühen Stadium können leichter mit Levodopa versorgt werden. Levodopa bleibt die effektivste Behandlungsmöglichkeit bei Parkinson und über 75 % der Patienten, die an der Parkinson-Krankheit leiden, werden mit Levodopa behandelt. Dennoch führt eine längerfristige Behandlung mit Levodopa zu ernsthaft einschränkenden mo-

torischen Fluktuationen, Phasen der normalen Bewegungsfunktion (ON-Zeit) und Phasen beeinträchtigter Bewegungsfunktion (OFF-Zeit). Des Weiteren erfahren viele Patienten durch die hoch dosierte Medikation mit Levodopa bei fortschreitender Krankheit unwillkürliche Bewegungen, die als Levodopa induzierte Dyskinesien (LID) bekannt sind.

Bei fortschreitender Krankheit werden zusätzlich zu den bereits verordneten weiteren Medikamenten eingenommen, der Fokus liegt dabei auf der Behandlung der Symptome sowie der Einschränkung von LID und „OFF-Zeit“-Effekten von Levodopa. Aktuelle Therapien zielen auf das dopaminerge System, welches in die Pathogenese der Parkinson-Krankheit involviert ist, und die meisten aktuellen Therapien wirken durch die Erhöhung der dopaminergen Übertragung, welche zu einer Verbesserung der motorischen Symptome führt. Es gibt zunehmende Erwartungen, dass eine Fokussierung auf die nicht-dopaminergen Systeme zu Verbesserungen der Parkinson-Symptome wie Dyskinesie, die von aktuellen dopaminergen Therapien nicht verbessert werden, führt.

Über Zambon

Zambon ist ein führendes italienisches Pharma- und Feinchemikalien-Unternehmen, das sich über die Jahre eine große Reputation für qualitativ hochwertige Produkte und Dienstleistungen erworben hat. Zambon ist in drei therapeutischen Gebieten gut aufgestellt: Atemwegserkrankungen, Schmerzen und Frauenheilkunde. Zudem investiert Zambon maßgeblich in seinen Einstieg auf dem Gebiet des ZNS. Zambon S.p.A. bietet hochqualitative Produkte dank integrierter Produktionskette, die Zambon (Zambon Chemicals), einen präferierten Partner für API, Auftrags-synthese und Generikaproduktion, einschließt. Die Gruppe engagiert sich stark in der Therapie chronischer Atemwegserkrankungen wie Asthma und COPD und, über Xadago®, in der Indikation Parkinson-Krankheit. Zambon ist in Mailand domiziliert und wurde 1906 in Venedig gegründet. Das Unternehmen ist in 15 Ländern mit Tochtergesellschaften und mehr als 2.600 Arbeitnehmern vertreten, und verfügt über Fertigungsbetriebe in Italien, der Schweiz, Frankreich, China und Brasilien. Produkte von Zambon werden in 73 Ländern vertrieben. Details zu Zambon unter www.zambongroup.com

Weitere Information:

Zambon GmbH

D-10707 Berlin, Lietzenburger Straße 99
Carsten Fricke

E-Mail: carsten.fricke@zambongroup.com

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.

Fachkurzinformation untenstehend

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 II

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.**

54. Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für
Neurochirurgie

04.–06.10.2018
Feldkirch | Montforthaus

6800 Feldkirch, Montfortplatz 1
www.montforthausfeldkirch.com

www.oegnc-jahrestagung.at

**MONT
FORT
HAUS**
Kultur.
Kongress.
Zentrum.



LANDESKRANKENHAUS FELDKIRCH
Akademisches Lehrkrankenhaus

**Interdisziplinäres
Management
in der Neurochirurgie**

Tagungspräsident:

Prim. Mag. Dr. Richard Bauer

Neurochirurgische Abteilung, Landeskrankenhaus Feldkirch
6807 Feldkirch, Carinagasse 47 | www.lkhf.at

Tagungssekretäre:

Dr. Markus Hoffer mann | Dr. Josef Machac

Gesamtorganisation:

ghost.company

convention.group

convention.group – eine Unit der ghost.company Werbeagentur
Donauwörther Straße 12/1, 2380 Perchtoldsdorf
T: +43 1 869 21 23-518

stefanie.markart-prinz@conventiongroup.at
angelika.weiner-rustler@conventiongroup.at

www.conventiongroup.at



QUTENZA® – DAS SCHMERZPFLASTER BEI PERIPHEREN NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN¹

- Schneller Wirkeintritt¹
- Lang anhaltende Schmerzlinderung²
- Gute Verträglichkeit¹



Grünenthal

Qutenza®
Capsaicin 179 mg Pflaster

1. Haanpää M et al., Eur J Pain. 2016; 20(2):316–28. | 2. Mou J. et al., Clin J Pain. 2014; 30:286–94.

Qutenza® 179 mg kutanes Pflaster: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes kutane Pflaster mit einer Fläche von 280 cm² enthält: **Wirkstoff:** 179 mg Capsaicin entsprechend 640 Mikrogramm Capsaicin pro cm² Pflaster. **Sonstige Bestandteile – Pflaster:** Matrix: Silikonklebstoffe, Diethylenglycolmonoethylether (Ph.Eur.), Dimeticon 12500 cSt, Ethylcellulose N50 [E462]; **Trägerschicht:** Polyester-Trägerfolie, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; **Abziehbare Schutzfolie:** Polyester-Schutzfolie; **sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung – Reinigungsgel:** Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.) [E320] (0,2 mg/g) **sonstige Bestandteile – Reinigungsgel:** Macrogol 300, Carbomer 1382, Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (E524), Natriumedetat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen. Qutenza kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Schmerzen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Reinigungsgel enthält Butylhydroxyanisol. Vor Anwendung Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Lokalanästhetika, andere Lokalanästhetika, **ATC-Code:** N01BX04 Verschreibungspflichtig/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal Ges.m.b.H 2345 Brunn am Gebirge. **Stand der Information:** Mai 2017.