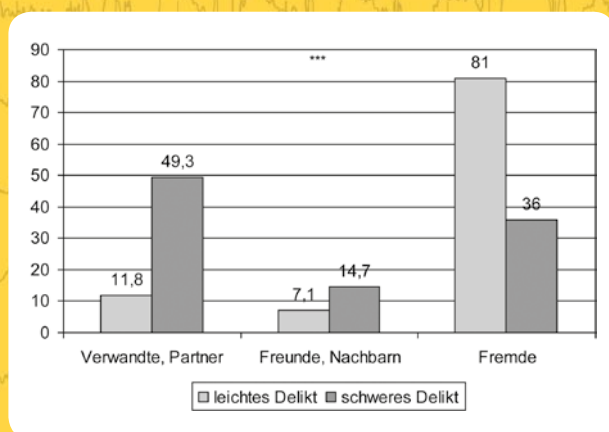


Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

Neues zum Management intrazerebraler Blutungen

D. Staykov

NEUROCHIRURGIE

Realitätsnahe chirurgische Trainingsumgebungen für die Wirbelsäulenchirurgie

E. Fenyöházi, J.-S. Jarvers, O. A. Torres Zárate, J. Adermann, et al.

PSYCHIATRIE

Die Bedeutung des Wahns für die Risikoeinschätzung delinquenten Verhaltens schizophrener Patienten

T. Stompe

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles: Migräne-Biomarker– Aktueller Status

Aktuelles: Niemann-Pick C erkennen und diagnostizieren

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Abilify Maintena®

Freiheit schenken – von Anfang an.



Bei Schizophrenie

- Fertigspritze
- deltoidal oder gluteal



GRÜNE BOX

Abilify Maintena® 400 mg Fertigspritze

- **Signifikante Reduktion von Rezidiven^{(a)1,4} und Hospitalisierungen^{(b)2}**
- **Nachgewiesene Wirksamkeit bei Positiv- und Negativsymptomen^{1,4}**
- **Überlegene Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Paliperidonpalmitat 1x monatlich^{(d)5}**
- **Gutes Verträglichkeitsprofil^{(c)1,3} – vergleichbar mit Aripiprazol oral^{3,4}**

EINMAL MONATLICH


Abilify Maintena®
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

400MG

Ein ganzer Monat voller Leben

Fachkurzinformation siehe Seite 102

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

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

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

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

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

(a) In einer 38-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10 – 30 mg / Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena® vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1 % vs. 7,8 %). Beide Behandlungen waren Aripiprazol-Depot 50 mg einmal monatlich überlegen (21,8 %, $p \leq 0,001$). In einer 52-wöchigen Studie konnte Abilify Maintena® die Zeit bis zum drohenden Rückfall signifikant vs. Placebo verlängern ($p < 0,0001$; HR = 5,03). (b) In einer Mirror-Image-Studie war die Gesamtrate psychiatrischer Hospitalisierungen bei 3-monatiger prospektiver Behandlung mit Aripiprazol-Depot signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als bei 3-monatiger retrospektiver Behandlung mit standardtherapeutischen oralen Antipsychotika (6,6 % vs. 28,1 %). Mirror-Image-Studien haben verschiedene Einschränkungen, z. B. keine parallelisierte, mit einem Wirkstoff behandelte Kontrollgruppe; es ist schwierig, den Effekt der medikamentösen Behandlung von dem Studieneffekt zu unterscheiden; Einfluss von anderen unabhängigen Faktoren (beispielsweise durch das Muster für die Aufnahme der Patienten in die Studie, den Versicherungsschutz, die Verfügbarkeit von Krankenhausbetten und die Verfügbarkeit einer gemeindebezogenen Unterstützung). (c) Die am häufigsten von Patienten berichteten Nebenwirkungen ≥ 5 % in zwei doppelblind kontrollierten klinischen Studien von Abilify Maintena® waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %), Schlaflosigkeit (5,8 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 %). (d) QUALIFY: Eine 28-wöchige, randomisierte, offene, Auswerter-verblindete (hinsichtlich QLS, IAQ), direkte Vergleichsstudie von Abilify Maintena® 1 x monatlich und Paliperidonpalmitat 1 x monatlich. Nach dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde auf Überlegenheit geprüft. Die Aussagekraft als offene Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen. So kann die Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen und das Wissen um die angewendete Behandlung die Aussagen beeinflussen.



- 89 Neues zum Management intrazerebraler Blutungen**
D. Staykov

- 96 Realitätsnahe chirurgische Trainingsumgebungen für die Wirbelsäulenchirurgie**
E. Fenyöházi, J.-S. Jarvers, O. A. Torres Zárate, J. Adermann, M. Voigtländer, C. Selig,
A. Schrempf, R. Härtl, Ch. Josten, L. E. Bernal Vera, W. Korb

- 104 Die Bedeutung des Wahns für die Risikoeinschätzung delinquenten Verhaltens schizophrener Patienten**
T. Stompe

- 114 News-Screen Neurologie**
118 News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

- 120 Migräne-Biomarker– Aktueller Status**
F. Frank
123 Niemann-Pick C erkennen und diagnostizieren
126 Pharma-News
124 Impressum

Titelbild: Tatopfer von Männern mit einer schizophrenen Erkrankung mit einem leichten Delikt (N = 42) und einem schweren Delikt (N = 75) in %. Aus T. Stompe, Die Bedeutung des Wahns für die Risikoeinschätzung delinquenten Verhaltens schizophrener Patienten, Abb. 1, S. 105

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

Fachkurzinformation zur Titelflappe

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATCCode: 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), CroscarmelloseNatrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: LactoseMonohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III)hydroxidoxid 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 nichtvalvulärem 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:** BristolMyers Squibb/Pfizer EEIG, 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:** 06/2018 **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.**

Welche Behandlung ist für die frühe primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS) zugelassen?

NUR OCREVUS®

Die **erste und einzige**
Therapie mit EMA Zulassung
für **RMS** und **PPMS**^{1*}

*OCREVUS® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener PatientInnen 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).



ÜBERLEGENHEIT
in 5 bedeutenden
klinischen und MRT
Endpunkten¹



**GÜNSTIGES SICHER-
HEITSPROFIL**
in einer Studie mit einer
medianen Dauer von
3 Jahren^{1,2}



ANWENDUNG
NUR 2 x 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.

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

1. OCREVUS® (Ocrelizumab), aktuelle Fachinformation, Stand Januar 2018.
2. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.

▼ **OCREVUS®**
ocrelizumab 

Neues zum Management intrazerebraler Blutungen

D. Staykov

Kurzfassung: Die intrazerebrale Blutung (ICB) stellt die schwerste Schlaganfallform dar. Sie ist eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität auf neurologischem Fachgebiet und betrifft ca. 2 Millionen Patienten pro Jahr weltweit. Nach Jahrzehnten der Erforschung ist es immer noch nicht gelungen, eine spezifische evidenzbasierte Behandlungsstrategie für die ICB zu entwickeln. Das wissenschaftliche Interesse hat jedoch wesentlich zum Verständnis der Pathophysiologie der ICB und zur entsprechenden Entwicklung therapeutischer Zugänge beigetragen. Die vorliegende Übersicht fokussiert auf neuere Untersuchungen dieser Therapiemethoden bei ICB und Ventrikelblutung und behandelt die Themen Blutdruckmanagement, Hämostase und Management OAK-assoziiierter ICBs, operative

Behandlung, intraventrikuläre Fibrinolyse und lumbale Drainage.

Schlüsselwörter: intrazerebrale Blutung, intraventrikuläre Blutung, orale Antikoagulantien, Behandlung, Operation, intraventrikuläre Fibrinolyse, lumbale Drainage

Abstract: What's new in the management of intracerebral hemorrhage? Intracerebral hemorrhage (ICH) is the most devastating subtype of stroke. It affects approximately 2 million patients worldwide every year and is a major cause of morbidity and mortality. After decades of research there is still no specific evidence based treatment strategy for this disease. However, research has contributed to a better understanding of the pathophysiology of intra-

cerebral hemorrhage, and has facilitated the development of different treatment approaches addressing different pathophysiological mechanisms. The present article reviews some of the latest research investigating treatment strategies for ICH and intraventricular hemorrhage (IVH) and comments on the practical relevance of those data, including topics as blood pressure management, hemostasis and management of oral anticoagulant-associated ICH, surgery, intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (3): 89–94.**

Keywords: intracerebral hemorrhage, intraventricular hemorrhage, oral anticoagulant, treatment, surgery, intraventricular fibrinolysis, lumbar drainage

■ Einleitung

Spontane intrazerebrale Blutungen (ICB) machen ca. 10–15 % aller Schlaganfälle und ca. 25 % der schweren Schlaganfälle aus [1, 2]. Mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 10–30 pro 100.000 Personen sind jedes Jahr ca. 2 Millionen Patienten weltweit davon betroffen [3]. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz intrazerebraler Blutungen rapide an. Während sie bei Personen jünger als 45 nur 1,9/100.000 Personenjahre und bei 55–64-jährigen 36,5/100.000 beträgt, erreicht sie bei über 85-jährigen bereits 196/100.000, d.h. das Zehnfache im Vergleich mit der erstgenannten Gruppe [4]. Angesichts der derzeitigen Trends der Altersentwicklung in der industrialisierten Gesellschaft wird künftig eine weitere Zunahme der gesundheitsökonomischen Bedeutung der ICB erwartet [5].

Bis zu 70–90 % der ICB werden durch Ruptur kleiner, durch Hypertonie chronisch geschädigter Blutgefäße verursacht. Typischerweise sind solche so genannten „primären“ hypertensiven ICB in den Basalganglien (28–42 %) oder im Thalamus (10–26 %) lokalisiert [6, 7]. Lobäre Blutungen sowie zerebelläre und Hirnstamm-ICBs sind weniger häufig [7]. Sekundäre ICB sind mit vaskulären Malformationen, Aneurysmata, Tumoren, sekundärer hämorrhagischer Transformation ischämischer Areale, Amyloidangiopathie (insbesondere bei älteren Patienten), Drogenmissbrauch oder Gerinnungsstörungen im Rahmen einer oralen Antikoagulation (bis zu 20 % aller ICB) assoziiert [7, 8]. Entsprechend ihrer variablen Ätiologie sind solche ICB häufig atypisch lokalisiert.

Die Prognose der ICB ist im Vergleich zum ischämischen Schlaganfall schlechter. Dies widerspiegelt sich in einer hohen Mortalität, die in den ersten 30 Tagen ca. 40 % beträgt, und einer verhältnismäßig hohen Morbidität [4]. Nur etwa 20 % der Patienten erlangen nach 6 Monaten eine weitestgehende funktionelle Unabhängigkeit [9].

Inzwischen wurden in klinischen Studien zahlreiche prognostische Faktoren identifiziert, die bei einer ICB maßgeblich sind: Neben einem höheren Alter und einem niedrigen Wert der Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme [10–12] existieren eine Reihe spezifischerer Faktoren, die ein schlechtes Outcome begünstigen. Dazu gehören ein höheres ICB-Volumen [10], Blutungswachstum [13], das Vorliegen einer intraventrikulären Blutung [14] und eines Hydrozephalus [15] oder die Entwicklung eines perifokalen Ödems [16, 17]. Die Kenntnis der genannten prognostischen Prädiktoren ist wichtig, um spezifische Therapiestrategien zu entwickeln, die auf die verschiedenen Aspekte der Pathophysiologie der ICB zugeschnitten sind. Obwohl seit Jahrzehnten ein hohes wissenschaftliches Interesse an der Behandlung der ICB besteht, ist es bisher nicht gelungen, eine spezifische Therapiestrategie in einer klinischen Phase-III-Studie nachzuweisen, die eine robuste Empfehlung für die klinische Routinebehandlung erlaubt.

Die vorliegende Übersicht beschränkt sich auf einige ausgewählte Bereiche des Managements intrazerebraler und intraventrikulärer Blutungen. Hierbei werden die Themen Blutdruckmanagement, Behandlung OAK-assoziiierter ICB, operative Therapie und spezifische Behandlung der Ventrikelblutung mit dem Hauptfokus auf neue Entwicklungen der letzten Jahre angeschnitten.

■ Blutdruckmanagement nach intrazerebraler Blutung

Die Tatsache, dass hypertensive Blutdruckwerte in der frühen Phase nach einer ICB mit einem vermehrten Blutungswachstum und einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert

Eingelangt am 18.02.2018, angenommen nach Review am 18.03.2018, Pre-Publishing Online am 11.07.2018

Aus der Abteilung für Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt

Korrespondenzadresse: Prim. Priv.-Doz. Dr. Dimitre Staykov, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt, Abteilung für Neurologie, A-7000 Eisenstadt, Johannes-von-Gott Platz 1, E-mail: dimitre.staykov@bbrbeisen.at, staykov@gmx.at

sind, ist inzwischen sehr gut mit klinischen Daten belegt. Vor diesem Hintergrund erscheint das stringente Blutdruckmanagement als eine attraktive Therapieoption, die flächendeckend verfügbar ist und keine spezielle Expertise verlangt. Bis vor wenigen Jahren waren die Leitlinien zur Blutdruckeinstellung nach ICB sehr konservativ bezüglich der empfohlenen Ziel- und Grenzwerte des systolischen Blutdrucks (meist wurden Werte um 160–180 mmHg empfohlen). Eine aggressivere Blutdrucksenkung wurde unter der Befürchtung ischämischer Komplikationen skeptisch betrachtet, zeitgleich wurden jedoch mehrere Studien zur Untersuchung aggressiverer Blutdruckmanagement-Regimes durchgeführt, die inzwischen veröffentlicht sind und zur Änderung der Leitlinien geführt haben.

Zu den wichtigsten dieser Studien gehört das INTERACT- (INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral hemorrhage Trial) Studienprogramm. Bereits die Phase-II-INTERACT-Studie, welche 2008 veröffentlicht wurde und die zu diesem Zeitpunkt bestehende Standardtherapie (Blutdrucksenkung ab Werten über 180 mmHg systolisch) mit einem intensiven Therapieregime verglich [18], konnte an insgesamt 404 eingeschlossenen Patienten demonstrieren, dass eine Blutdrucksenkung auf Zielwerte von 140 mmHg systolisch sicher ist. Die Autoren konnten sogar ein reduziertes Blutungswachstum im experimentellen Arm der Studie nachweisen. Die Phase-III-Studie INTERACT-2 wurde daraufhin durchgeführt und 2013 veröffentlicht [19]. Dies war eine multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie an insgesamt 2.839 Patienten mit akuter spontaner ICB und erhöhtem systolischem Blutdruck (150–220 mmHg) innerhalb 6 Stunden nach Symptombeginn. Die Studie verglich die bereits oben erwähnten und in INTERACT getesteten Blutdruckregimes Standardtherapie (Ziel-Blutdruck < 180 mmHg systolisch) versus Intensivtherapie (Ziel-Blutdruck < 140 mmHg systolisch) mit der Vorgabe, die Zielwerte innerhalb 1 Stunde nach der Randomisierung zu erreichen. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der verstorbenen oder schwer behinderten Patienten (modified Rankin Scale (mRS) 3–6) 90 Tage nach dem Blutungsereignis. Dieses Ergebnis trat ein für 52 % der Patienten im Intensiv-Behandlungsarm im Vergleich zu 55,6 % der Patienten in der Kontrollgruppe ($p = 0,06$). Obwohl ein starker Trend zum Vorteil der intensiven Blutdrucksenkung bestand, war er nicht statistisch signifikant. Die als sekundärer Endpunkt prädefinierte ordinale Analyse der Verteilung des mRS zwischen den zwei Gruppen zeigte einen marginal signifikanten Unterschied zum Vorteil des intensiven Therapiearms. Im Unterschied zur Phase-II-Studie konnte in INTERACT-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich Blutungswachstum gezeigt werden.

Ein sehr wichtiger Aspekt dieser Studie war die wiederholte Demonstration der Sicherheit des intensiven Blutdruckmanagementregimes. Zwischen den zwei Gruppen zeigte sich in keinem der definierten Sicherheitsendpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied, insbesondere in Hinblick auf das Auftreten ischämischer Schlaganfälle. Zusammenfassend konnte INTERACT-2 zeigen, dass eine intensive Blutdrucktherapie mit Zielblutdruckwerten von 140 mmHg systolisch das Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht begünstigt und zu einem starken Trend in Richtung Verbesserung des klinischen Outcomes bei Patienten mit akuter spontaner ICB führt.

Inzwischen sind mehrere Subanalysen der INTERACT-2-Studie veröffentlicht worden. Eine dieser Subanalysen beschäftigt sich mit dem Einfluss der Blutdruckvariabilität in der Akutphase nach ICB auf das klinische Outcome. Die Studie konnte zeigen, dass hohe Peak-Blutdruckwerte sowie eine höhere Variabilität des Blutdrucks mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind [20]. In dieselbe Richtung deutet eine Analyse der Daten aus der US-amerikanischen FAST-MAG-Studie, die vor kurzer Zeit veröffentlicht wurde [21]. FAST-MAG untersuchte primär die prähospital e i.v.-Gabe von Magnesium in insgesamt 1700 Patienten mit akutem Schlaganfall, 386 davon mit einer akuten ICB [22]. Die aktuelle Subanalyse beschäftigt sich mit den prähospitalen und innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme ins Krankenhaus dokumentierten Blutdruckwerten bei den 386 ICB-Patienten. Die Autoren konnten feststellen, dass eine höhere Blutdruckvariabilität bei dieser Patienten-Gruppe ein unabhängiger negativer prognostischer Prädiktor war. Eine Assoziation zwischen höherer Blutdruckvariabilität in der Akutphase nach ICB und einem schlechten Outcome wurde auch von einer japanischen Arbeitsgruppe anhand von Daten aus der SAMURAI-Studienkohorte berichtet [23]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der positive Effekt der Blutdrucksenkung möglicherweise durch eine strikte Blutdruckeinstellung und engmaschiges Monitoring zur Vermeidung einer hohen Blutdruckvariabilität in der Akutphase nach einer ICB weiter ausgebaut werden kann. Das Ergebnis von INTERACT-2 führte zu Veränderungen der ESO- und AHA/ASA-Leitlinien zum Blutdruckmanagement nach ICB mit der Empfehlung, den Blutdruck auf Werte < 140 mmHg systolisch zu senken [24, 25].

Die INTERACT-Studie wurde von einem australischen Team geleitet und rekrutierte den Großteil ihrer Patienten in China. Daher wurde die Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse in Frage gestellt. Eine US-amerikanische Studie (ATACH II) sollte daher mehr Klarheit darüber bringen. ATACH II [26] schloss 1000 Patienten ein, die nach einem dem INTERACT-Studienprogramm sehr ähnlichen Protokoll hinsichtlich der untersuchten Zielblutdruckwerte behandelt wurden. Während INTERACT-2 eine pragmatische Vorgehensweise bezüglich der Auswahl der Antihypertensiva zuließ, war in ATACH II nur die i.v.-Gabe des Ca-Antagonisten Nifedipin zugelassen. Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen INTERACT-2 und ATACH II war, dass obwohl die Zielwerte für den systolischen Blutdruck in der Therapiegruppe und in der Kontrolle in beiden Studien gleich definiert waren, die eigentlich erreichten Blutdruckwerte in der Kontrollgruppe von ATACH um ca. 140 mmHg systolisch lagen und somit den erreichten Werten in der Intensiv-Therapiegruppe von INTERACT-2 entsprachen. Währenddessen war der erreichte mittlere systolische Blutdruck im Intensiv-Therapiearm von ATACH II ca. 120 mmHg. Dieser Vergleich einer intensiven mit einer noch intensiveren Blutdrucksenkung ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im klinischen Outcome zwischen den beiden Gruppen, es wurde nicht einmal ein Trend beobachtet. Es traten allerdings signifikant mehr unerwünschte Ereignisse im Therapiearm ein. Nachdem ATACH II im Jahr 2016 veröffentlicht wurde, sahen die meisten Experten keine Notwendigkeit, die Leitlinien zum akuten Blutdruckmanagement nach ICB erneut zu ändern. Es wird jedoch die Notwendigkeit weiterer Studien erkannt [27].

Ein wichtiger Beitrag der ATACH-II-Studie war die Anregung einer Diskussion über das akute Blutdruckmanagement nach ICB, insbesondere in Hinblick auf einen möglichen Schaden bei einer Blutdrucksenkung über einen optimalen Blutdruck (einen sicheren „sweet spot“, bei dem keine negativen Effekte auftreten) hinaus. Diese Diskussion wurde durch neuere MRT-Studien bei Patienten mit ICB weiter belebt. Eine retrospektive Studie von Phabkaran und Mitarbeitern [28] beschrieb in ICB-Patienten, die mittels MRT untersucht worden waren, kleine, von der Blutungslokalisierung entfernte ischämische Läsionen (diffusionsgestörte Areale) und fand eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein dieser Läsionen, einer extensiven Blutdrucksenkung in der Akutphase der Behandlung und einem schlechteren klinischen Outcome. Diese Ergebnisse wurden in einer rezenten, größeren, prospektiven Kohorte im Rahmen des ERICH-Registers bestätigt [29]. Dabei konnte gezeigt werden, dass rund ein Viertel aller Patienten mit spontaner ICB solche Diffusionsläsionen im MRT haben.

Zusammengefasst scheint im akuten Blutdruckmanagement nach ICB ein Zielwert von 140 mmHg nach wie vor sicher zu sein, wobei die Vermeidung einer starken Blutdruckvariabilität möglicherweise ebenso sehr wichtig sein könnte. Künftige Studien zu diesem Thema sollten eine MRT-Bildgebung mit einschließen, um die Rolle der genannten DWI-Läsionen und deren Assoziation mit der Blutdrucksenkung besser beleuchten zu können.

■ Intrazerebrale Blutungen unter oraler Antikoagulation

ICB unter oraler Antikoagulation (OAK) machen ca. 20 % aller Hirnblutungen aus. Da die Indikationen für eine OAK mit steigendem Alter häufiger auftreten (dies gilt z. B. für das Vorhofflimmern) und der Anteil älterer Menschen in unserer entwickelten Gesellschaft zunimmt, ist auch hier ein Anstieg der Häufigkeit OAK-assoziiierter Blutungen in naher Zukunft zu erwarten. Es wird sogar geschätzt, dass sich die Inzidenz innerhalb einer Generation verdoppeln wird. OAK-assoziierte ICB haben generell eine schlechtere Prognose als spontane ICB, weisen größere Volumina, ein häufigeres und vom Ausmaß größeres Blutungswachstum sowie mehr Ventrikelbeteiligung auf. Obwohl es für diese Patientengruppe kaum randomisiert-kontrollierte Therapiestudien gibt, besteht allgemeiner Konsens, dass die Wiederherstellung einer suffizienten Gerinnung einen wichtigen Pfeiler der Akuttherapie darstellt.

Vor wenigen Jahren wurde eine große retrospektive Analyse aus 19 Zentren in Deutschland veröffentlicht (RETRACE – Kohortenstudie) [30], in die Daten von insgesamt 1179 Patienten mit VitK-Antagonisten-assoziierten ICB einfließen. In dieser Arbeit wurden sowohl klinische, als auch radiologische Parameter, die Antagonisierung der Antikoagulation sowie Mortalität und klinisches Outcome analysiert. Bezogen auf das Blutungswachstum in der Kontroll-Bildgebung konnten die Autoren feststellen, dass eine suffiziente Antagonisierung der OAK (INR < 1,3), ein ausreichend kontrollierter systolischer Blutdruck (< 160 mmHg) und eine schnelle Behandlung der o.g. Parameter (innerhalb 4h nach Aufnahme) mit einem signifikant geringeren Blutungswachstum assoziiert waren. Die berichteten Outcome-Daten für die gesamte Kohorte be-

stätigen die bisher bekannte hohe Mortalität OAK-assoziiierter ICB (43,1 % nach 3 Monaten, 56,1 % nach 1 Jahr).

Die Frage, wie eine bestehende OAK (mit VitK-Antagonisten) antagonisiert werden sollte, wurde bisher in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie (INCH) [31] untersucht. Hier wurden 50 Patienten mit Phenprocoumon-assoziiierter ICB randomisiert, um entweder mit FFP (n = 23) oder mit PCC (n = 27) behandelt zu werden. Die Studie zeigte eine signifikante Überlegenheit der PCC-Therapie hinsichtlich des primären Endpunkts, nämlich einen Ziel-INR-Wert < 1,2 innerhalb 3 Stunden zu erreichen. Dieses Ziel wurde bei 67 % der PCC-Gruppe und nur bei 9 % der FFP-Gruppe erreicht. Trotz der geringen Patientenzahl zeigte sich ein deutlicher, nicht signifikanter, statistischer Trend zu einer höheren Mortalität in der FFP-Gruppe. Neben diesem Ergebnis sollte die erforderliche höhere Volumenbelastung bei Verwendung von FFP erwähnt werden.

Zum Thema, womit VKA-assoziierte ICB antagonisiert werden, existieren auch Registerdaten. In einer 2015 veröffentlichten Arbeit berichten Parry-Jones & al. [32] über 1547 Patienten mit VKA-assoziiierter ICB, deren Daten aus 16 Schlaganfallregistern in 9 Ländern gepoolt wurden. Davon wurden 377 Patienten (24 %) mit FFP behandelt, 585 (38 %) mit PCC, 131 (9 %) mit PCC und FFP und 454 (29 %) erhielten keine von beiden Therapien. Diese Analyse zeigte, dass Patienten, die mit der Kombination aus FFP und PCC behandelt wurden, die niedrigste Mortalitätsrate hatten (27,8 %), gefolgt von Patienten, die nur PCC erhielten (37,3 %). FFP alleine schnitt noch schlechter ab (45,6 %) und die höchste Mortalitätsrate zeigte sich in der Gruppe ohne Antagonisierung (61,7 %). Des Weiteren wurde eine niedrigere Mortalität bei Patienten festgestellt, die 3-Faktor-PCC erhielten im Vergleich zu Patienten, die mit 4-Faktor-PCC behandelt wurden. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie erlauben die Daten keinen definitiven Rückschluss für die klinische Praxis, demonstrieren aber durchaus die Notwendigkeit weiterer prospektiver Untersuchungen.

Seit der Einführung neuer oraler Antikoagulantien (NOAK) sind inzwischen größere Fallserien und Registerdaten veröffentlicht worden [33, 34]. In Bezug auf einige wichtige Charakteristika wie Blutungsgröße und Blutungswachstum scheinen sich NOAK- und Warfarin-assoziierte Blutungen zu ähneln [33]. Eine kürzlich veröffentlichte Analyse der „Get with the Guidelines“-Hospitalsregister (1662 Krankenhäuser, insgesamt 141.311 Patienten mit ICB, davon 15.036 unter Warfarin, 4.918 unter NOAK) zeigt jedoch eine signifikant geringere Mortalität bei Patienten unter NOAK im Vergleich zu Patienten unter Warfarin im therapeutischen oder supratherapeutischen Bereich [34]. Trotz einer möglicherweise etwas besseren Prognose gilt auch hier die Antagonisierung bei wirksamer Antikoagulation als besonders wichtiger Teil des Akutmanagements.

Es liegen bereits mehrere expertenbasierte Empfehlungen zum Vorgehen bei NOAK-assoziierten ICB vor. Die Neurocritical Care Society hat eine Leitlinie veröffentlicht [35], die bei einer < 2 h zurückliegenden Medikamenteneinnahme die zusätzliche Gabe von Aktivkohle empfiehlt, bei letzter Einnahme

innerhalb 3–5 HWZ (inklusive im Falle einer kurz zurückliegenden Einnahme) die Antagonisierung der Antikoagulation. Bei beeinträchtigter Nierenfunktion wird auch nach länger zurückliegender Einnahme eine Behandlung empfohlen.

Für Dabigatran wird auf das Vorliegen eines spezifischen Antidots (Idarucizumab) hingewiesen, welches in einer prospektiven Kohorte getestet wurde [36] und in Österreich bereits seit mehreren Jahren zugelassen ist. Für Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban wird mangels eines Antidots die Gabe von PCC (50 IE/kg KG) empfohlen. Andere Autoren sprechen sich für eine Dosis zwischen 25–50 IE/kg KG aus [37]. Die Feststellung des Vorliegens einer effektiven Antikoagulation ist bei allen NOAKs mittels Testung der substanzspezifischen Anti-FXa-Aktivität bzw. Spiegelbestimmung möglich, diese Untersuchungen sind jedoch noch nicht flächendeckend verfügbar. Eine Antagonisierung wird ab einem Spiegel > 30 ng/dL empfohlen [37]. Während für den direkten Thrombininhibitor Dabigatran bei normaler Thrombinzeit mit hoher Empfindlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass das Medikament in wirksamer Konzentration vorhanden ist, gibt es für die FXa-Antagonisten keine verlässlichen unspezifischen Tests.

■ Operative Therapie der ICB

Vor dem pathophysiologischen Hintergrund der ICB macht die frühe Evakuierung des Hämatoms aus mehreren Gründen Sinn. Einerseits könnte sie eine Reduktion der Raumforderung bewirken, die durch die ICB entsteht, und so die Kompression des umliegenden zerebralen Gewebes vermindern. Andererseits könnte die operative Behandlung durch die Entfernung des intrazerebralen Hämatoms die spätere Ausschwemmung von gewebeschädlichen Blutabbauprodukten reduzieren und so einen extensiven Sekundärschaden und das Entstehen eines ausgeprägten perifokalen Ödems verhindern.

Die größte neuere randomisierte, kontrollierte Studie – STICH (Surgical Trial in IntraCerebral Hemorrhage) – verglich eine frühe Operation mit initialem konservativem Management in über 1000 Patienten und konnte keinen Vorteil der frühen operativen Behandlung demonstrieren [38]. Obwohl STICH die bisher besten Daten über die operative Behandlung der ICB liefert, weist die Studie manche wesentlichen methodischen Schwächen auf. Einen wichtigen Kritikpunkt stellt das sogenannte „klinische Unsicherheitsprinzip“ des Einschlusses geeigneter Patienten dar. Nach dieser Regel wurden Patienten erst dann in die Studie randomisiert, wenn der behandelnde Neurochirurg unsicher war, ob eine Operation sinnvoll gewesen wäre oder nicht – eine Frage, die eigentlich durch die Studie hätte beantwortet werden sollen. Des Weiteren erlaubte das Protokoll, dass Patienten, die in die Kontrollgruppe randomisiert wurden, bei einer sekundären Verschlechterung operiert werden konnten. Dies war in einem Viertel der Patienten der Kontrollgruppe der Fall.

Die Subgruppenanalysen der STICH-Studie zeigten, dass Patienten mit einer lobären Blutungslokalisierung, sehr nah an der Kortexoberfläche (< 1 cm) und einem GCS von 9–12 am meisten von einer frühen Operation profitieren. Basierend auf dieser Grundlage wurde STICH II geplant, die eine frühe Operation verglichen mit initial konservativem Management in

genau dieser Patientengruppe untersuchte. Leider wurde auch im Design dieser Studie, die vor wenigen Jahren veröffentlicht wurde, das „Unsicherheitsprinzip“ der Patientenauswahl beibehalten [39]. STICH II schloss Patienten mit oberflächlich lokalisierter lobärer ICB mit einem Volumen zwischen 10–100 ml und einem Symptombeginn innerhalb 48 h vor der Randomisierung ein. Patienten mit einer Ventrikelbeteiligung wurden von der Studie ausgeschlossen. Die frühe Hämatomevakuierung innerhalb 12 h nach Randomisierung wurde mit initial konservativem Management verglichen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das klinische Outcome (Glasgow Outcome Scale Extended – GOSE) nach 6 Monaten. Die Mortalität wurde als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Von 601 eingeschlossenen Patienten wurden 307 in den operativen Arm der Studie randomisiert. Ähnlich wie in STICH war der Anteil der Patienten aus der Kontrollgruppe, die später operiert wurden (meist aufgrund einer sekundären Verschlechterung) relativ hoch (62 von 294, 21 %). Die offene Kraniotomie war die am häufigsten angewandte operative Behandlungsmethode (98 % der Patienten).

STICH II zeigte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Im primären Endpunkt bestand kein Unterschied ($p = 0,37$), hinsichtlich Mortalität zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zum Vorteil der Operation (ARR 5,6 %, $p = 0,095$). Weitere Subgruppenanalysen zeigten keine konklusiven Ergebnisse. Da die statistische Power der Studie für die Detektion eines 12 %igen absoluten Unterschieds gerechnet war, konnte kein signifikantes Ergebnis auf dem Niveau der gezeigten Trends erreicht werden. Mit der Publikation von STICH II wurde von Mendelow et al. eine aktualisierte Meta-Analyse randomisierter, kontrollierter Studien zur operativen Therapie der ICB präsentiert. In diese Meta-Analyse flossen Daten von insgesamt 15 Studien unterschiedlicher Größe und Qualität, veröffentlicht zwischen 1961 und 2013, ein. Die größte Patientenzahl wurde jedoch von STICH I und II beigesteuert. Kurz zusammengefasst wurde dabei ein signifikanter Vorteil der Operation (OR für schlechtes Outcome 0,74, 95 % CI 0,64–0,86, $p < 0,0001$), allerdings bei ebenso signifikanter Heterogenität der Studien, festgestellt. Die Subanalyse individueller Daten von Patienten mit lobärer Blutung ohne Ventrikelbeteiligung zeigte einen Trend zum Vorteil der Operation, allerdings nicht statistisch signifikant (OR 0,78; 95 % CI 0,59–1,02, $p = 0,07$).

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse von STICH und STICH II inkonklusiv waren. Leider kann dabei nicht ausgeschlossen werden, dass eine potentielle Behandlungsoption für ICB aufgrund von Schwächen im Studiendesign möglicherweise nicht ausreichend untersucht werden konnte. Obwohl die Meta-Analyse von Mendelow et al. positive Trends der operativen Behandlung zeigt, erlaubt die geringe Qualität der Daten keine eindeutige Empfehlung für die klinische Routine.

Die Methode der offenen Kraniotomie könnte durch den großen Zugang zum Hämatom die Gefahr eines zusätzlichen Schadens bergen, der eventuell den Vorteil der Hämatomevakuierung relativiert. Vor diesem Hintergrund erscheinen minimal invasive Operationstechniken (minimally invasive surgery – MIS) attraktiv. In den vergangenen 10–15 Jahren wurden

mehrere, meist kleinere klinische Studien mit endoskopischer oder stereotaktischer MIS an Patienten mit ICB veröffentlicht [40–45]. Diese Daten sind in der Mehrzahl sehr positiv und bilden die Grundlage für weitere größere Studien, erlauben jedoch keine Empfehlung für die klinische Routine.

Einen anderen interessanten Zugang stellt die Kombination aus minimal invasivem Einbringen eines Katheters in das intrazerebrale Hämatom und der nachfolgenden Thrombolyse mit sehr kleinen Dosen rtPA mit nachfolgender Drainage des Blutes [46]. Diese Behandlung wird im MISTIE-Studienprogramm untersucht. Die Phase-II-MISTIE-Studie wurde vor wenigen Jahren veröffentlicht und zeigte positive Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit der Methode [47]. Es konnten sogar Trends zur Verbesserung des klinischen Outcomes gezeigt werden. MISTIE III, eine Studie mit klinischem Endpunkt, begann im Dezember 2014 und rekrutierte bereits die ursprünglich geplanten 200 Patienten Ende 2017. Die Veröffentlichung der Studie wird im Jahr 2018 erwartet (<http://braininjuryoutcomes.com/mistie-iii-about>).

Ein weiteres operatives Therapiekonzept, welches in einer randomisierten kontrollierten Studie (Swiss trial of decompressive craniectomy versus best medical treatment of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage – SWITCH) untersucht wird, ist die alleinige Entlastungskraniektomie größerer ICB ohne Hämatomevakuierung. SWITCH rekrutiert Patienten (18–75a) mit ICB-Volumina zwischen 30 und 100 ml, GCS 8–13 und NIHSS 10–30 innerhalb 72 h nach Symptombeginn. Inzwischen sind 66 von geplanten 300 Patienten rekrutiert (<https://www.switch-trial.ch>).

■ Therapie der intraventrikulären Blutung

Intraventrikuläre Fibrinolyse

Die Beteiligung des Ventrikelsystems ist eine häufige Komplikation der ICB und betrifft rund die Hälfte aller ICB-Patienten. Das alleinige Vorliegen einer Ventrikelblutung ist ein starker negativer prognostischer Prädiktor. Wenn allerdings der III. und /oder IV. Ventrikel betroffen sind, kann die akut lebensbedrohliche Komplikation eines obstruktiven Hydrozephalus auftreten. In diesem Fall ist die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) notwendig. Insbesondere größere Ventrikelblutungen können zu einer Verlegung der EVD mit Gerinnseln und ineffektiver Drainage führen [48].

Das Konzept der intraventrikulären Fibrinolyse (IVF) wird hier mit dem Ziel des Aufrechterhaltens einer funktionierenden Ventrikeldrainage und der schnelleren Entfernung der Ventrikelblutung angewandt. Voraussetzung für den Beginn der Therapie ist das Sistieren und Konsolidieren der akuten Blutung, üblicherweise mehrere Stunden nach dem Akutereignis. Durch den liegenden Ventrikelskatheter werden dann gering dosierte Fibrinolytika (rtPA oder Urokinase), teils in mehreren Einzelgaben in bestimmten Zeitintervallen appliziert. Experimentell wurde die IVF bereits in den 1980ern getestet, erste klinische Berichte wurden in den frühen 1990ern veröffentlicht [49]. Daten von eingeschränkter Qualität, meist aus nicht randomisierten Studien, die sich in den vergangenen zwei Dekaden akkumuliert haben, zeigen Trends zu einer geringeren Mortalität und besserem klinischem Outcome vergli-

chen mit einer alleinigen EVD-Anlage ohne IVF oder mit einer rein konservativen Therapie [49].

Eine große, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (CLEAR III) untersuchte die Effektivität der IVF mit rtPA in 500 Patienten mit Ventrikelblutung und akutem obstruktivem Hydrozephalus [50]. Die vor ca. einem Jahr veröffentlichte Studie zeigte keinen Unterschied im primären Endpunkt, nämlich im Anteil der Patienten mit gutem klinischem Outcome (mRS 0–3) nach 180 Tagen zwischen dem Verum- und dem Placeboarm. Es zeigte sich allerdings eine signifikant reduzierte Mortalität (absolute Risikoreduktion von 10 %, $p = 0,006$) zum Vorteil der rtPA-Behandlung. Dieser Vorteil wurde um den Preis eines höheren Anteils von Patienten mit schlechterem klinischem Outcome (mRS 4–5) erkaufte. Eine Subgruppenanalyse zeigte allerdings, dass Patienten mit schwerwiegender Ventrikelblutung (> 20 ml), die zu mehr als 80 % entfernt wurde, auch hinsichtlich des klinischen Outcomes von einer IVF mit rtPA profitierten. Obwohl der primäre Endpunkt von CLEAR III nicht konklusiv war und die IVF nicht generell für die klinische Routine empfohlen werden kann, können die Ergebnisse dieser Studie die individuelle Entscheidung zur Anwendung dieser Behandlung, insbesondere bei schwerer betroffenen Patienten, unterstützen.

Lumbale Drainage

Ein großer Anteil der Patienten mit Ventrikelblutung entwickelt einen kommunizierenden Hydrozephalus und je nach Studie ist in bis zu 30–60 % die Implantation eines dauerhaften Liquor-Shunts erforderlich [51, 52]. Auch in Patienten, die eine IVF erhalten, ist es häufig so, dass eine prolongierte Liquordrainage notwendig ist, nachdem der initial vorliegende obstruktive Hydrozephalus ausreichend behandelt und die Kommunikation zwischen inneren und äußeren Liquorräumen wiederhergestellt wurde [53]. Eine längere EVD-Liegedauer ist jedoch mit einem exponentiell ansteigenden Infektionsrisiko verbunden [54]. Bei Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus kann eine lumbale Drainage (LD) eine sinnvolle, weniger invasive und einfachere Alternative zur EVD darstellen, die sogar ein geringeres Komplikationsprofil aufweist [51, 53, 55].

Die Möglichkeit, die EVD bei solchen Patienten durch eine LD zu ersetzen, wurde in einigen kleinen Studien demonstriert [51, 53, 55]. Der Erfolg dieser Prozedur führte hier zu einer Reduktion der EVD-Wechselrate. Ein weiterer interessanter Effekt der frühen Anwendung der LD nach IVF ist die Reduktion der Notwendigkeit einer permanenten Shuntversorgung. Dies wurde in einer prospektiven Fallserie gezeigt und in einer randomisierten, kontrollierten Studie bestätigt [53, 56]. Eine mögliche Erklärung für diese Wirkung könnte die schnelle Auflösung der Ventrikelblutung durch die IVF einerseits sein, kombiniert mit der ebenso schnellen Entfernung der entstehenden Blutabbauprodukte aus dem Ort, wo die Liquorresorption stattfindet – dem Subarachnoidalraum. Die vorhandenen Daten erlauben keinen Rückschluss, ob die dadurch erreichte Vermeidung eines Shunts einen Effekt auf das funktionelle Outcome hat. Angesichts der bekannten Komplikationsraten der Shuntimplantation [57] scheint dies jedoch zumindest aus diesem Gesichtspunkt von Vorteil für die betroffenen Patienten zu sein.

Prim. Priv.-Doz. Dr. Dimitre Staykov

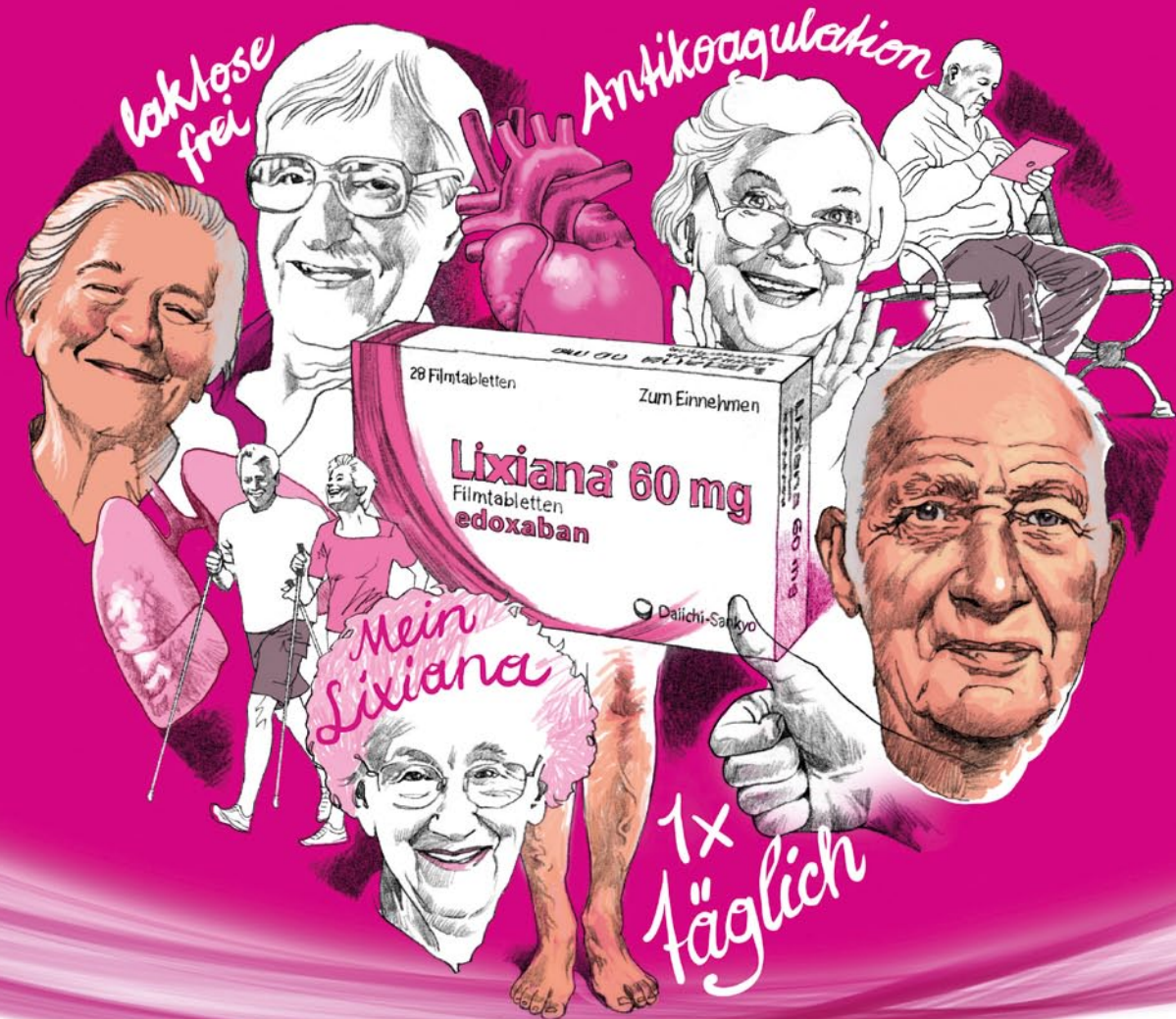


Medizinstudium an der Universität Wien, Ausbildung in Neurologie, Intensivmedizin und Geriatrie am Universitätsklinikum Erlangen. Habilitation 2012 zum Thema „Neue Behandlungsmethoden bei Ventrikelblutung und posthämorrhagischem Hydrozephalus“. Seit April 2015 Abteilungsvorstand der neu gegründeten Abteilung für Neurologie am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Neurologische Intensivmedizin, Behandlung intrazerebraler und intraventrikulärer Blutungen, therapeutische Hypothermie.

Literatur:

- Qureshi AI et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450–60.
- Labovitz DL et al. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology* 2005; 65: 518–22.
- Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373: 1632–44.
- van Asch CJ et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 167–76.
- Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 487–93.
- Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 1078–83.
- Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 361–81.
- Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2010; 30: 565–72.
- Staykov D et al. Novel approaches to the treatment of intracerebral haemorrhage. *Int J Stroke* 2010; 5: 457–65.
- Broderick JP et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24: 987–93.
- Daverat P et al. Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. *Stroke* 1991; 22: 1–6.
- Tuhrim S et al. Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1995; 23: 950–4.
- Davis SM et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175–81.
- Steiner T et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery* 2006; 59: 767–73; discussion 773–4.
- Dinger MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1352–7.
- Wu TY et al. Natural history of perihematomal edema and impact on outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2017; 48: 873–9.
- Staykov D et al. natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 2625–9.
- Anderson CS et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391–9.
- Anderson CS, Chalmers J, Stapf C. Blood-pressure lowering in acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 369: 1274–5.
- Manning L et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 364–73.
- Chung PW et al. Association between hyperacute stage blood pressure variability and outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2018; 49: 348–54.
- Saver JL et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 528–36.
- Tanaka E et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke* 2014; 45: 2275–9.
- Steiner T et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9: 838–9.
- Hemphill JC 3rd, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032–60.
- Qureshi AI et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016; 375: 1033–43.
- Rabinstein AA. Optimal blood pressure after intracerebral hemorrhage: still a moving target. *Stroke* 2018; 49: 275–6.
- Prabhakaran S et al. Acute brain infarcts after spontaneous intracerebral hemorrhage: a diffusion-weighted imaging study. *Stroke* 2010; 41: 89–94.
- Kidwell CS et al. Ischemic lesions, blood pressure dysregulation, and poor outcomes in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2017; 88: 782–8.
- Kuramatsu JB et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824–36.
- Steiner T et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 566–73.
- Parry-Jones AR, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015; 78: 54–62.
- Boulouis G et al. Outcome of intracerebral haemorrhage related to non-vitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2018; 89: 263–70.
- Inohara T et al. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin k antagonist vs vitamin k antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA* 2018; 319: 463–73.
- Frontera JA et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016; 24: 6–46.
- Pollack CV Jr. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–41.
- Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-associated intracranial hemorrhage in the era of reversal agents. *Stroke* 2017; 48: 1432–7.
- Mendelow AD et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 387–97.
- Mendelow AD et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 397–408.
- Hattori N et al. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. *J Neurosurg* 2004; 101: 417–20.
- Wang WZ et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke* 2009; 4: 11–6.
- Chen X et al. Frameless stereotactic aspiration and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2011; 25: 369–75.
- Gaeb MR. Intracerebral hemorrhage (IVH): improvement of bad prognosis by minimally invasive neurosurgery. *World Neurosurg* 2011; 75: 206–8.
- Kuo LT et al. Early endoscope-assisted hematoma evacuation in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage: case selection, surgical technique, and long-term results. *Neurosurg Focus* 2011; 30: E9.
- Lin HL et al. Endoscopic evacuation of hypertensive putaminal hemorrhage guided by the 3D reconstructed CT scan: a preliminary report. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 892–6.
- Hanley DF, MISTIE II Trial. 365-day Results Demonstrate Improved Outcomes and Cost Benefit. International Stroke Conference 2013; Honolulu, Hawaii, USA.
- Hanley DF, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1228–37.
- Adams RE, Diringer MN. Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology* 1998; 50: 519–23.
- Staykov D et al. Intraventricular fibrinolysis for intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement. *Neurocrit Care* 2011; 15: 194–209.
- Hanley DF et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multicenter, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet* 2017; 389: 603–11.
- Huttner HB et al. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke* 2007; 38: 183–7.
- Tung MY et al. A study on the efficacy of intraventricular urokinase in the treatment of intraventricular haemorrhage. *Br J Neurosurg* 1998; 12: 234–9.
- Staykov D et al. Intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage for ventricular hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3275–80.
- Lozier AP et al. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 2002; 51: 170–81; discussion 181–2.
- Huttner HB, Schwab S, Bardutzky J. Lumbar drainage for communicating hydrocephalus after ICH with ventricular hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 5: 193–6.
- Staykov D et al. Efficacy and safety of combined intraventricular fibrinolysis with lumbar drainage for prevention of permanent shunt dependency after intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: A randomized trial and individual patient data meta-analysis. *Ann Neurol* 2017; 81: 93–103.
- O'Kelly CJ et al. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. *J Neurosurg* 2009; 111: 1029–35.

Sagen Sie JA zur Schlaganfallprophylaxe!



Vorhofflimmern führt zu einem bis zu 5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko Ihrer Patienten.*

Sagen Sie ja zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern.**

Lixiana®. Weil jedes Ereignis eines zuviel ist.


Lixiana®
edoxaban

* Ball et al., Review, Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century, Int J of Card 167(2013)1807–1824

** und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Realitätsnahe chirurgische Trainingsumgebungen für die Wirbelsäulenchirurgie

E. Fenyöházi¹, J.-S. Jarvers², O. A. Torres¹, J. Adermann³, M. Voigtländer¹, C. Selig¹, A. Schrempf⁴, R. Härtl⁵, Ch. Josten², L. E. Bernal Vera⁶, W. Korb¹

Kurzfassung: Seit Jahren wird die Qualität der chirurgischen Weiterbildung kritisch diskutiert. Es wird gefordert, dass die klassische Weiterbildung, in denen der angehende Chirurg mittels Hospitation langsam an das Operieren herangeführt wird, ergänzt und erweitert wird. Diese Forderungen werden durch die Veränderungen in der Krankenhausmedizin, Personalmangel und das neue Arbeitszeitgesetz gestärkt. Es werden zunehmend Forderungen nach mehr Patientensicherheit laut, dennoch verbringen Assistenzärzte heute weniger Zeit im OP und können somit die von der Weiterbildungsordnung geforderten Fallzahlen kaum noch im Rahmen ihrer Arbeitszeit erfüllen. Hinzu kommt ein erhöhter administrativer Aufwand. Unter diesen Faktoren leidet die Qualität der chirurgischen Weiterbildung und damit die Qualität des Operierens.

Für diese veränderten Anforderungen haben wir in gemeinsamen Forschungsprojekten eine realitätsnahe Trainingsumgebung geschaffen, in der Chirurgen an künstlich blutenden, anatomischen Kunststoffpräparaten realistisch Wirbelsäulenprozeduren trainieren können. Der Trainingszeitpunkt kann individuell, z. B. am Rande des Krankenhausbetriebes und vor Ort, gewählt werden. Das Training erfolgt stets in Übereinstimmung mit der geltenden ärztlichen Weiterbildungsordnung.

Die vorliegende Studie untersucht Trainings, in dem das perioperative Management einer lumbalen Sequestrektomie oder Diskektomie in eintägigen Workshops trainiert wurde. Für die Studie wurde die Qualität des Trainings durch Prä- und Posttests in Form einer Selbstauskunft der Trainingsteilnehmer gemessen. Mit den selbst entwickelten Fragebögen wurde der Unterschied in den selbsteingeschätzten operati-

ven Fähigkeiten vor und nach Absolvieren des dreistündigen Operationstrainings in der Simulationsumgebung gemessen. Die Antworten wurden mittels einer Likert-Skala von 1 (sehr gut) bis 5 (mangelhaft) erhoben.

Die Untersuchung hat gezeigt, dass die Teilnehmer nach eigener Einschätzung ihre operativen Fähigkeiten durch die Teilnahme an einem solchen Training verbessern konnten. Angesichts der in dieser Studie ermittelten positiven Lerneffekte kommt dieser Art von innovativem simulationsbasiertem realitätsnahem Chirurgietraining eine zunehmend große Bedeutung zu.

Schlüsselwörter: realitätsnahe Trainingsumgebungen, Simulationstraining, Wirbelsäulenchirurgie, lumbale Sequestrektomie, chirurgische Weiterbildung, Leistungsbewertung/Selbstauskunft

Abstract: Realistic surgical training environment for spinal surgery. For years the quality of surgical training has been critically discussed. It is demanded that the classical training, in which the prospective surgeon will slowly introduced to conducting an intervention by means of work shadowing, should be supplemented and expanded. These requirements are strengthened by the changes in hospital medicine, staff shortages and the new Working Hours Act. There is an increasing demand for more patient safety, but today residents spend less time in the operating room and can thus hardly fulfill the case numbers demanded by the further education guidelines within their working time. In addition, there is an increased administrative effort. The quality of surgical

training and thus the quality of surgery suffer under these conditions. In order to respond to these changing requirements, we have created a realistic training environment in joint research projects where surgeons can practice realistic spine procedures on artificially bleeding, anatomical synthetic preparations. The time of training can be determined individually, e.g. outside the workplace and on-site. The training is conducted always in accordance with the further education guidelines for physicians.

The present study analyses trainings in which the perioperative management of a lumbar sequestrectomy or discectomy was trained in a one-day workshop. For the study, the quality of the training was measured by means of pre- and post-tests in form of a structured self-evaluation of the participants. Using self-developed questionnaires, the difference in the self-evaluated surgical abilities was measured before and after completion of the three-hour surgical training in a simulated environment. The responses were measured by a Likert scale from 1 (very good) to 5 (deficient).

The study has shown that the participants were able to improve their operational abilities by participating in such training. Given the positive learning effects identified in this study, this kind of innovative simulation-based, realistic surgical training is becoming increasingly important. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (3): 96–102.**

Keywords: realistic training environment, simulation training, spinal surgery, lumbar sequestrectomy, training in surgery, performance self-assessment

■ Einleitung

Viele Chirurgen verstehen das Operieren als Handwerkskunst [1]. Die ärztliche Weiterbildungsordnung fordert die Vermittlung und das Training operativer Fertigkeiten und anschließend auch die Übernahme bestimmter Teilschritte von Operationen. Umfragen des BDC zeigen [2], dass aus Sicht der Assistenzärzte die Vermittlung von praktischen Fähigkeiten als eines der größten Defizite in der ärztlich-chirurgischen Weiterbildung gesehen wird. Durchschnittlich 63 % der Assis-

tenzärzte gaben an, weniger als drei Operationen pro Woche unter Supervision durchführen zu können [3]. Nur ein Viertel der Assistenzärzte darf Teilschritte bei Operationen auch tatsächlich übernehmen. Für eine Tätigkeit als Chirurg ist es essentiell, während der Ausbildungszeit ausreichend operative Erfahrung zu sammeln. Andererseits gilt zu bedenken, dass bei jedem Eingriff das Wohl des Patienten im Vordergrund steht und ethische Aspekte berücksichtigt werden müssen, so dass komplette Operationen nicht gefahrlos und in unbegrenzter Anzahl trainiert werden können.

Der Einsatz moderner realitätsnaher Simulationssysteme in der ärztlichen Weiterbildung kann die Anzahl der praktischen Übungen im Medizinstudium deutlich steigern. An chirurgischen Simulationssystemen können bestimmte Eingriffe und Fertigkeiten erlernt und geübt werden, was zur Verbesserung der chirurgischen Fertigkeiten und zur Erhöhung der Patientensicherheit beiträgt. Vergleichbar ist dies mit dem Einsatz von Flugsimulatoren in der Luftfahrt zum Training von Hoch-

Eingelangt am 22.05.2017, angenommen nach Überarbeitung am 04.06.2018
Aus ¹Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur Leipzig; ²Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie; Universitätsklinikum Leipzig; ³Klinik für Manuelle Therapie Hamm; ⁴Research Group for Surgical Simulators Linz, Fakultät für Medizintechnik und Angewandte Sozialwissenschaften, FH Oberösterreich; ⁵Weill Cornell Medicine Center for Comprehensive Spine Care und ⁶Forschungs- und Transferzentrum Leipzig e.V.

Korrespondenzadresse: Eszter Fenyöházi, Innovative Surgical Training Technologies (ISTT), HTWK Leipzig - University of Applied Sciences, D-04251 Leipzig, Postfach 30 11 66, E-mail: Fenyohhazi@istt.htwk-leipzig.de

risikosituationen. Hier haben strukturierte Trainingspläne die Ausbildung bereits effektiviert. Gleichzeitig kann natürlich die chirurgische Ausbildung mit Flugsimulatoren nicht vollständig verglichen werden. Bei Flugsimulatoren handelt es sich einfach gesagt um Computerarbeitsplätze, jede Eingabe führt zu einem technisch klar definierten Flugmanöver. In der Chirurgie hingegen kann ein und derselbe Vorgang bei verschiedenen Patienten zu unterschiedlichen Resultaten führen. Die Gewebe- bzw. Knochenkonsistenz kann stark variieren und die haptische Komponente spielt eine wesentliche Rolle.

Aus diesem Grund beschäftigen sich Forscher seit vielen Jahren mit der Simulation realitätsnaher Situationen auch in der Medizin [4, 5]. Bisher werden Simulationssysteme hauptsächlich in den Bereichen der Anästhesie und der Laparoskopie eingesetzt, aber nicht in der offenen Chirurgie. In diesem Bereich ist der Einsatz von Humanpräparaten und Tiermodellen nach wie vor sehr häufig anzutreffen. Beide Methoden weisen jedoch entscheidende Nachteile auf. So ist die Nutzung von Tiermodellen für das chirurgische Training aufgrund hygienischer und ethischer Bestimmungen stark eingeschränkt [6], das heißt nur in bestimmten dafür vorgesehenen Trainingsumgebungen und unter tierärztlicher Aufsicht möglich. Auch die Verwendung von Humanpräparaten ist aufgrund ethischer und hygienischer Regelungen sowie daraus folgender hoher Kosten nicht überall ohne weiteres möglich [7].

Moderne chirurgische Simulationssysteme können hier eine echte Alternative darstellen, um chirurgische und kognitive Fertigkeiten auch außerhalb des Klinikalltags zu trainieren. Ziel war die Entwicklung eines komplexen Trainingssimulators für die Wirbelsäulenchirurgie, basierend auf realistischer Anatomie und mit integriertem künstlichem Blutungssystem und eingebettet in ein modernes nutzerzentriertes pädagogisches Trainingskonzept [8].

■ Patienten und Methoden

Für die Entwicklung eines solchen komplexen Trainingskonzepts wurde die Methode der Kognitiven Taskanalyse (KTA) gewählt. Sie ist für die Verbalisierung von Expertenwissen geeignet und basiert auf den Prinzipien der kognitiven Psychologie [9]. Mit Hilfe von Observationen und strukturierten Interviewtechniken, aber auch Critical-Incident-Methoden, Methoden für Feldstudien und simulationsbasierten Methoden werden bei der KTA technische Fertigkeiten, spezifisches Wissen, Erfahrungen und kognitive Prozesse, die zur effektiven und effizienten Bewältigung einer Aufgabe beitragen, ermittelt und sichtbar gemacht [10]. Mit der KTA ist es uns gelungen, die mentalen Modelle von chirurgischen Experten in Trainingsszenarien und dazu passende Simulatoren umzusetzen [8]. Die genaue Methode wurde von uns bereits früher beschrieben [11]. Die KTA führte zu einem sogenannten „Szenariobasierten Trainingskonzept“ (d.h. ein fallbasiertes praktisches Simulationstraining) [8].

In dieser Arbeit wurde ein eintägiges Training des perioperativen Managements einer lumbalen Sequestrektomie oder (alternativ/zusätzlich) einer Diskektomie mit dem in Adermann et al. [8] beschriebenen, von der Leipziger Arbeitsgruppe entwickelten Simulationssystem untersucht.

Dieses Szenario wurde mittels Observationen in der Klinik und teilstrukturierten Tiefeninterviews entwickelt. In den Hospitationen wurde der genaue Ablauf einer Bandscheibenoperation bei unterschiedlichen Experten beobachtet und mittels „Think-aloud“-Technik verbalisiert. Insgesamt wurden 36 OP-Beobachtungen protokolliert und ausgewertet. Für eine noch tiefergehende Analyse wurden 17 Ärzte mit zuvor validierten Interviewleitfäden befragt. Die aus den Interviews mit chirurgischen Experten und Novizen erhobenen Daten wurden mittels der Software MAXQDA (VERBI GmbH, Berlin, Deutschland) klassifiziert und ausgewertet. Die daraus abgeleiteten Erkenntnisse wurden zur Entwicklung des szenariobasierten Trainings sowie des didaktischen Konzepts genutzt. In einem iterativen Prozess wurde beides während des gesamten Entwicklungsprozesses wiederholt validiert [12].

Die chirurgischen Handlungen und Tätigkeiten des zuletzt festgelegten – in dieser Arbeit untersuchten – Trainingsszenarios sind in Abbildung 1 dargestellt.

Simulierter Patientenfall

Um die anatomischen Strukturen exakt nachbilden zu können, wurden anonymisierte Bilddaten eines realen Patientenfalls verwendet und eine Patientenakte erstellt. Die Patientenakte enthält Anamnese- und Untersuchungsbogen, neurologische Untersuchung sowie Laborbericht. Diese sind Bestandteil des szenariobasierten Trainingskonzepts. Auf der Basis der Patientenakte wird den Teilnehmern die Aufgabe gestellt, eine medizinische Fall- und Behandlungsbeschreibung durchzuführen. Die medizinischen Daten wurden vom Universitätsklinikum Leipzig zur Verfügung gestellt und enthalten folgende Angaben: *Bei dem Patienten besteht seit vier Wochen eine Fußheber-schwäche linksseitig sowie zunehmende Lumboischialgien mit Projektion auf das Dermatom L5. Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich eine Fußheberparese KG1 von 5 links sowie Sensibilitätsstörungen. Das MRT zeigt in Höhe LWK4/5 einen nach kaudal sequestrierten Bandscheibenvorfall links mit deutlicher Kompression der Nervenwurzel. Der PSR und der ASR sind linksseitig abgeschwächt auslösbar. Das Zeichen nach Lasague ist linksseitig bei 45 Grad positiv. Der Hackenstand ist nicht möglich. Im Zielblindgang zeigt sich eine Deviation nach links. Der Seiltänzerengang ist nur unsicher ausführbar. Der übrige neurologische Befund ist unauffällig.*

Die Aufgabe der Trainees ist es, die Indikation zur operativen Entlastung zu geben und den Patienten über die Operation, mögliche Komplikationen, Risiken und Alternativen ausführlich aufzuklären. Anschließend wird die Operation an der realitätsnahen Simulationsumgebung (siehe die genaue Beschreibung im nachfolgenden Abschnitt) trainiert.

Entwicklung des chirurgischen Simulationssystems RealSpine für die Lendenwirbelsäule

Passend zu dem Trainingskonzept wurde ebenfalls aus den Erkenntnissen der KTA das zugehörige Simulationssystem RealSpine entwickelt (Abbildung 2). Gemeinsam mit den klinischen Partnern wurden die optischen und haptischen Eigenschaften des Systems bestimmt. Zunächst wurden Materialproben der einzelnen anatomischen Bestandteile aus verschiedensten Kunststoffen hergestellt und anschließend kontinuierlich von Chirurgen und Anatomen validiert und modifiziert.

Nachdem die optischen und haptischen Eigenschaften der anatomischen Strukturen des Simulationssystems festgelegt wurden, wurde die Form der anatomischen Strukturen basie-

rend auf MRT-Aufnahmen des gewählten Patientenfalls entwickelt. Die Modellierung der anatomischen Strukturen erfolgte nach dem Prinzip des computerbasierten 3D-Modellierens. Es

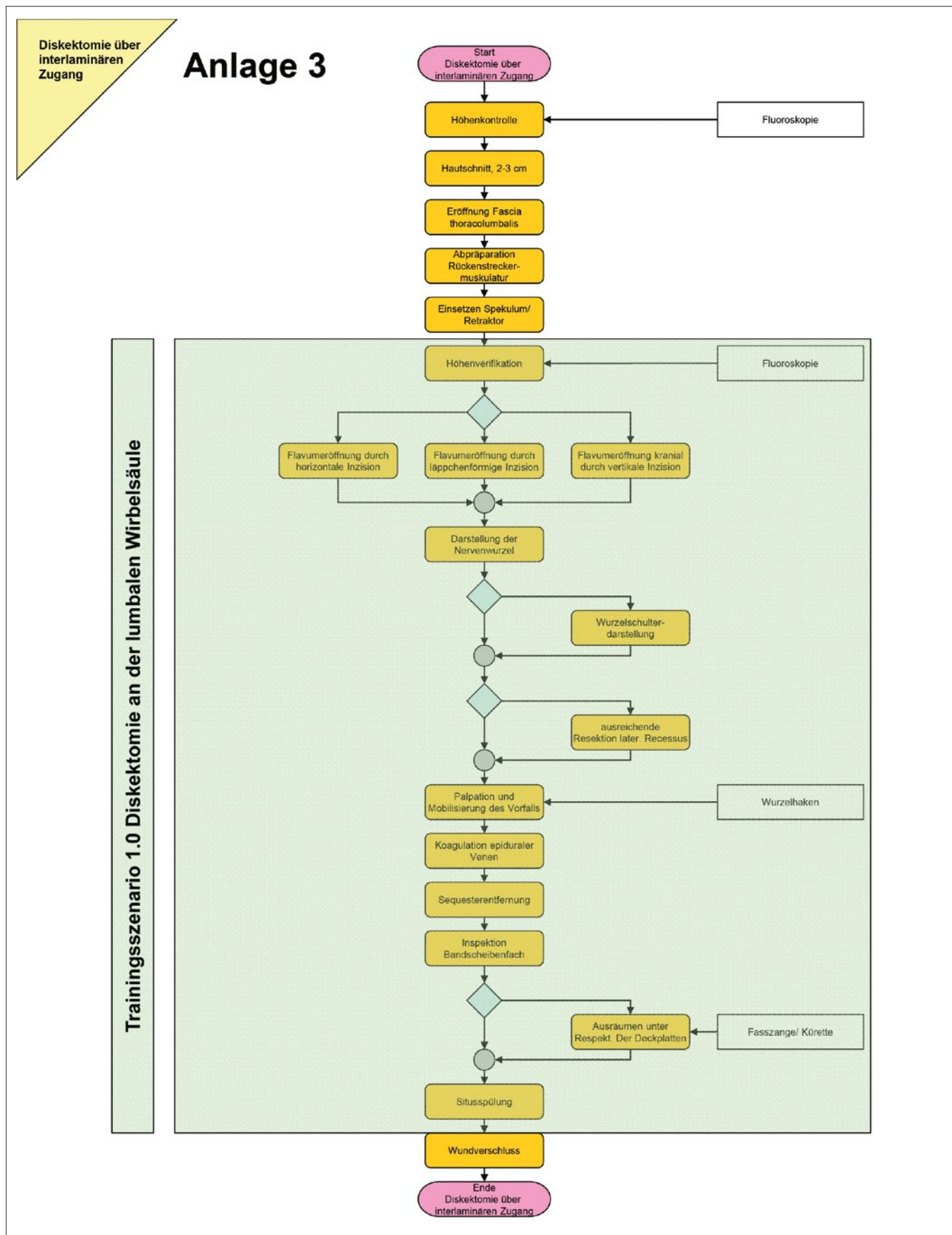


Abbildung 1: Operationsschritte des simulationsbasierten Trainingsszenarios „Perioperatives Management einer lumbalen Sequestrektomie bzw. Diskektomie eines lumbalen Bandscheibenvorfalles“

wurden zunächst Gussformen gedruckt, aus denen die anatomischen Strukturen modelliert wurden. RealSpine enthält alle anatomischen Strukturen, die für Operationen im Bereich der Lendenwirbelsäule relevant sind: Ligamentum flavum, Lendenwirbel L4 und L5, hinteres Längsband, Bandscheibenvorfall bestehend aus Anulus fibrosus und prolabiertem Nucleus pulposus, epidurales Fett, Dura mit Spinalnerven und Liquor. Zusätzlich wurde ein 3-Punkt-Blutungssystem für diffuse Blutung im oberen Teil des Simulators, epidurale Blutung und ossäre Blutung integriert. Das Blutungssystem fördert Kunstblut, um den Realitätsgrad des Simulationssystems zu erhöhen. Das Simulationssystem wurde von erfahrenen Wirbelsäulenchirurgen nach optischen und haptischen Gesichtspunkten auf den chirurgischen Realitätsgrad positiv validiert [8].

Prä- und Posttest

Ebenso wurde auf der Basis der KTA ein Prä- und Post-Testsystem für die Trainingsteilnehmer entwickelt, mit denen ein Unterschied in den selbsteingeschätzten operativen Fähigkeiten vor und nach Absolvieren des Operationstrainings am hier vorgestellten Simulationssystem gemessen werden konnte. Die Prä- und Posttests beziehen sich auf die in Abbildung 1 gezeigten Operationsschritte einer Sequestrektomie/Diskektomie. Jeder einzelne Operationsschritt sollte von den Kursteilnehmern separat bewertet werden. Dabei wurden die Antworten

mittels einer Likert-Skala nach Schulnoten von 1 (sehr gut) bis 5 (mangelhaft) erhoben. Die Frage im Fragebogen lautete jeweils „Bitte bewerten Sie Ihre chirurgische Fähigkeit bezüglich OP-Schritt A, B, C, ... usw.“ (vgl. Abbildung 1).

Die Auswertung der Daten erfolgte in Excel. Ermittelt wurde die prozentuale Verteilung der Teilnehmer entsprechend ihrer Qualifikation (Facharzt, Assistenzarzt) und ihrer Vorkenntnisse bezogen auf die Durchführung einer Diskektomie (nur Theorie, nur Assistenz, wenig praktische Erfahrung, ausreichend praktische Erfahrung > 10 Operationen) sowie die Verbesserung oder Verschlechterung der operativen Fertigkeiten mittels Prä- und Posttest vor und nach Absolvieren des szenariobasierten Simulationstrainings.

Dafür wurde folgende Arbeitshypothese aufgestellt: Kann mit dem entwickelten szenariobasierten Training eine Verbesserung der für die Durchführung einer Diskektomie geforderten operativen Fertigkeiten erreicht werden?

Die Ergebnisse stützen sich dabei auf die subjektive Selbsteinschätzung der Teilnehmer.

Zudem enthielt der Fragebogen Fragen zu Aspekten wie Lernzielerreichung, positiv erlebte Aspekte während des Trainings sowie mögliche Verbesserungen im Gesamtkurskonzept. Diese wurden durch offene Beantwortung erfragt und durch einen direkten Vergleich ausgewertet. Die Antworten wurden zunächst systematisiert und kategorisiert. Für die abschließende Auswertung wurden die Kategorien nach der Häufigkeit, nach der sie genannt wurden, sortiert.

■ Ergebnisse

An den bisher durchgeführten Trainings nahmen insgesamt 25 Assistenzärzte und 23 Fachärzte für Orthopädie und Neurochirurgie teil (Abbildung 3). 9 Assistenzärzte hatten bereits bei einer lumbalen Sequestrektomie oder Diskektomie assistiert, 5 Assistenzärzte verfügten ausschließlich über theoretische Kenntnisse beider Eingriffe und 10 Assistenzärzte über wenig praktische Erfahrungen (< 10 Operationen) und 1 Assistenzarzt hatte eine lumbale Sequestrektomie oder Diskektomie bereits selbst durchgeführt (> 10 Operationen). 3 Fachärzte hatten bereits bei einer lumbalen Sequestrektomie oder Diskektomie assistiert, 6 verfügten ausschließlich über theoretische Kenntnisse beider Eingriffe, 10 verfügten über wenig praktische Erfahrungen (< 10 Operationen) und 4 hatten eine lumbale Sequestrektomie oder Diskektomie bereits selbst durchgeführt (> 10 Operationen) (Abbildung 4).

Die statistische Analyse mit Excel hat gezeigt, dass sich die Fachärzte nach eigener Einschätzung durch die Teilnahme am szenariobasierten Training um 0,8 Punkte auf der Likert-Skala und die Assistenzärzte um 1,0 Punkte verbessern konnten (Abbildung 3). Ebenso wurde festgestellt, dass je geringer die Vorkenntnisse der Teilnehmer waren, desto größer war der Lerneffekt in den einzelnen Operationsschritten: Teilnehmer mit lediglich theoretischer Erfahrung erzielten nach eigener Einschätzung eine durchschnittliche Verbesserung von 1,4 Punkten, Teilnehmer, die bisher in einer solchen Operation



Abbildung 2: Chirurgisches Simulationssystem RealSpine für die Lendenwirbelsäule

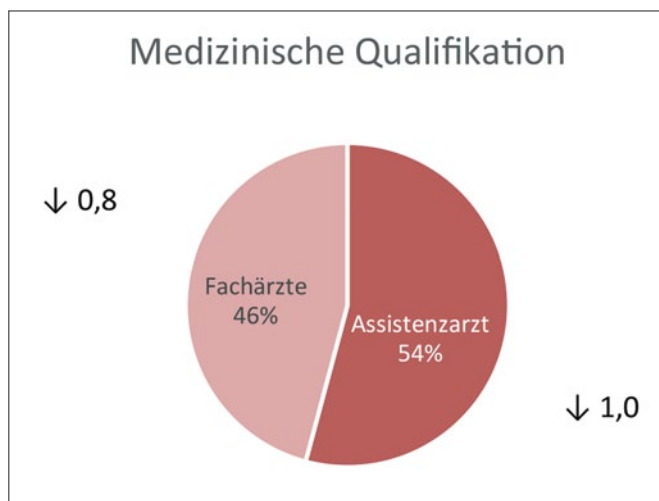


Abbildung 3: Differenz Likert-Skala in Prä- und Posttest entsprechend der medizinischen Qualifikation der Trainingsteilnehmer. Eine Senkung des Wertes entspricht einer Verbesserung, da es sich um Schulnoten im deutschen Schulnotensystem handelt.

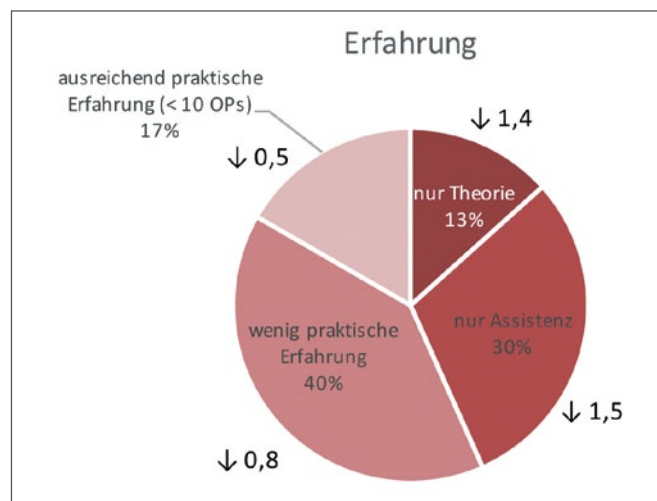


Abbildung 4: Differenz Likert-Skala in Prä- und Posttest entsprechend des Erfahrungsstandes der Teilnehmer bei der Durchführung einer Diskektomie. Eine Senkung des Wertes entspricht einer Verbesserung, da es sich um Schulnoten im deutschen Schulnotensystem handelt.

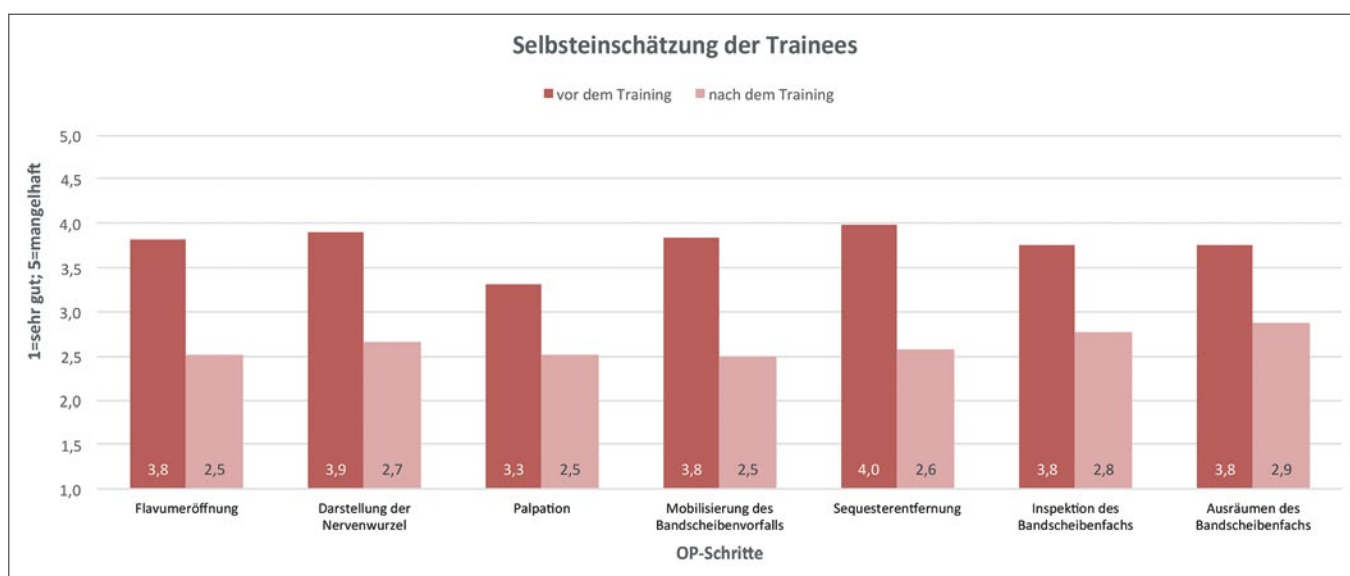


Abbildung 5: Selbsteinschätzung der Teilnehmer in allen durchgeführten Operationsschritten (nach deutschem Schulnotensystem: 1 [sehr gut] bis 5 [mangelhaft])

nur assistiert hatten, eine durchschnittliche Verbesserung von 1,5 Punkten auf der Likert-Skala (Abbildung 4). Trainingsteilnehmer mit geringer praktischer Erfahrung konnten sich durchschnittlich um 0,8 Punkte verbessern und Teilnehmer, die bereits mehr als 10 Operationen selbstständig durchgeführt hatten und somit über ausreichend praktische Erfahrung verfügten, verbesserten sich durchschnittlich um 0,5 Punkte.

Alle Trainingsteilnehmer konnten sich durch das Training in allen sieben Operationsschritten wesentlich verbessern (Abbildung 5). Insgesamt, für die Durchführung der gesamten Operation, erzielten die Trainingsteilnehmer laut Selbsteinschätzung eine durchschnittliche Verbesserung ihrer operativen Fertigkeiten in Höhe von 1,14 Punkten auf der Likert-Skala entsprechend des Prä-Post-Vergleichs (Abbildung 6).

Die Analyse der offenen Fragen im Fragebogen hat ergeben, dass alle Teilnehmer ihre selbst gesetzten Lernziele erreichen

konnten. Diese umfassten u.a. das Erfassen der Grundprinzipien und des Gesamtablaufs einer Sequestrektomie, den richtigen Umgang mit Komplikationen wie z. B. diffuse Blutungen oder Duraleck, sicherer Umgang mit dem OP-Mikroskop und das erstmalige alleinige Operieren einer Sequestrektomie ohne Risiko für den Patienten. Mit der Durchführung und dem Ablauf des szenariobasierten Trainings zeigten sich alle Teilnehmer sehr zufrieden, einzig der Wunsch nach weiteren Krankheitsfällen (Stenosis) und einer sich an das Training anschließenden Videoanalyse wurden geäußert. Als sehr positiv empfunden wurde das gesamte perioperative Management mit Anamnese, Untersuchung und Bildgebung sowie das Debriefing, die realistische OP-Situsdarstellung im Simulationssystem und das realitätsnahe OP-Setting, das den Eingriff begleitende Feedback durch den Trainer und der enge Kontakt zum Trainer, der eine optimale Betreuung der Trainees ermöglicht hat. Auch das Operieren ohne Zeitdruck und Risiko für den Patienten wurden hervorgehoben.



Abbildung 6: Selbsteinschätzung der Teilnehmer in den einzelnen Operationsschritten (nach deutschem Schulnotensystem: 1 [sehr gut] bis 5 [mangelhaft])

■ Diskussion

Die Durchführung einer Kognitiven Taskanalyse (KTA) hat den Bedarf für ein strukturiertes, systematisches und ganzheitliches Trainingskonzept in der Wirbelsäulenchirurgie auf der Basis von Simulationssystemen bestätigt. Dieser Bedarf wurde auch in anderen Publikationen als wissenschaftliche Priorität eingestuft [13]. Durch die Einbeziehung der zukünftigen Nutzer in den gesamten Entwicklungsprozess konnten in einem iterativen Prozess fortlaufend Anpassungen sowohl bei der Entwicklung des Simulationssystems als auch bei der Erstellung des didaktischen Konzepts durchgeführt werden.

Die szenariobasierte Methode wurde letztendlich gewählt, um authentische Lernsituationen zu schaffen, in denen Lernende in einem realitätsnahen Umfeld selbständig komplexe Lösungen erarbeiten. Szenarien werden vorrangig in Gebieten eingesetzt, in denen höchste Entscheidungssicherheit beim Umgang mit kritischen Ereignissen gefordert wird [14]. Besonders in der Medizin muss eine Vielzahl von theoretischen Sachverhalten mit der Aneignung von praktischen Fähigkeiten verbunden werden. Die entwickelten Szenarien können verschiedene Detaillierungsgrade aufweisen, von groben Fallbeschreibungen zur eigenständigen Problemlösung bis hin zur konkreten Anweisung einer Standardintervention, je nachdem, welche didaktischen Bestrebungen im Vordergrund stehen. Auch das Erhalten eines qualifizierten Feedbacks zu den operativen Leistungen ist, wie in der Studie gezeigt, für ein effektives Training von entscheidender Bedeutung. In zukünftigen Studien und Simulatorgenerationen soll außerdem noch der Druck auf die Dura durch ein ultraschallbasiertes Sensorsystem gemessen werden. Mit solchen Sensorsystemen sowie speziell geschulten Instruktoren sollen Lernumgebungen geschaffen werden, in denen die trainierenden Teilnehmer qualifiziertes Feedback von erfahrenen Chirurgen erhalten.

Aufbauend auf dem in der KTA entwickelten Anforderungsprofil wurden das Trainingskonzept und das zugehörige chirurgische Simulationssystem für Operationen an der Lendenwirbelsäule und das Programm für den eintägigen Workshop erarbeitet. Auf der Basis realer Krankheitsfälle wurde das Konzept ganzheitlich entwickelt, in das alle zu trainierenden Ärzte in ein simuliertes Szenario eingebunden werden. Der

realistische, aus dem Alltag bekannte, Patientenfall basierend auf einer Patientenakte und MRT-Bildern führt zu einer persönlichen Identifikation mit dem Trainingsszenario. Die Validierung des Simulationssystems mittels Augenscheinvalidität durch chirurgische Experten hatte bereits zuvor ergeben, dass die Optik und Haptik der im System dargestellten anatomischen Strukturen über einen hohen Realitätsgrad verfügen (siehe Adermann et al., [8]).

In der in dieser vorliegenden Arbeit nun vorgestellten Studie wurde zusätzlich der persönliche Nutzen für die Weiterbildung gezeigt. Diese Auswertung der Prä- und Posttests hat gezeigt, dass ein innovatives Training der Wirbelsäulenchirurgie eine Verbesserung in der Selbsteinschätzung der Teilnehmer hinsichtlich ihrer operativen Fähigkeiten in allen durchgeführten Operationsschritten hervorruft.

Das entwickelte szenariobasierte Training orientiert sich am Konzept des kompetenzbasierten Lernens, welches in der Erwachsenenpädagogik bekannt ist. Unter Kompetenz werden „bei Individuen verfügbare oder von ihnen erlernbare kognitive Fähigkeiten und Fertigkeiten, bestimmte Probleme zu lösen, sowie die damit verbundenen motivationalen, volitionalen und sozialen Bereitschaften und Fähigkeiten, die Problemlösungen in variablen Situationen erfolgreich und verantwortungsvoll nutzen zu können“ [15] verstanden. Das kompetenzbasierte Lernen versteht den Lernenden als Zentrum des gesamten Lernprozesses. Es werden Kernkompetenzen festgelegt, die der Lernende im Laufe seiner Weiterbildung erwerben muss. Der gesamte Lehr-Lern-Prozess orientiert sich somit am Kompetenzprofil, das man von einem gut ausgebildeten, selbständig handeln könnenden Arzt erwartet. Der Kompetenzerwerb kann als komplexes Gebilde verstanden werden, das sich aus Wissen, Fertigkeiten und Haltungen zusammensetzt. Der Fokus des kompetenzbasierten Lernens liegt auf der direkten Anwendung des erworbenen Wissens im klinischen Alltag.

Angesichts der in der hier vorliegenden Studie ermittelten positiven Lerneffekte kommt dieser Art von innovativem Chirurgietraining eine große Bedeutung zu. Ergänzt mit den fallspezifischen Bilddaten und der Patientenakte eignen sich realitätsnahe chirurgische Simulatoren somit nicht nur zur Vermittlung von chirurgischen Fertigkeiten, sondern es können im Rahmen von

Szenarien weitere Kompetenzen wie anatomische Orientierung, Anamnese, Indikationsstellung und Arzt-Patienten-Kommunikation vermittelt werden. Kognitive, handwerkliche und prozessorientierte Fertigkeiten werden so insgesamt und gemeinsam trainiert und nicht mehr aufgesplittet. Dennoch ist es aufgrund der geringen Probandenzahl zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich, eine langfristige Aussage zum Einfluss eines solchen Trainings auf die operativen Fähigkeiten zu treffen.

Weitere objektive Assessmentmethoden, auch durch den Trainer/Experten, zu einer weiteren Validierung des Simulations- und Trainingskonzepts sind für zukünftige Studien geplant. Obwohl der direkte Einfluss der Simulation auf die Patientensicherheit bisher in keiner Studie bewiesen werden konnte, ist ihre Bedeutung als Methode zur Verbesserung der Lernergebnisse unumstritten [16].

Prof. Dr. sc. hum. Werner Korb



Ab 1995 Studium der Technischen Mathematik/Computerwissenschaften an der TU Wien, Promotion in Medizinischer Informatik/Medizinischer Physik an der Universität Heidelberg 2005. Seit 2010 wissenschaftlicher Direktor der Forschergruppe „Innovative Surgical Training Technologies (ISTT)“ an der Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur (HTWK) Leipzig. Seit mehr als 15 Jahren tätig im Forschungsbereich Medizintechnik mit Fokus Chirurgie und insbesondere der Ergonomie, Simulation und Training. Derzeit Stiftungsprofessor für „Simulation und Ergonomie in der operativen Medizin“ an der Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur (HTWK) Leipzig und Geschäftsführer der RSTT Real Surgical Training Technologies GmbH. Seit 2014 Mitglied der Forschungsgruppe ReSSL (Research Group for Surgical Simulators Linz) an der FH Oberösterreich/Campus Linz.

Relevanz für die Praxis

Mit realitätsnahen Trainingsumgebungen (hier beispielhaft für die Wirbelsäulenchirurgie gezeigt) kann die chirurgische Fort- und Weiterbildung ergänzt werden. Kurse und Workshops, die bisher in speziellen Einrichtungen (Humanpräparate, Tiermodelle etc.) stattfinden mussten, können so direkt im Krankenhaus (in der Praxis) durchgeführt werden. Eine Leistungsbewertung bzw. Messung des Lernerfolgs wurde hier mit einer Selbstauskunft durchgeführt. Zukünftig werden solche Kriterien, auch im Praxisbetrieb, weiterentwickelt werden müssen.

Interessenkonflikt

Keiner.

Eszter Fenyőházi



Ab 2001 Studium Deutsch als Fremdsprache, Betriebswirtschaftslehre und Anglistik an der Universität Leipzig, seit 2012 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Forschergruppe „Innovative Surgical Training Technologies (ISTT)“ an der Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur (HTWK) Leipzig, Mitarbeit in zahlreichen Projekten mit Fokus Chirurgie, ärztliche Aus- und Weiterbildung und Training an der Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur (HTWK) Leipzig.

Literatur:

- Lossing A, Hatswell EM, Gilas T et al. A technical-skills course for 1st year residents in general surgery: a descriptive study. *Can J Surg* 1992; 35: 536–40.
- Krüger M, Seifert J. Chirurgische Weiterbildung in Deutschland. *Passion Chirurgie* 2016; 6 (03): Artikel 02_01.
- Schröder W et al. Akquise von chirurgischem Nachwuchs – was ist zu tun. *BDC Online* 01.03.2009; Berufsverband der Chirurgen.
- Gaba DM. The future vision of simulation in health care. *Qual Safe Health Care* 2004; 13 (Suppl 1): pp. i2–i10.
- Satava RM. Historical review of surgical simulation - A personal perspective. *World J Surg* 2008; 32: 141–8.
- Gallagher AG, O'Sullivan GC. *Fundamentals of Surgical Simulation*. 1st ed. Springer, London, 2012.
- Aziz MA, McKenzie JC, Wilson JS, Crowie RJ, Sylvanus AA, Dunn BK. The Human Cadaver in the Age of Biomedical Informatics. *Anatom Rec* 2002; 269: 20–32.
- Adermann J, Geißler N, Bernal LEV, Kotzsch S, Korb W. Development and validation of an artificial wetlab training system for the lumbar discectomy. *Eur Spine J* 2014; 23: 1978–83.
- Korb W. Ergonomie und Anwendertraining für den digitalen Operationssaal. *Der digitale Operationssaal* 2012.
- Militello LG, Hutton RJ. Applied cognitive task analysis (ACTA): a practitioner's toolkit for understanding cognitive task demands. *Ergonomics* 1998; 41: 1618–41.
- Geißler N, Kotzsch S, Andrack B, Korb W. Development and evaluation of a scenario based simulation training in surgery. *2nd Surgicon, Second World Congress on Surgical Training 2013, Surgicon Foundation*, 213–4.
- Geißler N, Kotzsch S, Hoffmeier A, Korb W. Verbesserung der Facharztausbildung durch die Cognitive Task Analysis. *Gesellschaft für Arbeitswissenschaft e.V. (Hg.): Mensch, Technik, Organisation – Vernetzung im Produktentstehungs- und -herstellungsprozess. Bericht zum 57. Kongress der Gesellschaft für Arbeitswissenschaft vom 23.-25. März 2011. GfA-Press, Dortmund, 2011; 779–82.*
- Stefanidis, Dimitrios et al. Research priorities in surgical simulation for the 21st century. *Am J Surg* 2012; 203: 49–53.
- Rall M. Simulation in der notärztlichen Weiterbildung – Was bringt's und für wen? *Notfall + Rettungsmedizin* 2012; 15: 198–206.
- Weinert FE. Vergleichende Leistungsmessung in Schulen – eine umstrittene Selbstverständlichkeit. In: Weinert FE. *Leistungsmessung in Schulen*. Beltz Verlag, Weinheim-Basel, 2001; 17–31.
- Aggarwal R, Mytton OT, Derbrew M, et al. Training and simulation for patient safety. *Qual Safety Health Care* 2010; 19: i34–i43.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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:** 05/2018

CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

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

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her⁷

Empfehlung als Mittel der ersten Wahl

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

Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung

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



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 05.2014

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

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

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

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

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

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

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

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

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



www.sanova.at

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



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

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

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

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

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

circadin®
Retardierte Melatonin

Die Bedeutung des Wahns für die Risikoeinschätzung delinquenten Verhaltens schizophrener Patienten

T. Stompe

Kurzfassung: Schizophrenie ist mit einem moderaten, aber stabil erhöhten Risiko für gewalttätiges Verhalten verbunden. Ein grundsätzlicher Zusammenhang zwischen Wahn und Delinquenz ist seit langem bekannt, die Aussagekraft der meisten Untersuchungen ist jedoch aufgrund methodischer Probleme beschränkt. Die hier vorgestellten Daten zeigen demgegenüber ein differenzierteres Bild. Ein systematisierter Verfolgungswahn mit hoher Wahndynamik (schwere Gewalt: $3,3 \pm 1,8$, leichte Gewalt: $2,0 \pm 1,3$, keine Gewaltanamnese: $2,7 \pm 1,6$), in dem sich der Betroffene als vital bedroht erlebt (schwere Gewalt: 70,7 %, leichte Gewalt: 16,7 %, keine Gewaltanamnese: 46,1 %), führt statistisch signifikant häufiger als andere Wahnphänomene zu schweren Gewaltdelikten. Im Vergleich dazu hat Wahn als Tatmotiv bei leichteren Delikten eine wesentlich geringere

Bedeutung, hier ist der Einfluss sozialer Faktoren deutlicher. Darüber hinaus geht aus der vorliegenden Untersuchung hervor, dass bezüglich der Wahnphänomene ein breiter Überlappungsbereich zwischen delinquenten und nicht-delinquenten Schizophreniekranken existiert.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Wahn, Delinquenz

Abstract: Schizophrenia and Violence – The Impact of Delusions on Risk Assessment.

Schizophrenia is associated with a moderately and stable increased risk of violent behavior. In general, an association between delusions and violence has been repeatedly reported, however, the significance of most of the previous studies is limited due to methodological

problems. Our data show a more differentiated picture. In comparison with all other delusional themes, systematized persecutory delusions with a high level of delusional drive (severe violence: $3,3 \pm 1,8$, low violence: $2,0 \pm 1,3$, no violence: $2,7 \pm 1,6$) and a feeling of vital threat (severe violence: 70,7 %, low violence: 16,7 %, no violence 46,1 %) are associated with serious violent offences. With less serious offences, delusions play only a minor role. In these cases, social factors are of major importance. In general, with regard to delusional symptomatology a substantial overlap between violent and non-violent patients does exist. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (3): 104–10.**

Keywords: Schizophrenia, delusions, violence, risk assessment

■ Einleitung

Seit den 1970er Jahren fanden Studien regelmäßig einen moderaten, stabilen Zusammenhang zwischen Schizophrenie und schwerer Gewaltdelinquenz [1–10]. Unklarheit besteht allerdings über Art und Gewichtung der Faktoren, die zu diesen gewalttätigen Verhaltensweisen führen. Durchgesetzt hat sich die Überzeugung, dass es sich hierbei um ein komplexes, multifaktorielles Geschehen handelt (Abbildung 1). Über den Einfluss der sozialen Rahmenbedingungen ist einiges bekannt. Hier unterscheiden sich delinquente Straftäter mit Schizophrenie nicht wesentlich von gesunden Rechtsbrechern, allerdings deutlich von nicht-gewalttätigen Schizophrenen. Bei gesunden wie auch bei psychisch kranken Personen fördern ungünstige soziale Verhältnisse die Neigung zur Delinquenz [11]. Gut untersucht ist auch der Einfluss der Komorbidität: Schizophreniekranken mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch haben ein erhöhtes Delinquenzrisiko [12–17]. Auch Kranke mit komorbiden antisozialen und psychopathischen Persönlichkeitsstörungen zeigen eine erhöhte Gewaltbereitschaft [18, 19].

Der Zusammenhang zwischen produktiver Symptomatik und Delinquenz ist seit langem bekannt [1, 20–26], wenig Literatur existiert hingegen darüber, in welcher Weise diese produktiven Symptome mit der Delinquenz schizophrener Patienten assoziiert sind. Dies verwundert vor allem deshalb, da die Rechtssysteme in allen westlichen Staaten gerade die psychotische Symptomatik als Exkulpierungsgrund privilegieren. Einigkeit besteht darin, dass ein schizophrener Wahn häufig handlungsrelevant wird, die inhaltlichen Zusammenhänge sind allerdings noch wenig erforscht [20–23].

■ Wahnthematik und Delinquenz

Auch Cheung et al. [24] merkten an, dass bis dato wenig über den Zusammenhang zwischen phänomenologischem Gehalt des Wahns und gewalttätigem Verhalten geforscht wurde. In den letzten 12 Jahren hat sich daran nichts Substantielles geändert. Es gibt Hinweise dafür, dass Verfolgungs- und Eifersuchtswahn sowie wahnhaftes Personenverknüpfungen die Gewalttätigkeit schizophrener Patienten fördern dürften [27]. Böker und Häfner [1] fanden einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Systematisierung und der Wahrscheinlichkeit, eine Gewalttat zu begehen.

Cheung et al. [24] berichteten, dass gewalttätige schizophrene Patienten im Vorfeld der Tat signifikant häufiger unter Verfolgungsideen litten, nicht-gewalttätige hingegen häufiger über Größenideen berichteten. Straznickas et al. [28] bemerkten, dass 29 % der Attacken von schizophrenen Patienten gegen Ehepartner durch Verfolgungswahn motiviert waren. D’Orban und O’Connor [29] fanden in einer Untersuchung an Frauen, die einen Elternteil getötet hatten, einen kausalen Zusammenhang zwischen Verfolgungswahn, hypochondrischem Wahn und der Tat. Junginger et al. [30] beschrieben einen eher unspezifischen, mäßig starken Einfluss von Wahnthemen auf aggressive Verhaltensweisen.

■ „Threat-Control-Override“-Symptome (TCO) und Delinquenz

Bereits vor 22 Jahren isolierten Link und Stueve [31] aus der gesamten Bandbreite der psychotischen Symptomatik einige Symptome, die signifikant häufiger mit gewalttätigem Verhalten verbunden waren als andere. Diese Symptome wurden als „Threat-Control-Override-Symptoms“ (TCO) bezeichnet. In den darauffolgenden Jahren konnten diese Ergebnisse bestätigt werden [12, 32, 33] und fanden in die Literatur über Risk-Assessment Eingang [34, 35]. Allerdings wurden schon

Eingelangt am 06.11.2016, angenommen nach Review am 27.06.2017, Pre-Publishing Online am 11.07.2018

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

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Thomas Stompe, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Abteilung für Sozialpsychiatrie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: thomas.stompe@meduniwien.ac.at

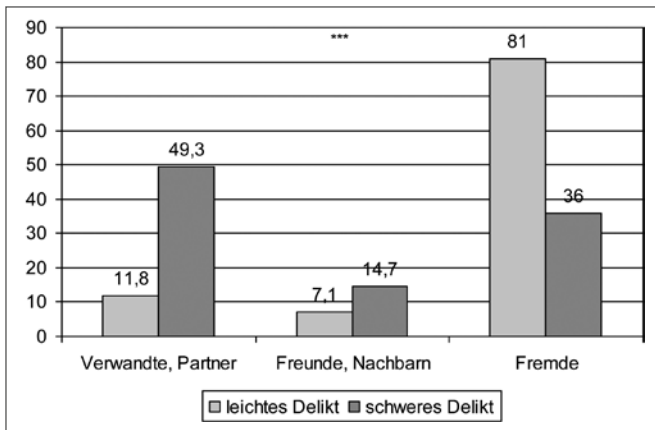


Abbildung 1: Tatopfer von Männern mit einer schizophrenen Erkrankung mit einem leichten Delikt (N = 42) und einem schweren Delikt (N = 75) in %

Quadrat und Fisher's exakter Test; *** $p < .001$

bald methodische Zweifel laut. Mullen [36] etwa merkte an, dass die oben genannten Autoren eine durchaus nennenswerte Zahl von schizophrenietypischen Symptomen bei nicht-psychotischen Patienten gefunden hatten und bezweifelte die Gültigkeit der Ergebnisse.

Neuere empirische Untersuchungen legten ebenfalls eine differenziertere Sichtweise des Einflusses der TCO-Symptome auf aggressive und illegale Verhaltensweisen schizophrener Patienten nahe. In der prospektiven „MacArthur Violence Risk Assessment Study“ konnten die Autoren keinen Zusammenhang zwischen TCO-Symptomen und Gewalttätigkeit erkennen [37]. Auch in der von uns durchgeführten Untersuchung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen nicht-delinquenten und delinquenten Straftätern mit Schizophrenie. Allerdings war „Threat“ ein signifikanter Prädiktor für schwere Delikte [38]. Eine weitere Differenzierung fand das TCO-Konzept, als auch weibliche Personen mit Schizophrenie untersucht wurden. Taesdale et al. [39] stellten fest, dass TCO-Symptome nur bei Männern, nicht jedoch bei Frauen einen gewissen Vorhersagewert haben.

In der hier vorgestellten Auswertung einer großen Studie über Schizophrenie und Delinquenz bei Männern soll die Bedeutung des Wahns in seinen unterschiedlichen Facetten für die Risikoeinschätzung erfasst werden. Dazu wurden

- die Prävalenz der Wahnthemen,
- der Grad der Systematisierung und der Wahndynamik sowie
- die Personengruppen, von denen sich die Betroffenen verfolgt fühlten, erfasst. Erhoben wurde die Symptomatik von delinquenten und nicht-delinquenten Patienten mit Schizophrenie.

■ Methode

Sample

Die hier vorgestellten Daten stammen aus einer Studie, die zwischen 2004 und 2014 an der Justizanstalt Göllersdorf und der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien durchgeführt wurde. Die Justizanstalt Göllersdorf ist mit mittlerweile 148 Betten die größte Maßnahmenvollzugsanstalt für zurechnungs-/schuldunfähige

Rechtsbrecher in Österreich, die nach § 21 Abs. 1 StGB eingewiesen wurden. Etwa $\frac{1}{4}$ der Insassen leiden unter Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Untersucht wurden 102 nicht-delinquente und 107 delinquente männliche Patienten mit Schizophrenie (DSM-IV).

Frauen waren in der Studie nicht eingeschlossen, da in der Justizanstalt Göllersdorf ausschließlich Männer behandelt werden und im übrigen der Maßnahmen-, wie auch der Normalvollzug eine „Domäne“ der Männer ist. Da alle zurechnungsunfähigen Patienten zum Zeitpunkt der Tat Wahnphänomene und andere psychotische Symptome gezeigt hatten, wurden als Vergleichsgruppe ausschließlich jene nicht-delinquenten Patienten herangezogen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme an der Universitätsklinik ebenfalls unter einem Wahn und/oder anderen psychotischen Symptomen litten.

Untersuchungsinstrumente

Die Diagnose erfolgte durch das SCID-1, die Wahnthemen wurden durch den ursprünglich für kulturvergleichende Untersuchungen entwickelten Fragebogen für psychotische Symptome (FPS) kategorial erfasst [38, 40], „Threat“ als ein ausschließlich in der forensischen Psychiatrie verwendeter Terminus wurde in den Fragebogen eingefügt. Unter „Threat“ versteht man einen systematisierten Verfolgungs- oder Vergiftungswahn mit einer massiven Todesdrohung durch konkrete Personen oder Personengruppen.

Der Grad der Systematisierung und die Wahndynamik wurden in Anlehnung an das AMDP-System dimensional bewertet [41]. Die Überprüfung der Interraterreliabilität der Untersuchungsinstrumente erfolgte mit erfahrenen Fachärzten an der Justizanstalt Göllersdorf, sie ergab durchwegs zufriedenstellende bis sehr gute Werte (Cronbach's Alpha: .82–.91). Die Validierung des FPS erfolgte durch den Vergleich mit den Ergebnissen von Tiefenexplorationen durch erfahrene Kollegen sowie durch den Vergleich mit den vorliegenden Krankengeschichten, Akten und Gutachten.

Die demographischen, sozialen, biographischen und kriminologischen Daten wurden von den Patienten und ihren Angehörigen erfragt, zusätzlich wurden sämtliche vorhandene Unterlagen (Krankengeschichten, Strafakten, Gutachten) ausgewertet.

Die Kategorisierung des Schweregrads der Gewalt, die ihren Ausdruck im Einweisungsdelikt fand, erfolgte nach Taylor [20]. Unter der Kategorie „leichte Delikte“ wurden Straftaten wie gefährliche Drohung, Nötigung, Widerstand gegen die Staatsgewalt, Sexualdelikte ohne schwere Körperverletzung, Brandstiftung ohne Personenschaden, Raub und Körperverletzung verstanden, unter der Kategorie „schwere Delikte“ wurden schwere Körperverletzung mit und ohne Todesfolge, Mordversuch und Mord zusammengefasst.

Untersuchungsgang

Alle Patienten wurden vom Autor persönlich an der Justizanstalt Göllersdorf und der sozialpsychiatrischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Wien untersucht. Nach einer schriftlichen und mündlichen Aufklärung unterzeichneten die Patienten eine Einverständniserklärung. Die Untersuchungs-

dauer betrug in Durchschnitt 1,5 Stunden. Nach der Fragebogenerhebung erfolgte eine Woche später eine ausführliche offene Exploration. Wenn sich hierbei Unterschiede zum ersten Untersuchungsgang ergaben, wurde der Patient nochmals genau exploriert.

Datenanalyse

Da sich aus einer früheren Auswertung der Daten gezeigt hatte, dass sich schizophrene Straftäter mit leichten von denen mit schweren Delikten häufig stärker unterscheiden als die beiden Gruppen von den nicht-delinquenten Patienten, erfolgte in der hier vorgestellten Datenanalyse ein paarweiser Vergleich von nicht-delinquenten Schizophreniekranken (Gruppe A), schizophrenen Straftätern mit leichten (Gruppe B) und schweren Delikten (Gruppe C).

Die statistische Analyse der Daten erfolgte durch das SPSS Version 24. Im ersten Schritt wurden die drei Gruppen durch univariate Verfahren (Chi-Quadrat Test, t-Test) paarweise verglichen. Im zweiten Schritt wurde mit einer Diskriminanzanalyse die Trennschärfe der für diese Untersuchung ausgewählten Phänomene für die drei Gruppen berechnet.

■ Ergebnisse

Tabelle 1 ist zu entnehmen, dass sich die 3 Gruppen bezüglich Alter, Alter bei Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer nicht unterscheiden. Bei Patienten mit leichten Delikten finden sich deutlich häufiger der desorganisierte und der residuale Typus als bei den nicht delinquenten Patienten und bei den Straftätern mit schweren Delikten. Im Gegensatz dazu kommt der katatone Typus deutlich häufiger bei der Gruppe mit den schweren Delikten vor als bei den beiden anderen Gruppen. In allen 3 Gruppen ist der paranoide Typus am häufigsten vertreten, statistisch signifikante Verteilungsunterschiede finden sich hier jedoch nicht. Substanzmissbrauch bzw. Abhängigkeit kommt häufiger in der Anamnese von Patienten mit leichten

Delikten vor als bei den beiden anderen Gruppen. Hier sticht vor allem der multiple Missbrauch verschiedenster Substanzen heraus. Die Gruppe der Patienten mit den leichten Delikten unterscheidet sich von den anderen auch in sozialer Hinsicht, eine Herkunft aus unterprivilegierten sozialen Schichten findet sich bei mehr als ¾ der Fälle.

Bezüglich der Häufigkeit der einzelnen Wahnthemen finden sich relativ wenige statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 2). Auffällig ist, dass die Gruppe der nicht delinquenten Kranken bei der Prävalenz des Verfolgungswahns eine Zwischenstellung zwischen den beiden delinquenten Gruppen einnimmt. Die Patientengruppe mit den schweren Delikten litt in 90 % der Fälle zum Zeitpunkt des Delikts an wahnhaften Verfolgungsideen. Noch deutlicher lässt sich die Bedeutung der Verfolgungsgänge beleuchten, wenn man mit „Threat“ eine Untergruppe von Verfolgungsideen isoliert, bei denen sich die Betroffenen vital bedroht erleben. Die Überzeugung, dass konkrete Personen kurz davor stehen, einen Anschlag auf das Leben des Patienten zu begehen, findet sich bei 70,7 % der Straftäter, die ein schweres Delikt begangen hatten, hingegen nur bei 16,7 % mit einem leichten Delikt. Auch hier nimmt die nicht delinquente Gruppe mit 46,1 % eine Zwischenposition ein.

Mit dem Schuldwahn und dem Weltuntergangswahn finden sich zwei Themen, die bei der nicht delinquenten Gruppe statistisch signifikant häufiger vorkommen als bei den beiden delinquenten Gruppen. Der Wahn der Schizophreniekranken mit den schweren Delikten ist deutlich häufiger systematisiert und zeigt eine stärkere Wahndynamik, vor allem im Vergleich mit den Patienten, die leichtere Delikte begangen hatten. Auch hier nimmt die Gruppe der nicht-delinquenten Kranken eine Zwischenstellung ein.

Entgegen vorschneller Annahmen kann nicht davon ausgegangen werden, dass jeder schizophrene Straftäter, der zum Tat-

Tabelle 1: Klinische und demographische Daten von Männern mit einer schizophrenen Erkrankung ohne Delikt (N = 102), einem leichten Delikt (N = 42) und einem schweren Delikt (N = 75)

	A	B	C	A vs. B	A vs. C	B vs. C
Alter	29,3 ± 9,2	29,4 ± 7,8	30,2 ± 8,1	n.s.	n.s.	n.s.
Alter KH-Beginn	22,5 ± 6,5	21,7 ± 6,8	23,1 ± 6,3	n.s.	n.s.	n.s.
KH-Dauer	7,4 ± 6,8	7,3 ± 7,0	7,1 ± 7,1		n.s.	n.s.
<u>Subtypen</u>						
Desorganisiert	5,9 %	11,9 %	1,3 %	*	n.s.	**
Kataton	8,8 %	4,8 %	22,7 %	*	**	*
Paranoid	77,5 %	66,7 %	72,0 %	n.s.	n.s.	n.s.
Residuum	5,9 %	11,9 %	4,0 %	*	n.s.	*
Indifferent	2,0 %	4,8 %	1,3 %	n.s.	n.s.	n.s.
<u>Substanzabusus</u>						
Alkohol	53,8 %	69,5 %	48,0 %	*	n.s.	**
Illegale Drogen	17,6 %	26,2 %	13,3 %	*	n.s.	*
Multipel	17,6 %	16,7 %	18,7 %	n.s.	n.s.	n.s.
	18,6 %	28,6 %	13,3 %	*	n.s.	**
<u>Soziale Schicht[†]</u>						
Oberschicht	–	–	1,3 %	n.s.	n.s.	n.s.
Mittelschicht	58,8 %	22,0 %	46,7 %	**	*	**
Unterschicht	41,2 %	78,0 %	52,0 %	**	*	*

A = kein Delikt, B = leichtes Delikt, C = schweres Delikt; [†] nach Kleining [42]; t-Test; Chi2-Test; * p < .05; ** p < .01; *** p < .001

Tabelle 2: Wahnthemen (in %), Systematisierungsgrad und Wahndynamik (Mittelwert, Standardabweichung) bei Männern mit einer schizophrenen Erkrankung ohne Delikt (N = 102), einem leichten Delikt (N = 42) und einem schweren Delikt (N = 75)

	A	B	C	A vs. B	A vs. C	B vs. C
Verfolgungswahn	84,3 %	71,4 %	90,7 %	n.s.	n.s.	**
Vergiftungswahn	8,8 %	9,5 %	17,3 %	n.s.	n.s.	n.s.
„Threat“	46,1 %	16,7 %	70,7 %	**	*	***
Größenwahn	50,0 %	54,8 %	44,0 %	n.s.	n.s.	n.s.
Schuldwahn	18,6 %	2,4 %	8,0 %	**	*	n.s.
Religiöser Wahn	35,3 %	38,1 %	29,3 %	n.s.	n.s.	n.s.
Hypochondrischer Wahn	11,8 %	21,4 %	14,7 %	n.s.	n.s.	n.s.
Liebeswahn	4,9 %	4,8 %	1,3 %	n.s.	n.s.	n.s.
Eifersuchtwahn	–	4,8 %	4,0 %	n.s.	n.s.	n.s.
Abstammungswahn	6,9 %	2,4 %	5,3 %	n.s.	n.s.	n.s.
Weltuntergangswahn	10,8 %	7,1 %	2,7 %	n.s.	*	n.s.
Systematisierungsgrad	2,8 ± 1,7	1,3 ± 1,1	3,5 ± 2,0	***	n.s.	***
Wahndynamik	2,7 ± 1,6	2,0 ± 1,3	3,3 ± 1,8	n.s.	**	***

A = kein Delikt, B = leichtes Delikt, C = schweres Delikt; Statistik: Wahnthemen: Chi Quadrat und Fisher's exakter Test; Systematisierungsgrad und Wahndynamik (0–4 Punkte): T-Test; * p < .05, ** p < .01, *** p < .001

Tabelle 3: Verfolgergruppen (in %, Mehrfachnennungen sind möglich) und Zahl der Verfolgergruppen (Mittelwert, Standardabweichung) bei Männern mit einer schizophrenen Erkrankung ohne Delikt (N = 102), einem leichten Delikt (N = 42) und einem schweren Delikt (N = 75)

	A	B	C	A vs. B	A vs. C	B vs. C
Kein Verfolgungswahn	15,7 %	28,6 %	9,3 %	n.s.	n.s.	**
Kein konkreter Verfolger	22,6 %	18,3 %	35,4 %	n.s.	*	**
Verwandte, (Ex-) Partner	9,8 %	2,4 %	14,7 %	n.s.	n.s.	*
Freunde, Nachbarn	6,9 %	–	1,3 %	n.s.	n.s.	n.s.
Fremde	39,2 %	47,6 %	36,0 %	n.s.	n.s.	n.s.
Übernatürliche Wesen	11,8 %	4,8 %	13,3 %	n.s.	n.s.	n.s.
Zahl der Verfolgergruppen	1,0 ± 0,6	0,9 ± 0,7	1,3 ± 0,7	n.s.	**	**

A = kein Delikt, B = leichtes Delikt, C = schweres Delikt; Statistik: Verfolgergruppen: Chi Quadrat und Fisher's exakter Test; Zahl der Verfolgergruppen: T-Test; * p < .05, ** p < .01, *** p < .001

zeitpunkt einen Wahn aufwies, diese Tat aufgrund des Wahns begangen hatte. Hier zeigt sich einmal mehr ein deutlicher Unterschied zwischen schizophrenen Straftätern mit leichten und schweren Delikten: Diejenigen, die leichtere Delikte begangen hatten handelten nur in 28,6 % aus wahnhaften Motiven. Hier spielen andere Ursachen wie Konflikte, Substanzmissbrauch, komorbide Persönlichkeitsstörungen und ungünstige soziale Verhältnisse eine deutlich größere Rolle. Ganz anders bei den schizophrenen Straftätern mit schweren Delikten: Hier war in immerhin 80 % der Fälle der Wahn die auslösende Ursache der Tat. Schizophreniekranken, die schwere Delikte begangen hatten, waren etwas häufiger der Überzeugung, von Verwandten oder anderen nahestehenden Personen verfolgt zu werden (Tabelle 3). Auffällig hingegen ist, dass sich Patienten, die schwere Gewalttaten begangen hatten, signifikant häufiger von mehr Verfolgergruppen bedrängt gefühlt hatten als diejenigen, die etwa nur gefährlich gedroht hatten.

Vergleicht man die Häufigkeit der Angaben der Probanden über Gruppen von Personen, von denen sie sich im Vorfeld der Tat verfolgt gefühlt hatten, mit der Häufigkeit, mit der ein Angehöriger einer bestimmten Personengruppe dann tatsächlich Opfer einer Gewalttat geworden ist, finden sich bemerkenswerte Unterschiede. Wie am Beispiel der Familienangehörigen und Partner gut abzulesen ist, ist sowohl bei der Gruppe

mit schweren, als auch bei der mit leichten Delikten die Wahl der Opfer nicht ausschließlich aus dem Verfolgungswahn verstehbar (Tabelle 3 und Abbildung 1). Die Straftätergruppe, die leichte Delikte begangen hatte, fühlte sich in 2,4 % der Fälle durch Verwandte und (Ex-) Partner verfolgt (Tabelle 3), die immerhin in 11,8 % zum Opfer wurden (Abbildung 1). Diese Differenz ist in der Gruppe mit den schweren Delikten noch einmal größer (14,7 % vs. 49,3 %). Der statistische Zusammenhang zwischen wahnhaften Verfolgern und realen Opfern ist bei der Gruppe, die schwere Delikte begangen hatten, deutlich stärker als bei der anderen Gruppe (84,8 % vs. 15,2 %).

Mittels einer Diskriminanzanalyse wollten wir im nächsten Schritt berechnen, wie genau die Wahnsymptome die drei untersuchten Gruppen trennen (Tabelle 4). Es ergeben sich zwei bipolare Diskriminanzfunktionen. Die stärkste positive Korrelation mit der ersten Diskriminanzfunktion zeigen in absteigender Reihenfolge Systematisierungsgrad, Wahndynamik, „Threat“, Zahl der Verfolgergruppen, sowie Verfolgungs- und Vergiftungswahn. Negativ korreliert sind Größenwahn, der religiöse und der hypochondrische Wahn. Bei der zweiten Diskriminanzfunktion sind der Schuld-, der Weltuntergangs- sowie der Liebeswahn positiv korreliert, negativ hingegen der Eifersuchtwahn. Die Funktion 1 trennt die Gruppe der Patienten mit schweren Delikten von den Gruppen, die kein oder nur

ein leichtes Delikt begangen hatten, die Funktion 2 dagegen die nicht-delinquente Gruppe von den beiden delinquenten Gruppen. Mit diesen beiden Diskriminanzfunktionen können bei einer Zufallswahrscheinlichkeit von 33,3 % immerhin 61 % der ursprünglich gruppierten Fälle korrekt klassifiziert werden. Am besten gelingt dies mit 69 % bei den leichten Delikten, gefolgt von 64,9 % bei den schweren Delikten. Die Zuordnung zur Gruppe der nicht delinquenten Patienten war mit 52,5 % am schlechtesten, lag jedoch noch immer deutlich über der Zufallswahrscheinlichkeit von 33,3 %. Wahnphänomene eignen sich daher als Prädiktor vor allem für schwere Gewalttaten, ohne jedoch die gesamte Varianz erklären zu können.

■ Diskussion und Fallbeispiele

Die Analyse unserer Daten ergibt gegenüber bisherigen Untersuchungen ein differenzierteres Bild. Ältere Studien hatten sich vorwiegend mit dem Einfluss von Wahn auf Tötungsdelikte von schizophrenen Patienten auseinandergesetzt. Betrachtet man das gesamte Spektrum an Delikten unter Einschluss auch weniger schwerwiegender Taten wie gefährliche Drohungen oder Widerstand gegen die Staatsgewalt, so zeigt sich, dass gerade bei den leichten Formen von Delinquenz Wahn als

Tatmotiv eine vergleichsweise geringere Rolle spielt. Entscheidend sind bei dieser Gruppe eher die Affektverflachung mit Abbau von Hemmmechanismen beim desorganisierten oder residualen Subtypus sowie komorbider Substanzmissbrauch und ungünstige soziale Herkunftsverhältnisse (Tabelle 1).

Bestimmte Ausformungen des Wahns können hingegen als Prädiktor für schwere Gewalttaten (Tötungsdelikte, schwere Körperverletzung) dienen (Tabelle 2). Als besonders gefährlich ist ein systematisierter Verfolgungswahn mit einer hohen Wahndynamik anzusehen, in dem der Kranke sich als vital bedroht erlebt („Threat“). Sollte er sich darüber hinaus von mehreren Personengruppen bedroht fühlen (Tabelle 3), werden aus seiner Sicht die Räume immer enger, da es niemanden mehr gibt, der Schutz bieten kann. So werden Verzweiflungstaten im Sinne einer wahnhaften Notwehr wahrscheinlicher.

Als Beispiel dafür soll hier der Fall eines 40-jährigen Mannes geschildert werden, der zum Zeitpunkt der Tat bereits seit 13 Jahren unter einer schubhaft-progredienten Form einer paranoiden Schizophrenie litt: Herr S. wuchs in geordneten familiären Verhältnissen auf, absolvierte nach der Matura ein Sprachstudium und arbeitete einige Jahre als Lehrer. Mit 27 Jahren

wurde er erstmals psychotisch, stieg aus dem Schuldienst aus und ging für mehrere Jahre in ein Kloster. Mit 38 Jahren zog er nach Wien und versuchte eine Arbeit zu finden. In den letzten Monaten vor dem Einweisungsdelikt wurde er zunehmend gereizter. Eines Tages wurde er bei der Schnellbahnstation Praterstern von einem pakistanischen Zeitungskolporteur angesprochen, der ihm eine Zeitung verkaufen wollte. Herr S. war starr vor Schreck und flüchtete in seine Wohnung, die er in den nächsten drei Tagen nicht mehr verließ. Er musste immer wieder an diese Begegnung denken. Es fiel ihm auf, dass bereits einige Tage zuvor ausländische Zeitungsverkäufer sich auffällig verhalten hätten. Er war sich sicher, dass dahinter ein Plan stehe und es ein Netzwerk gebe, das ihm nach dem Leben trachten würde. Er wagte sich schließlich aus der Wohnung und ging zur Polizei, um gegen die Zeitungsverkäufer eine Anzeige zu erstatten. Er wurde dort nicht ernst genommen und weggeschickt und suchte in den nächsten Tagen ein Büro der Österreichischen Bundesbahn auf, um dort Hilfe zu finden. Der Beamte, den er angesprochen hatte, reagierte ängstlich und drohte die Polizei zu verständigen. Nun war für Herrn S. endgültig klar, dass Polizei, ÖBB und Zeitungsverkäufer ein vom Ausland gesteuertes Netzwerk bilden, das ihm nach dem Leben trachtet. Herr S. besorgte sich am Schwarzmarkt eine Pistole und verbarrikadierte sich in seiner Wohnung. Nach einigen Tagen gingen ihm die Nahrungsmittel aus und

Tabelle 4: Diskriminanzanalyse von Wahnthemen, Eigenschaften des Wahns und Zahl der Verfolgergruppen bei Männern mit einer schizophrenen Erkrankung ohne Delikt (N = 102), einem leichten Delikt (N = 42) und einem schweren Delikt (N = 75)

Struktur-Matrix	Funktion 1	Funktion 2		
Systematisierungsgrad	,656*	,265		
Wahndynamik	,453*	-,380		
Threat	,445*	,054		
Zahl der Verfolgergruppen	,334*	-,262		
Verfolgungswahn	,251*	,011		
Vergiftungswahn	,172*	-,127		
Größenwahn	-,164*	,083		
Religiöser Wahn	-,131*	,087		
Hypochondrischer Wahn	-,125*	-,088		
Schuldwahn	,049	,512*		
Weltuntergangswahn	-,102	,356*		
Liebeswahn	,024	,337*		
Eifersuchtswahn	-,071	-,298*		
Abstammungswahn	,035	,146*		
Gemeinsame Korrelationen innerhalb der Gruppen zwischen Diskriminanzvariablen und standardisierten kanonischen Diskriminanzfunktionen Variablen sind nach ihrer absoluten Korrelationsgröße innerhalb der Funktion geordnet. *. Größte absolute Korrelation zwischen jeder Variablen und einer Diskriminanzfunktion. Funktionen bei den Gruppen-Zentroiden.				
Schweregrad des Delikts	Funktion 1	Funktion 2		
Kein Delikt	-,064	,612		
Leichtes Delikt	-1,342	-,431		
Schweres Delikt	,579	-,335		
Nicht-standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionen, die bezüglich des Gruppen-Mittelwertes bewertet werden.				
Schweregrad des Delikts	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Gesamt
	Kein	Leicht	Schwer	
Kein Delikt	52,5 %	21,3 %	26,2 %	100,0 %
Leichtes Delikt	17,2 %	69,0 %	13,8 %	100,0 %
Schweres Delikt	20,3 %	14,9 %	64,9 %	100,0 %
61,0 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert, Zufallswahrscheinlichkeit = 33,3 %.				

er nahm seinen ganzen Mut zusammen, um die Wohnung zu verlassen und einkaufen zu gehen. Kurz bevor er wieder sein Haus erreichte, kreuzte ein Zeitungsverkäufer seinen Weg. Dieser hätte ihn so eigenartig angesehen, es sei ihm klar gewesen, dass der Mann ausgewählt worden sei, um ihn zu töten. Herr S. zog seine Waffe und schoss den pakistanischen Zeitungsverkäufer ins Gesicht, der sofort tot war.

Verfolgungswahn ist nicht allein für die Genese schwerer Gewaltdelikte verantwortlich. Auch Größenwahn und hypochondrische Wahnideen können hier durchaus eine Rolle spielen. Beide Wahnthemen finden sich in vergleichbarem Ausmaß in beiden delinquenten Gruppen, aber auch bei den nicht delinquenten Kranken. Ob etwa ein Größenwahn zu einem schweren Delikt führt, scheint von situativen und konstellativen Faktoren wie innerfamiliären Konflikten abhängig zu sein. Dies soll abermals an einer kurzen Fallvignette illustriert werden: Herr M., ein 43-jähriger Mann, leidet seit 20 Jahren unter einer chronisch paranoiden Schizophrenie. Er ist davon überzeugt, ein bedeutender General zu sein und eine wichtige Rolle bei der Entlarvung von Agenten zu spielen. Er erlebt sich als Teil eines umfangreichen Netzwerks mit Verbindungen zum NATO-Hauptquartier, zum Kreml und zum Vatikan. Er ist eine pompöse Erscheinung, herrisch in seinem Auftreten und verfügt über eine tiefe, tragende Stimme. Im Frühjahr 2013 ging er in ein Herrenmodegeschäft, suchte sich ein paar Lederhandschuhe aus und verließ in der Überzeugung, aufgrund seiner bedeutenden gesellschaftlichen Position nicht zahlen zu müssen, das Geschäft. Ein Verkäufer lief ihm nach und stellte ihn zur Rede. Herr M. verwehrte sich vehement gegen die Aufforderung, für die Ware zu zahlen und forderte seinerseits den Verkäufer auf, im NATO Hauptquartier anzurufen. Als ihn der Verkäufer festzuhalten versuchte, versetzte er ihm einen heftigen Faustschlag ins Gesicht, der zu einem Nasenbeinbruch führte. Herr M. wurde von der inzwischen eingelangten Polizei festgenommen, angezeigt und schließlich gemäß § 21 Abs. 1 StGB in den Maßnahmenvollzug eingewiesen.

In beiden hier präsentierten Fallvignetten ist die unterschiedliche Rolle des Wahns – im ersten Fall ein Verfolgungswahn, im zweiten ein Größenwahn – als Deliktmotiv offensichtlich.

Wie die Diskriminanzanalyse zeigt, gibt es offensichtlich Ähnlichkeiten der Psychopathologie schizophrener Patienten, die bis zum Untersuchungszeitpunkt keine Anzeichen für delinquentes Verhalten geboten haben und solchen, die schwere Gewalttaten begangen hatten (Tabelle 4). Zwar können durch die hier analysierten Wahnphänomene schwere Delikte in etwa 65 % der Fälle richtig vorausgesagt werden, jedoch findet sich bei immerhin 26,2 % der nicht-delinquenten Patienten eine ähnliche psychopathologische Symptomatik.

Einschränkend muss allerdings festgestellt werden, dass bei der hier vorgestellten Datenauswertung ausschließlich der Wahn und seine Ausformungen als Prädiktor für Gewaltdelikte analysiert wurden. Es ist aber davon auszugehen, dass auch andere psychopathologische Phänomene wie Schneider'sche Erstrangsymptome und Halluzinationen, aber auch prämorbid Wertehaltungen eine wichtige Rolle für die Prognose delinquenten Verhaltensweisen spielen.

Univ.-Prof. Dr. Thomas Stompe



Studium der Medizin, Humanbiologie und Kultur-anthropologie an der Universität Wien; Facharzt für Psychiatrie und Neurologie, Arzt für psychotherapeutische Medizin. Tätig an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität Wien und in der Justiz-anstalt Göllersdorf.

Forschungsschwerpunkte: Allgemeine und klinische Psychopathologie, transkulturelle Psychiatrie, forensische Psychiatrie.

■ Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Böker W, Häfner H. Gewalttaten Geistesgestörter. Springer, New York, 1973.
2. Volavka J, Laska E, Baker S, Meisner M, et al. History of violent behaviour and schizophrenia in different cultures. Analysis based on the WHO study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders. Br J Psychiatry 1997; 171: 9–14.
3. Wallace C, Mullen P, Burgess P, Palmer S, et al. Serious criminal offending and mental disorder. Case linkage study. Br J Psychiatry 1998; 172: 477–84.
4. Arseneault L, Moffitt TE, Caspi A, Taylor PJ, Silva PA. Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 979–86.
5. Brennan PA, Mednick SA, Hodgins S. Major mental disorders and criminal violence in a Danish birth cohort. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 494–500.
6. Walsh E, Buchanan A, Fahy T. Violence and schizophrenia: examining the evidence. Br J Psychiatry 2002; 180: 490–5.
7. Walsh E, Gilvarry C, Samele C, Harvey K, et al., UK-700 Group. Predicting violence in schizophrenia: a prospective study. Schizophr Res 2004; 67: 247–52.
8. Schanda H, Knecht G, Schreinzer D, Stompe T, et al. Homicide and major mental disorders: a 25-year study. Acta Psychiatr Scand 2004; 110: 98–107.
9. Schanda H. Untersuchungen zur Frage des Zusammenhangs zwischen Psychosen und Kriminalität/Gewalttätigkeit. Fortschr Neurol Psychiatr 2006; 74: 85–100.
10. Hodgins S, Müller-Isberner R. Schizophrenie und Gewalt. Nervenarzt 2014; 85: 273–8.
11. Stompe T, Strnad A, Ritter K, Fischer-Danzinger D, et al. Patterns of socialization in male schizophrenic offenders. Aust NZ J Psychiatry 2006; 40: 554–61.
12. Joyal CC, Putkonen A, Mancini-Marie A, Hodgins S, et al. Violent persons with schizophrenia and comorbid disorders: a functional magnetic resonance imaging study. Schizophr Res 2007; 91: 97–102.
13. Swanson J, Estroff S, Swartz M, Borum R, et al. Violence and severe mental disorder in clinical and community populations: the effects of psychotic symptoms, comorbidity, and lack of treatment. Psychiatry 1997; 60: 1–22.
14. Räsänen P, Tiihonen J, Isohanni M, Rantakallio P, et al. Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior: a 26-year follow-up study of an unselected birth cohort. Schizophr Bull 1998; 24: 437–41.
15. Putkonen A, Kotilainen I, Joyal CC, Tiihonen J. Comorbid personality disorders and substance use disorders of mentally ill homicide offenders: a structured clinical study on dual and triple diagnoses. Schizophr Bull 2004; 30: 59–72.
16. Wallace C, Mullen PE, Burgess P. Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. Am J Psychiatry 2004; 161: 716–27.
17. Modestin J, Wuermle O. Criminality in men with major mental disorder with and without comorbid substance abuse. Psychiatry Clin Neurosci 2005; 59: 25–9.
18. Hodgins S. The etiology and development of offending among persons with major mental disorders. In: Hodgins S (ed). Violence among the mentally ill. Effective treatment and management strategies. Kluwer, Dordrecht; 2000; 89–116.
19. Gibbins TCN. Sane and insane homicide. J Crim Law Criminal Pol Sci 1958; 49: 110–5.
20. Taylor PJ. Motives for offending among violent and psychotic men. Br J Psychiatry 1985; 147: 491–8.
21. Buchanan A, Reed A, Wessely S, Garety P, et al. Acting on delusions II: The phenomenological correlates of acting on delusions. Br J Psychiatry 1993; 163: 77–81.
22. Wessely S, Buchanan A, Reed A, Cutting J, et al. Acting on delusions I: Prevalence. Br J Psychiatry 1993; 163: 69–76.
23. Taylor P, Garety P, Buchanan A, Reed A, et al. Delusions and violence. In: Monahan J, Steadman HJ (eds). Violence and mental disorder. Developments in risk assessment. University of Chicago Press; Chicago; 1994.
24. Cheung P, Schweitzer I, Crowley K, Tuckwell V. Violence in schizophrenia: role of hallucinations and delusions. Schizophr Res 1997; 26: 181–90.
25. Movat RR. Morbid jealousy and murder. International Library of Criminology Delinquency and Deviant Social Behaviour, Tavistock, London; 1966; 11.
26. Shore D, Filson CR, Johnson WE. Violent crime arrests and paranoid schizophrenia: the White House case studies. Schizophr Bull 1988; 14: 279–81.
27. Silva JA, Leong GB, Weinstock R, Wine DB. Delusional misidentification and dangerousness: a neurobiologic hypothesis. J Forensic Sci 1993; 38: 904–13.
28. Straznickas K, McNeil D, Binder R. Violence toward family caregivers by mentally ill relatives. Hosp Community Psychiatry 1993; 44: 385–7.

29. D'Orban P, O'Connor A. Women who kill their parents. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 27–33.
30. Junginger J, Parks-Levy J, McGuire L. Delusions and symptom-consistent violence. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 218–20.
31. Link BG, Stueve A. Psychotic symptoms and violent/illegal behavior of mental patients compared to community controls. In: Monahan J, Steadman HJ (eds). *Violence and mental disorder. Developments in risk assessment*. University of Chicago Press, Chicago; 1994.
32. Swanson J, Borum R, Swartz MS, Monahan J. Psychotic symptoms and disorders and the risk of violent behavior. *Crim Behav Ment Health* 1996; 6: 309–29.
33. Link BG, Stueve A, Phelan J. Psychotic symptoms and violent behaviours: probing the components of „threat/control-override“ symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 55–60.
34. Björkly S. High-risk factors for violence. Emerging evidence and its relevance to effective treatment and prevention of violence on psychiatric wards. In: Hodgins S (ed). *Violence Among the Mentally III*. Kluwer, Dordrecht, 2000; 237–50.
35. Cooke DJ. Major mental disorder and violence in correctional settings. Size, specificity, and implications for practice. In: Hodgins S (ed). *Violence Among the Mentally III*. Kluwer, Dordrecht, 2000; 291–311.
36. Mullen PE. A reassessment of the link between mental disorder and violent behaviour, and its implications for clinical practice. *Aust NZ J Psychiatry* 1997; 31: 3–11.
37. Appelbaum PS, Robbins PC, Monahan J. Violence and delusions: Data from the MacArthur Risk Assessment Study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 566–72.
38. Stompe T, Ortwein-Swoboda G, Schanda H. Schizophrenia, delusional symptoms and violence: The Threat/Control-Override-Concept re-examined. *Schizophr Bull* 2004; 30: 31–44.
39. Taesdale B, Silver E, Monahan J. Gender, threat/control-override delusions and violence. *Law Hum Behav* 2006; 30: 649–58.
40. Stompe T, Friedmann A, Ortwein G, Strobl R, et al. Comparison of delusions among schizophrenics in Austria and in Pakistan. *Psychopathology* 1999; 32: 225–34.
41. Fährdrich E, Stieglitz R-D. Leitfaden zur Erfassung des psychopathologischen Befundes. Halbstukturiertes Interview anhand des AMDP-Systems. Hofgrete, Göttingen; 2016.
42. Kleinig G. Soziale Selbsteinstufung (SSE). *Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie* 1968; 20: 502–32.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Metagelan 500 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 500 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Vorverkleisterte Stärke, Macrogol 6000, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid. 1 Tablette enthält 1,42 mmol (32,7 mg) Natrium. **Anwendungsgebiete:** Metagelan ist angezeigt für Kinder ab 10 Jahren, Jugendliche und Erwachsene 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. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Pyrazolone bzw. Pyrazolidine, z.B. Arzneimittel die Metamizol-Natrium, Propyphenazon, Phenazon oder Phenylbutazon enthalten (dies schließt auch Patienten ein, die z.B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben), oder einen der sonstigen Bestandteile; bekanntes Analgetika-Asthma-Syndrom oder Patienten mit bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, d.h. Patienten, die mit Bronchospasmus oder anderen anaphylaktoiden Reaktionsformen auf Salicylate, Paracetamol oder andere nicht-narkotische Analgetika, wie z.B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen, reagieren; Störungen der Knochenmarksfunktion (z.B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems; genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Hämolysegefahr); akute intermittierende hepatische Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke); letztes Trimenon der Schwangerschaft; Stillzeit (während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der letzten Einnahme von Metamizol darf nicht gestillt werden); Kinder unter 10 Jahren. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Analgetika und Antipyretika, Pyrazolone, Metamizol-Natrium. ATC-Code: N02BB02. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 10, 30, 50, 100, 200 Stück.

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

update: 04/2018

Metagelan 500 mg/ml-Tropfen. Zusammensetzung: 1 ml (20 Tropfen) enthält 500 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat. 1 Tropfen enthält 25 mg Metamizol-Natrium-Monohydrat. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml (20 Tropfen) enthält 1,45 mmol (33,4 mg) Natrium. **Sonstige Bestandteile:** Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, wasserfreies Dinatriumphosphat, Saccharin-Natrium, Himbeeraroma (natürliche Aromastoffe, Aromastoffe, Aromaextrakte, 1,2-Propylen-glycol (E 1520), Glycerintriacetat (E 1518), Maltol), gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Metagelan ist angezeigt bei allen Altersgruppen, außer bei Säuglingen während der ersten 3 Lebensmonate oder bei einem Gewicht von weniger als 5 kg, 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. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Pyrazolone bzw. Pyrazolidine, z.B. Arzneimittel die Metamizol-Natrium, Propyphenazon, Phenazon oder Phenylbutazon enthalten (dies schließt auch Patienten ein, die z.B. mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben), oder einen der sonstigen Bestandteile; bekanntes Analgetika-Asthma-Syndrom oder Patienten mit bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp, d.h. Patienten, die mit Bronchospasmus oder anderen anaphylaktoiden Reaktionsformen auf Salicylate, Paracetamol oder andere nicht-narkotische Analgetika, wie z.B. Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin oder Naproxen, reagieren; Störungen der Knochenmarksfunktion (z.B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems; genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Hämolysegefahr); akute intermittierende hepatische Porphyrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrie-Attacke); letztes Trimenon der Schwangerschaft; Stillzeit (während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der letzten Anwendung von Metamizol darf nicht gestillt werden); Neugeborene und Säuglinge unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht, da die Sicherheit nicht erwiesen ist. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Analgetika und Antipyretika, Pyrazolone, Metamizol-Natrium; ATC-Code: N02BB02. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 10 ml, 30 ml, 50 ml und Bündelpackung zu 5 x 50 ml.

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

update: 07/2018

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 119

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

Metagelan®

Metamizol

Referenzprodukt: Novalgin®

Frei
verschreibbar!¹

Die bewährte Schmerztherapie
in der **GRÜNEN BOX**¹

NEU¹



Tabletten mit Bruchkerbe³

Packungsgrößen¹:

10, 30*, 50, 250 ml (5 x 50 ml)

Perforierter Blister



**Himbeer-
Geschmack**⁴

Packungsgrößen¹:

10, 30, 50, 100, 200 Stk.

GEROT LANNACH

¹Grüne Box mit 09/2018: Metagelan® 500 mg-Tabletten zu 10, 30, 50, 100, 200 Stk; Metagelan® 500 mg/ml-Tropfen zu 10, 50 und 250 ml
Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.
August 2018

*Schaltung in das WVZ 09/2018 (No Box)

²WVZ 09/2018

³Die

⁴Fachinformation Metagelan®-Tropfen, Stand:

WISSENSCHAFTLICHES SEMINAR

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien, Medizinische Universität Wien
(Vorstand der Klinik: o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper)

Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie
(Leiter: o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper)

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

Zeit: Wintersemester 2018/19, jeweils Donnerstag 14.00–15.30 Uhr
Ort: Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AKH Wien, HS B, Kliniken am Südgarten
Thema: F0 – Sucht / F1 – Organische Störungen

-
- 04.10.18 **Neue Entwicklungen im Bereich der Autoimmun-Enzephalitiden**
Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Romana Höftberger
Klinisches Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien
 - 11.10.18 **Die Rolle der Mikroglia bei der Alzheimer-Demenz**
Univ.-Prof. Dr. med. Robert Perneczky
Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland
 - 18.10.18 **Neue Aspekte in der Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit**
Univ.-Prof. Dr. med. univ. Karl Mann
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Deutschland
 - 25.10.18 **Die Wirkung von LSD auf das serotonerge System**
Dr. Katrin Preller
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Schweiz
 - 08.11.18 **Aktuelle Forschung**
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
 - 15.11.18 **Nuklearmedizinische Verfahren zur Diagnostik der Demenz**
Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Tatjana Traub-Weidinger
Univ. Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien
 - 29.11.18 **Die molekulare Pathologie der Demenz und Neurodegeneration**
Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. med. univ. Gabor Kovacs
Klinisches Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien
 - 06.12.18 **Stoffungebundene Süchte**
Prim. Dr. Roland Mader
Anton-Proksch-Institut, Wien Kalksburg
 - 13.12.18 **State of the Art Behandlung des Delirs**
Dr. med. univ. Michaela Friedrich
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
 - 20.12.18 **Gaming disorder im Kindes- und Jugendalter: Klassifikation und Therapieansätze**
Univ.-Prof. Dr. Paul Plener
Vorstand der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Medizinische Universität Wien
 - 10.01.19 **Genetik dementieller Erkrankungen**
Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Elisabeth Stögmair
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
 - 17.01.19 **Endocannabinoids in brain development**
Univ.-Prof. Tibor Harkany
Center for Brain Research, Medizinische Universität Wien
 - 24.01.19 **Klinik und Diagnostik des Morbus Wilson**
Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Peter Ferenci
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
 - 31.01.19 **State of the Art Behandlung der Demenz**
Univ.-Prof. Dr. med. univ. Dietmar Winkler
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien
-

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



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.

■ Antiplatelet treatment after transient ischemic attack and ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds in 2 large cohorts and an updated systematic review

Lau et al., *Stroke* 2018; 49: 1434–442

Abstract

Background and purpose: In patients with transient ischemic attack/ischemic stroke, microbleed burden predicts intracerebral hemorrhage (ICH), and ischemic stroke, but implications for antiplatelet treatment are uncertain. Previous cohort studies have had insufficient follow-up to assess the time course of risks, have not stratified risks by antithrombotic use, and have not reported extracranial bleeds or functional outcome of ICH versus ischemic stroke.

Methods: In 2 independent prospective cohorts with transient ischemic attack/ischemic stroke (Oxford Vascular Study/mainly white; University of Hong Kong/mainly Chinese), antiplatelet treatment was started routinely irrespective of microbleed burden. Risks, time course and outcome of ICH, extracranial bleeds, and recurrent ischemic

events were determined and stratified by microbleed burden (0 versus 1, 2–4, and ≥ 5), adjusting for age, sex, and vascular risk factors.

Results: Microbleeds were more frequent in the Chinese cohort (450 of 1003 versus 165 of 180; $P < 0.0001$), but risk associations were similar during 7433 patient-years of follow-up. Among 1811 patients on antiplatelet drugs, risk of major extracranial bleeds was unrelated to microbleed burden ($P_{\text{trend}} = 0.87$), but the 5-year risk of ICH was steeply related ($P_{\text{trend}} < 0.0001$), with 11 of 15 (73 %) of ICH in 140 of 1811 (7.7 %) patients with ≥ 5 microbleeds. However, risk of ischemic stroke also increased with microbleed burden ($P_{\text{trend}} = 0.013$), such that risk of ischemic stroke and coronary events exceeded ICH and major extracranial bleeds during the first year, even among

patients with ≥ 5 microbleeds (11.6 % versus 3.9 %). However, this ratio changed over time, with risk of hemorrhage (11.2 %) matching that of ischemic events (12.0 %) after 1 year. Moreover, whereas the association between microbleed burden and risk of ischemic stroke was due mainly to nondisabling events ($P_{\text{trend}} = 0.007$), the association with ICH was accounted for ($P_{\text{trend}} < 0.0001$) by disabling/fatal events (≥ 5 microbleeds: 82 % disabling/fatal ICH versus 40 % disabling/fatal ischemic stroke; $P = 0.035$).

Conclusions: In white and Chinese patients with ≥ 5 microbleeds, withholding antiplatelet drugs during the first year after transient ischemic attack/ischemic stroke may be inappropriate. However, the risk of ICH may outweigh any benefit thereafter.

Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern nach TIA oder ischämischem Schlaganfall bei Patienten mit zerebralen Mikroblutungen in 2 großen Kohorten sowie systematische Übersicht

Einleitung: Bei Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall ist die Anzahl zerebraler Mikroblutungen ein Prädiktor für das spätere Auftreten einer intrakraniellen Blutung oder eines ischämischen Schlaganfalls, wobei die klinische Implikation betreffend Sekundärprophylaxe bis jetzt unsicher ist.

Methoden: Es handelt sich um eine prospektive Kohorten-Studie [1] anhand zweier unabhängiger Kohorten (aus Oxford und Hongkong). Bei Patienten mit TIA oder ischämischem Schlaganfall wurde routinemäßig eine Therapie mit Plättchenhemmern unabhängig von dem Vorhandensein zerebraler Mikroblutungen initiiert. Die folgenden Risiken wurden stratifiziert nach der Anzahl der Mikroblutungen in der MRT (0, 2–4, ≥ 5 Mikroblutungen) ermittelt: für intrakranielle Blutungen (ICB), extrakranielle Blutungen sowie ischämische Ereignisse.

Ergebnisse: Mikroblutungen waren in der Kohorte aus Hongkong signifikant häufiger als in jener aus Oxford (450/1003 vs. 165/180, $p < 0,0001$). Die Kohorten wurden dennoch zusammen ausgewertet, da die ermittelten Risiken ähnlich waren. Zerebrale Mikroblutungen stellten kein Risiko für das spätere Auftreten von extrakraniellen Blutungen dar. Das 5-Jahres-Risiko für das Auftreten von ICBs zeigte aber einen starken

Zusammenhang mit der Anzahl der Mikroblutungen zum Beginn des Beobachtungsintervalls: 11 von 15 ICBs ereigneten sich in jenen 140 von 1811 Patienten, welche ≥ 5 Mikro-

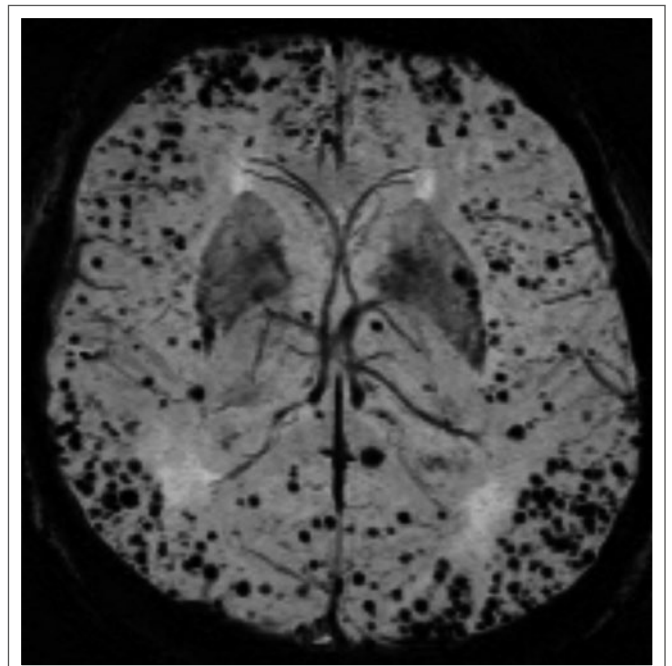


Abbildung 1: Signalauslösungen durch Hämosiderinablagerungen durch zerebrale Mikroblutungen dargestellt durch eine Suszeptibilitätsgewichtete Sequenz (SWI)

blutungen zeigten. Es war jedoch auch das Risiko für einen erneuten ischämischen Schlaganfall in Abhängigkeit von der Anzahl der Mikroblutungen signifikant erhöht, so dass ischämische Schlaganfälle und koronare Ereignisse im ersten Jahr häufiger waren als ICBs und schwere extrakranielle Blutungen, sogar bei Patienten mit ≥ 5 zerebralen Mikroblutungen (11,6 vs. 3,9 %). Allerdings kam es im zeitlichen Verlauf zu einer Zunahme der Blutungsereignisse, welche nach 5 Jahren gleich häufig wie ischämische Ereignisse (11,2 bzw. 12 %) waren. Zudem war die Assoziation zwischen Anzahl der Blutungen und ischämischem Schlaganfall v.a. durch weniger schwere Schlaganfälle gegeben, während die Assoziation mit den ICBs durch letale / fatale Ereignisse bedingt war (≥ 5 Mikroblutungen 82 % schwere/fatale ICBs vs. 40 % schwere / fatale ischämische Schlaganfälle [$p = 0,035$]).

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass Patienten mit ischämischem Schlaganfall / TIA möglicherweise im ersten Jahr nach dem Ereignis von Plättchenhemmern profitieren. Danach scheint aber das Risiko einer ICB den möglichen Nutzen zu überwiegen.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Zerebrale Mikroblutungen sind ein Biomarker für eine Erkrankung der kleinen Blutgefäße im Gehirn, welche mit deutlich erhöhtem Blutungsrisiko, aber auch erhöhtem Risiko für ischämische Schlaganfälle einhergeht. Gemäß den vorliegenden Daten [1] ist eine TIA / ischämischer Schlaganfall bei Patienten mit zerebralen Mikroblutungen, welche nach TIA / ischämischem Schlaganfall mit Plättchenhemmern behandelt wurden, wahrscheinlicher als eine ICB. Dies gilt sogar für Patienten mit ≥ 5 Mikroblutungen, allerdings nur im Jahr nach dem Erstereignis, danach scheint das Risiko für Blutungen zu überwiegen. Zudem muss hervorgehoben werden, dass die ICBs meist sehr schwer waren (fatal oder zu Behinderung führend), während die ischämischen Ereignisse leichter waren. Patienten, bei welchen fokale neurologische Symptome auf eine zerebrale Amyloidangiopathie zurückgeführt wurden, wurden nicht in diese Studie eingeschlossen.

Zerebrale Mikroblutungen sind auch ein unabhängiger Risikofaktor für ICB bei Patienten, die nach ischämischem Schlaganfall/TIA bei Vorhofflimmern oral antikoaguliert wurden, wobei auch hier innerhalb des ersten Jahres ischämische Schlaganfälle häufiger waren als ICBs [2]. In der Praxis stellen zerebrale Mikroblutungen aufgrund des Blutungsrisikos, welches mit deren Anzahl assoziiert ist, eine Dilemmasituation dar, die sorgfältiges Abwägen erfordert.

Localizing Parkinsonism based on focal brain lesions

Joutsa et al., *Brain* 2018; 141: 2445–56

Abstract

Bradykinesia, rigidity, and tremor frequently co-occur, a clinical syndrome known as Parkinsonism. Because this syndrome is commonly seen in Parkinson's disease, symptoms are often attributed to cell loss in the substantia nigra. However, Parkinsonism occurs in several other neurological disorders and often fails to correlate with nigro-striatal pathology, raising the question of which brain region(s) cause this syndrome. Here, we studied cases of new-onset Parkinsonism following focal brain lesions. We identified 29 cases, only 31 % of which hit the substantia nigra. Lesions were located in a variety

of different cortical and subcortical locations. To determine whether these heterogeneous lesion locations were part of a common brain network, we leveraged the human brain connectome and a recently validated technique termed lesion network mapping. Lesion locations causing Parkinsonism were functionally connected to a common network of regions including the mid-brain, basal ganglia, cingulate cortex, and cerebellum. The most sensitive and specific connectivity was to the claustrum. This lesion connectivity pattern matched atrophy patterns seen in Parkinson's disease, progressive supra-

nuclear palsy, and multiple system atrophy, suggesting a shared neuroanatomical substrate for Parkinsonism. Lesion connectivity also predicted medication response and matched the pattern of effective deep brain stimulation, suggesting relevance as a treatment target. Our results, based on causal brain lesions, lend insight into the localization of Parkinsonism, one of the most common syndromes in neurology. Because many patients with Parkinsonism fail to respond to dopaminergic medication, these results may aid the development of alternative treatments.

Lokalisation des Parkinsonsyndroms anhand von fokalen Läsionen

Einleitung: Das Parkinsonsyndrom ist gekennzeichnet durch Bradykinesie, Rigor und Tremor. Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom kommt es zu einem Zellverlust in der Substantia nigra. Parkinsonismus kommt aber auch bei anderen neurologischen Krankheiten vor, wobei die nigro-striatale Bahn nicht immer geschädigt wird, sodass geklärt werden muss, welche Hirnregionen dafür verantwortlich sind.

Methoden: Für die folgende Studie [3] wurden Fallstudien zu neu aufgetretenem Parkinsonismus nach fokalen Läsionen herangezogen. Es wurden 29 Fallstudien berücksichtigt, wobei bei nur 31 % die Substantia nigra betroffen war. Die Läsionen

waren in verschiedenen Hirnregionen kortikal und subkortikal lokalisiert. Es wurde untersucht, ob die Läsionen in unterschiedlichen Lokalisationen einem gemeinsamen Netzwerk angehören. Es wurde eine neue Methode, das sogenannte „lesion network mapping“ angewandt, bei welcher die funktionellen Verbindungen von zerebralen Läsionen zum restlichen Gehirn untersucht werden. Grundlage ist das „resting-state“-fMRT, bei dem die spontane Aktivität des Gehirns in Ruhe („resting state“) ohne äußere Reize oder Aufgaben mit funktioneller MRT gemessen wird. Die Gesamtheit der funktionellen und strukturellen Netzwerkverbindungen im Gehirn wird auch als „Connektom“ bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wurden die Läsionen aus der Literatur auf ein „normalisiertes“ Gehirn projiziert, dann wurden deren funktionelle Verbindun-

gen zum restlichen Gehirn anhand von Connektdaten von 1000 gesunden Kontrollen untersucht.

Ergebnisse: Läsionen, welche Parkinsonismus verursachen, waren mit einem gemeinsamen Netzwerk funktionell verbunden, das folgende Strukturen beinhaltet: Mittelhirn, Basalganglien, Cingulum und Cerebellum. Die Region mit der größten Sensitivität und Spezifität war das Claustrum, das zwischen Putamen und insulärem Kortex liegt und manchmal als Teil der Basalganglien betrachtet wird. Die Konnektivität von mittels Deep-Brain-Stimulation stimulierten Regionen mit dem Claustrum korrelierte mit der motorischen Verbesserung.

Konklusion: Die Autoren schlussfolgern, dass der gemeinsame Nenner unterschiedlicher Läsionen, die Parkinsonismus verursachen, ein gemeinsames Netzwerk ist und schlagen das Claustrum als mögliches neues Ziel einer Neurostimulation vor.

Literatur

1. Lau KK, Lovelock CE, Li L, et al. Antiplatelet treatment after transient ischemic attack and ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds in 2 large cohorts and an updated systematic review. *Stroke* 2018; 49: 1434–42.
2. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurology* 2018; 17: 539–547.
3. Joutsa J, Horn A, Hsu J, Fox MD. Localizing Parkinsonism based on focal brain lesions. *Brain* 2018; 141: 2445–56.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die Besonderheit der Arbeit liegt darin, dass eine sehr traditionelle neurowissenschaftliche Methodik, nämlich Läsionsstudien, mit einer relativ modernen Technik, den Netzwerkanalysen, kombiniert wurden.

Eine weitere Besonderheit ist, dass offenbar Neues zumindest teilweise anhand publizierter Daten (auch Connektdaten) geschaffen werden konnte. Sollte dieser Ansatz in Form einer Neurostimulation des Claustrums wirklich zu einem neuen Therapieansatz führen, wäre es eine Sensation.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer

Lehrbeauftragter der Universität Zürich

2. Neurologische Abteilung

Krankenhaus Hietzing mit Neurologi-

schem Zentrum Rosenhügel

Karl-Landsteiner-Institut für Klinische

Epilepsieforschung & Kognitive Neurologie

A-1130 Wien, Riedelgasse 5

E-Mail: franz.riederer@uzh.ch



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 95

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 nichtvalvulärem 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.

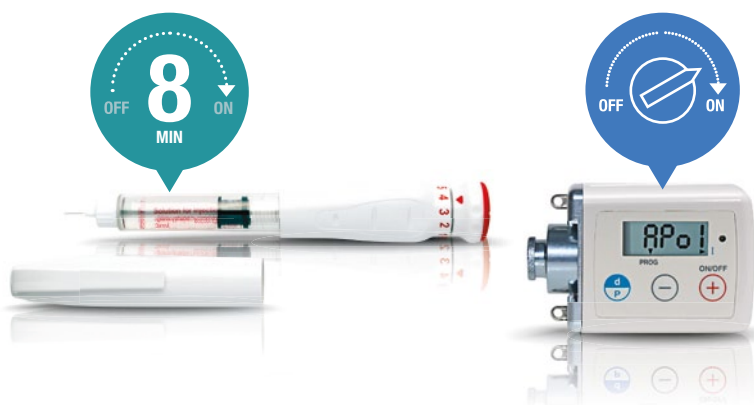
Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** August 2018. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0



Schneller ins Leben zurück – APO-go® bringt Parkinson-Patienten wieder in Bewegung

1. Merello M et al. Clin Neuropharmacol. 1997; 20:165–167
2. Bhidayasiri R. et al. Clin Neuropharmacol. 2015;38:89–103
3. Isaacson S et al, Mov Disord. 2015;30(Suppl 1):242

BEWÄHRT IN DER PARKINSON-THERAPIE



Mit APO-go® zuverlässig im ON¹

- Mit dem APO-go® PEN schnell und verlässlich ins ON (Ø 8 min bis zum Wirkungseintritt)¹
- Mit der APO-go PUMPE OFF-Zeit bis zu 85% reduzieren²
- Die therapeutische Wirkung von subkutanem Apomorphin entspricht der von oralem L-Dopa, tritt aber deutlich schneller ein¹
- Die Lebensqualität kann unter APO-go® spürbar verbessert werden³

APO-go® PEN
APOMORPHIN HYDROCHLORID PUMPE

■ Clinical improvement, relapse and treatment adherence with paliperidone palmitate 1-month formulation: 1-year treatment in a naturalistic outpatient setting

Di Lorenzo R, Cameli M, Piemonte C, Bolondi M, et al. Nord J Psychiatry 2018; 72: 214–20

Abstract

Purpose: To evaluate paliperidone palmitate 1-month formulation (PP1M) effectiveness in a naturalistic outpatient psychiatric setting.

Materials and Methods: We collected data from 50 outpatients affected by schizophrenia disorders treated with PP1M for 12 months in an Italian Mental Health Department. After analyzing selected demographic, clinical and pharmacological variables, we performed mirror analysis to compare psychiatric hospitalizations and urgent consultations required by the same patient 6 and 12 months before and after PP1M implementation (primary outcome). We analyzed clinical im-

provement in symptom (Clinical Global Impression-severity and improvement) and functioning (Global Assessment of Functioning) scales and drop-out rate during the 12-month PP1M treatment (secondary outcome). Data were statistically analyzed.

Results: The mean PP1M dose was 93.5 mg (± 27.7 SD) with a mean interval between each injection of 27.1 d (± 4.5 SD). Twenty-three patients (46 %) reported adverse effects (sexual dysfunctions, weight gain and extrapyramidal symptoms). Fifteen patients (30 %) dropped out after 137.2 d (± 103.1 SD) on average: six due to the lack of therapeutic adherence,

six due to inefficacy and three due to adverse events. The drop-out patients presented more severe clinical profile in CGI-S and GAF scores at T0 in comparison with others. At mirror analysis, 12-month but not 6-month PP1M treatment statistically significantly reduced psychiatric hospitalizations ($t = 2.3$, $p < .05$) and urgent consultations ($t = 2.1$, $p < .05$). Both scale scores showed statistically significant improvement at T12 in comparison to T0.

Conclusions: This naturalistic study indicates that long-term PP1M treatment was safe and effective in preventing hospitalizations and urgent consultations as well as in improving clinical course.

Klinische Besserung, Rückfall und Therapieadhärenz mit Paliperidonpalmitat 1-Monats-Depot: 1-Jahres-Behandlung in einem naturalistischen ambulanten Setting

Ziel: Die Wirksamkeit von Paliperidon-Palmitat-1-Monats-Depot (PP1M) in einem naturalistischen ambulanten psychiatrischen Umfeld zu untersuchen.

Material und Methoden: Es wurden Daten von 50 ambulanten Patienten mit schizophrenen Störungen, die mit PP1M für 12 Monate in einer italienischen Psychiatrie behandelt wurden, gesammelt. Nach Analyse ausgewählter demographischer, klinischer und pharmakologischer Variablen wurde eine Spiegelanalyse durchgeführt, um die psychiatrischen Krankenhausaufenthalte und akuten Konsultationen zu vergleichen, die von demselben Patienten 6 und 12 Monate vor und nach der PP1M-Implementierung (primäres Ergebnis) durchgeführt wurden. Der CGI (klinischer globaler Impressions-Schweregrad und Verbesserung) und GAF (Global Assessment of Functioning) und die Drop-out-Rate während der 12-monatigen PP1M-Behandlung (sekundärer Endpunkt) wurden statistisch analysiert.

Ergebnisse: Die mittlere PP1M-Dosis betrug 93,5 mg ($\pm 27,7$ SD) mit einem mittleren Abstand zwischen jeder Injektion von 27,1 d ($\pm 4,5$ SD). 23 (46 %) berichteten über Nebenwirkungen (sexuelle Funktionsstörungen, Gewichtszunahme und extrapyramidale Symptome). 15 Patienten (30 %) fielen im Durchschnitt nach 137,2 d ($\pm 103,1$ SD) aus: 6 aufgrund der mangelnden Therapietreue, 6 aufgrund von Unwirksamkeit und 3 aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die Drop-out-Patienten zeigten ein schwereres klinisches Profil bei CGI-S- und GAF-Scores bei T0 im Vergleich zu anderen. Bei der Spiegel-Analyse reduzierte die PP1M-Behandlung nach 12 Monaten, aber nicht nach 6 Monaten statistisch signifikant die Anzahl psychiatrischer Hospitalisierungen ($t = 2,3$, $p < 0,05$) und akuter Konsultationen ($t = 2,1$, $p < 0,05$). Beide Skalenwerte zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung bei T12 im Vergleich zu T0.

Schlussfolgerungen: Diese naturalistische Studie zeigt, dass eine langfristige PP1M-Behandlung bei der Vermeidung von Krankenhauseinweisungen und akuten Konsultationen sowie bei der Verbesserung des klinischen Verlaufs sicher und wirksam war.

Fazit für die klinische Praxis

Bei Patienten mit schizophrenen Störungen kann Paliperidon-Palmitat-1-Monats-Depot mit etwa 100 mg dazu beitragen die „Drehtürpsychiatrie“ (Wiederaufnahmen und akute Konsultationen) zu reduzieren, bei Verbesserung des klinischen Verlaufs und guter Sicherheit.

Allerdings müssen die Daten mit Vorsicht interpretiert werden: Die vergleichende Wirksamkeit von antipsychotischen Formulierungen (Depot vs. oral) ist bekanntermaßen für Forschungsdesigns empfindlich. Depotformulierungen zeigten signifikante Vorteile in nicht randomisierten Beobachtungsstudien, während in randomisierten kontrollierten Studien kein Unterschied beobachtet wurde [1]. Angesichts des möglichen Bias in Spiegelbildstudien wie Rosenthaleffekt, natürlicher Krankheitsverlauf und Zeiteinfluss ist wie gesagt unbedingt eine vorsichtige Interpretation erforderlich. Dennoch spiegelt die Population in Spiegelbildstudien die Population, die Depots in der klinischen Praxis erhält, besser wieder [2]. Zur Interpretation der Daten muss die Qualität der Evidenz gegenüber der Generalisierbarkeit abgewogen werden.

Literatur:

1. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 568–75.
2. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 957–65).

Korrespondenzadresse:

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

Dr. Martin Aigner

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

Universitätsklinikum Tulln

*Karl-Landsteiner-Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften*

A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10

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



**STARKE SCHMERZEN.
STARKE WIRKUNG.**



SANOFI

**Analgetisch.¹
Antipyretisch.¹
Spasmolytisch.¹**

Novalgin®
STARKE SCHMERZEN. STARKE WIRKUNG.

Migräne-Biomarker– Aktueller Status

F. Frank

Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten neurologischen Konsultationsgründen in der klinischen Praxis und reihen sich damit, bezogen auf mit Behinderung gelebte Lebensjahre (years lived with disability, YLD) [1], auf Platz 3 aller Erkrankungen ein. Patienten, die sich mit Kopfschmerzen präsentieren, leiden zumeist unter einer sogenannten primären Kopfschmerzzerkrankung, bei der die Schmerzen selbst die Erkrankung darstellen und nicht durch eine andere zugrunde liegende Ursache ausgelöst werden.

■ Migräne

Migräne ist, nach dem Kopfschmerz vom Spannungstyp, die zweithäufigste primäre Kopfschmerzzerkrankung. Sie zeichnet sich aus durch rekurren- de Kopfschmerzen von moderater bis schwerer Intensität und wird häufig begleitet von Übelkeit, Erbrechen sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit. Migräne wird von Patienten zumeist als im Alltag einschränkend empfunden, was sich in einer ausgeprägten sozioökonomischen Belastung widerspiegelt. Trotz der beträchtlichen Prävalenz von ca. 14 % in Europa [2] sind zahlreiche Patienten noch unter- bzw. fehldiagnostiziert. Dies kann zum Teil darauf zurückgeführt werden, dass primäre Kopfschmerzzerkrankungen einen heterogenen klinischen Phänotyp aufweisen können und so aus dem von der International Headache Society (IHS) veröffentlichten Klassifikationsraster (International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition, ICHD-3) [3] fallen.

Die Diagnose von primären Kopfschmerzzerkrankungen fußt nach wie vor auf der Anamnese und der klinischen Präsentation der Patienten. Weitere diagnostische Maßnahmen kommen in der Regel erst zum Einsatz, wenn eine sekundäre Kopfschmerzzerkrankung vermutet wird. Aufgrund der nur teilweise aufgeklärten Pathomechanismen und der klinischen Heterogenität stellt insbesondere die Migräne für den Kliniker eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Diese soll zunehmend durch die Suche nach messbaren biologischen Parametern bewältigt werden.

■ Biomarker

Biomarker werden von der „Biomarkers Definitions Working Group“ allgemein definiert als Merkmal, *welches objektiv mess- und beurteilbar ist als Indikator eines normalen biologischen Prozesses, eines pathogenetischen Prozesses oder einer pharmakologischen Antwort auf eine therapeutische Intervention* [4].

Durch die wachsende Anerkennung der Bedeutsamkeit von Kopfschmerzen und darauffolgend intensiver Erforschung wurden in Studien diverse Modalitäten und Ressourcen herangezogen, um entsprechende Biomarker zu etablieren. Für Migräne wurde bereits eine Myriade an potenziellen Biomarkern untersucht, deren Hauptzweck es ist, eine korrekte Diagnosestellung mit nachfolgender/-m Therapieentscheidung/-monitoring zu ermöglichen. Unter anderem wurden genomweite Assoziationsstudien mit dem Ziel durchgeführt, Mutationen oder Polymorphismen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Migräneerkrankung darstellen. Mit Ausnahme der familiär-hemiplegischen Migräne-Subformen (FHM 1-3), deren Hintergrund mit Mutationen in 3 Genen (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A) ausreichend solide beschrieben wurde, konnte sich bisher kein genetischer Marker klar hervorheben[5]. Gründe hierfür dürften, neben der noch geringen Anzahl dieser Studien, die multifaktorielle Natur der Migränegenese sowie epigenetische Faktoren sein.

Eine Routineanwendung von genetischen Untersuchungen zur Diagnose von unklaren primären Kopfschmerzen ist in naher Zukunft unwahrscheinlich, jedoch könnten neue Sequenzierungsmethoden in der medizinischen Forschung dazu dienen, pathophysiologische Mechanismen präziser auszuleuchten. Praktikabler in der klinischen Anwendung dürften zirkulatorische Marker sein, welche nicht-invasiv gewonnen werden können. Hierzu wurden unzählige Moleküle und Metaboliten aus Blutplasma, Speichel und Liquor untersucht, denen eine Rolle bei Migräne zugeschrieben wird [6–10]. Neben Hormonen (z. B.

Endothelin-1, Melatonin, pro-Brain-Natriuretic-Peptide, Adiponektin, Prolaktin, Follikel-stimulierendes Hormon), Entzündungsmarkern (Interleukine, Tumornekrosefaktor-alpha, C-reaktives Protein) und Aminosäuren (Glutamat, Glutamin, Homocystein, Histidin) wurden unterschiedliche Proteine (von-Willebrandt-Faktor, Protein-C, vasoaktives intestinales Peptid, S100B, Neurokinin-A, Fibrinogen etc.) analysiert.

Obwohl einzelne Untersuchungen zum Teil vielversprechende Ergebnisse präsentieren konnten, ist insgesamt die Datenlage noch zu widersprüchlich, um einen validen und praktikablen Biomarker zu benennen. Dies mag neben fehlender Replikation der Ergebnisse auch daran liegen, dass viele der oben genannten Moleküle nicht migränespezifisch beeinflusst werden. Ein weiteres Protein, das 37 Aminosäuren umfassende „Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide“ (CGRP), konnte sich von den untersuchten potentiellen Biomarkern hervorheben. In den vergangenen Jahren hat CGRP vor allem durch die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern gegen das Molekül und dessen Rezeptor wachsende Aufmerksamkeit in der wissenschaftlichen Gesellschaft sowie der Öffentlichkeit gewonnen. Den Anstoß zur Erforschung von therapeutischen Optionen gab dabei die Erkenntnis, dass injiziertes CGRP Migräne-Attacken auslösen kann, CGRP-Spiegel während einer Attacke erhöht sind und unter Therapie mit Triptanen absinken [11–13]. Für seine mögliche Funktion als Biomarker spricht, dass der Therapieerfolg von Rizatriptan als Akutmedikation und Onabotulinum-A bei chronischer Migräne mit hohen interiktalen CGRP-Ausgangswerten assoziiert war [14, 15].

Ebenso von zunehmendem Interesse ist das vasodilatatorische Peptid „Pituitary adenylate cyclase-activating peptide“ (PACAP), welches wie CGRP unter anderem in sensorischen Neuronen exprimiert wird und dem eine direkte Rolle in der Migränegenese zugesprochen wird [16]. Mittels Radioimmunoassays konnte nachgewiesen werden, dass die Plasma-PACAP-Konzentration bei Pa-

DIE MIGRÄNEPROPHYLAXE

Erster und einziger humaner Antikörper zur CGRP-Rezeptorblockade¹

DIE VORTEILE VON AIMOVIG®:

- **Signifikante Reduktion der Migränetage**^{1,2}
- **Schneller Wirkeintritt** und anhaltende Wirksamkeit¹⁻³
- **Verträglichkeit** auf Placebo-Niveau¹⁻³
- **Einfache Injektion** mittels Fertigpen alle 4 Wochen¹

Weniger Migräne.
Mehr vom Leben.^{*,1-4}



* Aimovig® reduzierte die Anzahl der monatlichen Migränetage und erhöhte die Lebensqualität im Vergleich zur Baseline jeweils signifikant gegenüber Placebo¹⁻⁴

Referenzen:
1. Aktuelle Aimovig® Fachinformation und Gebrauchsinformation, Zulassungsnummer EU/1/18/1293. 2. Goadsby PJ et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017;377(22):2123-2132. 3. Tepper S et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017;16(6):425-434. 4. Dodick DW et al. ARISE: A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia 2018;38(6):1026-1037.

Datum der Erstellung: August 2018. AT1808875949
Fachkurzinformation siehe Seite 124

tienten mit Migräne interiktal verringert und ikтал erhöht ist [17]. Eine Veränderung von PACAP-Konzentrationen nach Gabe von subkutanem Sumatriptan konnte nicht erfolgreich gezeigt werden, allerdings wurden diese Studien bisher nicht an Migränepatienten, sondern an gesunden Kontrollen durchgeführt [18]. Eine klinische Anwendung von zirkulatorischen Biomarkern, inklusive CGRP und PACAP, erfordert noch weitere Studien mit größeren Fallzahlen, um diese Marker hinsichtlich ihrer Spezifität und Sensitivität zu validieren.

■ Bildgebung

Weitere potenzielle Biomarker bei Migräne zeichnen sich in der Anwendung von Bildgebung [19–14] ab. So konnte eine veränderte Hirnaktivität und atypische funktionelle Konnektivität nach schmerzvoller olfaktorischer oder visueller Stimulierung bei Migränepatienten in funktioneller Bildgebung gezeigt werden [25]. Mittels Perfusions- und Diffusions-gewichtetem Imaging, Single-Photon-Emissions-Tomographie, Angiographie und Positronen-Emissions-Tomographie gelingt auch interiktal die Darstellung von hypoperfundierten Gehirnanaren, was mit der „Cortical Spreading“-Depression während der Migräneaura in Verbindung gebracht wurde [26–29].

Veränderungen bei Patienten mit Migräneaura konnten des Weiteren auf metabolischer Ebene durch die Anwendung der Magnet-Resonanz-Spektroskopie gezeigt werden. Hier zeigten sich verringerte Magnesium-Konzentrationen, ein verringertes Phosphorylierungspotential (d.i. verfügbare freie Energie) bzw. ein abnormer Energiemetabolismus sowie erhöhte Laktat-Konzentrationen bei Migränepatienten [30–32]. Als strukturell-anatomische Veränderungen in der Magnetresonanztomographie konnten wiederholt Läsionen der weißen Substanz bei Migränepatienten nachgewiesen werden [33, 34]. Auch eine veränderte Dicke und Dichte der grauen Substanz zeigte sich in mehreren Studien in Arealen der zentralen Schmerzprozessierung [35, 36]. Diese zum Teil aufwendig gestalteten Studien konnten nicht nur schmerzspezifische Veränderungen in verschiedenen an der Schmerzverarbeitung beteiligten Gehirnanaren nachweisen, sondern erlaubten auch erstmals die

Beschreibung eines „Migräne-Generators“ (Hypothalamus) [37]. Trotz konsistenter Ergebnisse in diesem Bereich fehlt es aktuell noch an expliziten klinischen Anwendungsmöglichkeiten dieser potentiellen Biomarker.

■ Conclusio

In den nächsten Jahren kann durch das Heranwachsen verbesserter technologischer Optionen und das Identifizieren von weiteren Molekülen mit einem klinisch anwendbaren Biomarker gerechnet werden, der eine gezielte, ökonomische und individuelle Therapie ermöglicht. Dieser sollte idealerweise in großen multizentrischen Studien untersucht und direkt mit den pathophysiologischen Mechanismen der Migräneerkrankung verlinkt sein.

Literatur:

- Collaborators GB of DS 2013. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
- Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11: 289–99.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.
- Durham P, Papapetropoulos S. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management. *Headache* 2013; 53: 1262–77.
- Van Dongen RM, Zielman R, Noga M, Dekkers OM, et al. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2017; 37: 49–63.
- Loder E, Harrington MG, Cutrer M, Sandor P, De Vries B. Selected confirmed, probable, and exploratory migraine biomarkers. *Headache* 2006; 46: 1108–27.
- Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 95–117.
- Onderwater GLJ, Van Dongen RM, Zielman R, Terwindt GM, Ferrari MD. Primary headaches. In: *Handbook of Clinical Neurology*, 1st ed., Vol. 146, Elsevier B.V. 2017; 3–20.
- Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Neuropeptides as a Marker for Chronic Headache. *Curr Pain Headache Rep. Curr Pain Headache Rep* 2017; 21: 18.
- Ashina H, Schytz HW, Ashina M. CGRP in Human Models of Migraine. In: *Handbook of experimental pharmacology*; 2018.
- Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, Alberti A, et al. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia* 2006; 26: 257–65.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48–56.
- Dominguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, et al. CGRP and PTX3 as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type A in chronic migraine: An observational study. *Headache* 2018; 58: 78–87.
- Cady RK, Vause CV, Ho TW, Bigal ME, Durham PL. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache J Head Face Pain* 2009; 49: 1258–66.
- Kaiser EA, Russo AF. CGRP and migraine: Could PACAP play a role too? *Neuropeptides* 2013; 47: 451–61.
- Tuka B, Helyes Z, Markovics A, Bagoly T, et al. Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients. *Cephalalgia* 2013; 33: 1085–95.
- Hansen JM, Fahrenkrug J, Petersen J, Wienecke T, et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the circulation after sumatriptan. *Scand J Pain* 2013; 4: 211–6.
- Cutrer FM, Black DF. Imaging findings of migraine. *Headache* 2006; 46: 1095–107.
- Dahlem MA, Kurths J, Ferrari MD, Aihara K, et al. Understanding migraine using dynamic network biomarkers. *Cephalalgia* 2015; 35: 627–30.
- Aguila MER, Lagopoulos J, Leaver AM, Rebbeck T, et al. Elevated levels of GABA+ in migraine detected using 1H-MRS. *NMR Biomed* 2015; 28: 890–7.
- Younis S, Hougaard A, Vestergaard MB, Larsson HBW, Ashina M. Migraine and magnetic resonance spectroscopy. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 246–62.
- Chen Z, Chen X, Liu M, Liu S, et al. Magnetic resonance image texture analysis of the periaqueductal gray matter in episodic migraine patients without T2-visible lesions. *Korean J Radiol* 2018; 19: 85–92.
- Ascaso FJ, Marco S, Mateo J, Martínez M, et al. Optical coherence tomography in patients with chronic migraine: Literature review and update. *Front Neurol* 2017; 8: 684.
- Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol* 2015; 14: 81–91.
- Andersen AR, Friberg L, Olsen TS, Olesen J. Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine. Single photon emission computed tomographic demonstration. *Arch Neurol* 1988; 45: 154–9.
- Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447–61.
- Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983; 13: 633–41.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rcbf in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344–52.
- Welch KM, Levine SR, D'Andrea G, Schultz LR, Helpner JA. Preliminary observations on brain energy metabolism in migraine studied by in vivo phosphorus 31 NMR spectroscopy. *Neurology* 1989; 39: 538–41.
- Boska MD, Welch KMA, Barker PB, Nelson JA, Schultz L. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology* 2002; 58: 1227–33.
- Sándor P, Pydak U, Schoenen J, Kollias S, et al. MR-Spectroscopic Imaging during Visual Stimulation in Subgroups of Migraine with Aura. *Cephalalgia* 2005; 25: 507–18.
- Pavese N, Canapicchi R, Nuti A, Bibbiani F, et al. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1994; 14: 342–5.
- Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366.
- Jia Z, Yu S. Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage Clin* 2017; 14: 130–40.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008; 137: 7–15.
- Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016; 139: 1987–93.
- Kondratieva N, Azimova J, Skorobogatikh K, Sergeev A, et al. Biomarkers of migraine: Part 1 – Genetic markers. *J Neurol Sci* 2016; 369: 63–76.

Dieser Artikel stellt ein Statement zu aktuellen Forschungsentwicklungen im Bereich von Biomarkern bei Migräne dar. Für ausführliche Information wird auf die Reviews zu Biomarkern verwiesen: [5–10, 19, 38].

Korrespondenzadresse:

Dr. Florian Frank
Research Associate
Univ.-Klinik f. Neurologie, Medizinische
Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: f.frank@i-med.ac.at

Niemann-Pick C erkennen und diagnostizieren

Morbus Niemann-Pick Typ C (NPC) ist eine seltene, komplexe lysosomale Lipidose mit Hepatosplenomegalie und progredienter neurologischer Beteiligung. Die frühe Diagnose ist entscheidend für die rechtzeitige Einleitung und den Erfolg der Therapie und damit den weiteren Verlauf der Erkrankung.

NPC wird durch autosomal rezessive Mutationen des NPC1-Gens (95 %) oder NPC2-Gens (~4 %) verursacht, die zu schweren Störungen des intrazellulären Lipidtransports und einer Akkumulation von unverestertem Cholesterin, Sphingosin und einer Reihe von Glykosphingolipiden in unterschiedlichen Geweben, darunter auch dem Gehirn, führen. Das klinische Bild des NPC ist heterogen und umfasst unterschiedliche viszerale und neurologische Symptome. Im Mittel dauert es mehr als vier Jahre, bis nach Auftreten der ersten neurologischen Symptome die Diagnose NPC gestellt wird. Die Verfügbarkeit einfach zu bestimmender und zuverlässiger Biomarker wie Oxysterol, Lysosphingomyelinderivate und Galensäuren erleichtern die Identifikation von Patienten mit NPC. Darüber hinaus finden Gen-Tests wie das „Next Generation Sequencing“ Einzug in die klinische Praxis.

2017 wurde von einem NPC-Expertenpanel ein Update der Empfehlungen zu Detektion und Diagnostik des NPC aus dem Jahr 2012 publiziert [1]. Demnach sollen alle Patienten, bei denen

der Verdacht auf NPC vorliegt, einer detaillierten klinischen Untersuchung unterzogen werden. Patienten mit NPC-typischen Manifestationen sollten an ein Zentrum für angeborene Stoffwechselerkrankungen überwiesen werden.

Klinische Beurteilung

Psychiatrische Symptome treten bei 45 % und kognitive Störungen bei 61 % der Patienten auf, wobei kein spezifisches neuropsychiatrisches Profil zu beobachten ist [1]. So können NPC-Patienten ein breites Spektrum an neuropsychiatrischen Störungen aufweisen, die – vor allem bei erwachsenen Patienten – von kognitiven Defiziten bis hin zu schizophrenieähnlichen Symptomen reichen [1].

Eines der ersten und häufigsten Symptome, die an einen NPC denken lassen sollten, sind Störungen der Augenbewegungen im Sinne einer vertikalen supranukleären Sakkadenstörung (VSSP) oder einer vertikalen supranukleären Blickparese (VSGP). Die VSSP kann bereits vor viszeralen, neurologischen oder

psychiatrischen Manifestationen auftreten und ist bei Erwachsenen häufig das einzige NPC-Symptom. Auf der Website www.neurocular.com finden sich Anleitungen zur Untersuchung von Augenbewegungen sowie Hilfe zur Interpretation der Befunde [1].

Angeichts des heterogenen Erscheinungsbildes von NPC (Tabelle 1) und des Bedarfs nach einer früheren Intervention beim Auftreten erster Symptome wurde mit dem NPC Suspicion Index (NPC SI; www npc-si.com) ein einfaches, zuverlässiges Screening-Tool entwickelt, das hilft, Patienten zu identifizieren, die sich einem NPC-Test unterziehen sollten, Patienten mit geringem Verdacht auf NPC auszuschließen und das Bewusstsein für wichtige Anzeichen und Symptome von NPC zu schärfen [2].

Biomarker und Genetik

Zur Bestätigung der klinischen Diagnose stehen Labortests zur Bestimmung von Oxysterol und Lysosphingomyelin-509 zur Verfügung. Die Tests sollten bei Patienten mit (Hepato-) Splenomegalie, bei Neugeborenen mit cholestatischem Ikterus, bei Vorliegen neurologischer oder psychiatrischer Symptome oder bei allen Patienten, bei denen Verdacht auf NPC vorliegt, durchgeführt werden.

Tabelle 1: Klinische Zeichen, die auf ein erhöhtes NPC-Risiko hinweisen [1]

Patientengruppen mit erhöhtem NPC-Risiko	Klinische Zeichen
Ataxie	Frühzeitig beginnende Ataxie (< 40. Lebensjahr) „Ataxie plus“: VSSP, Dystonie, kognitiver Abbau, atypische psychiatrische Störungen, Babinski-Reflex, spastische Paraparese, mentale Retardierung Ataxie ohne Neuropathie Ataxie unbekannter Ätiologie
Intellektuelle Störung und Entwicklungsverzögerung	Viszerale Zeichen; z. B. (Hepato-) Splenomegalie Bewegungsstörungen (Ataxie/Dystonie, VSSP)
Kognitive Störung und frühzeitiger kognitiver Abbau	Vor dem 40. Lebensjahr, neurologische Zeichen (z. B. Ataxie, VSSP, Dystonie)
Dystonie	Generalisierte Dystonie Vor dem 40. Lebensjahr „Dystonie plus“: VSSP, kognitiver Abbau, psychiatrische Störungen
Frontotemporale Demenz	Vor dem 40. Lebensjahr
Atypische Schizophrenie / Frühe Psychose	Therapieresistenz Neurologische Zeichen (z. B. Ataxie, VSSP, Dystonie) Organische Zeichen: visuelle Halluzinationen, komorbide kognitive Störung
Viszerale Symptome bei pädiatrischen Patienten	Isolierte infantile Splenomegalie oder Cholestase oder Hepatosplenomegalie oder fötaler/neonataler Aszites und neurologische Zeichen (z. B. Ataxie, VSSP, Dystonie)

Biomarker können den Verdacht auf NPC erhärten, zur definitiven Diagnose ist jedoch eine genetische Testung erforderlich.

Eine kausale Therapie des NPC existiert nicht. Miglustat ist derzeit das einzige krankheitsspezifische Therapeutikum zur Behandlung der progredienten neurologischen Manifestationen bei Kindern und Erwachsenen mit NPC. In einer randomisierten kontrollierten

Studie konnte bei 29 NPC-Patienten ≥ 12 Jahren nachgewiesen werden, dass Miglustat die Progression der Erkrankung bremsen und den Krankheitsverlauf stabilisieren kann [3]. Ein Monitoring der neurologischen Funktion sowie der Lebensqualität sollte die gesamte Behandlung begleiten.

Literatur:

1. Patterson MC et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract* 2017; 7: 499–511.

2. Hendriksz CJ et al. The Niemann Pick Disease Type C Suspicion Index: development of a new tool to aid diagnosis. *J Rare Dis Diagn Ther.* 2015, 1:1. doi:10.21767/2380-7245.100011

3. Patterson MC et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 765–72.

Weitere Information:

Mag. Renate Schwarz

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH

A-1220 Wien, Saturn Tower

E-mail: rschwa16@its.jnj.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Bezeichnung des Arzneimittels: Zavesca® 100 mg Hartkapseln. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: Jede Kapsel enthält 100 mg Miglustat. Sonstige Bestandteile: Kapselinhalt: Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon K30, Magnesiumstearat. Kapselhülle: Gelatine, Wasser, Titandioxid (E171). Drucktinte: Enthält Eisen(II, III)-oxid (E172), Schellack. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Präparate des Verdauungstraktes und des Stoffwechsels. **ATC-Code:** A16AX06. **Anwendungsgebiete:** Zavesca® ist indiziert für die orale Behandlung der leichten bis mittelschweren Form der Gaucher-Krankheit des Typs 1 bei erwachsenen Patienten. Zavesca® darf nur zur Behandlung von Patienten verwendet werden, für die eine Enzymsubstitutionstherapie nicht in Frage kommt. Zavesca® ist indiziert für die Behandlung progressiver neurologischer Manifestationen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** Actelion Registration Ltd., Chiswick Tower 13th Floor, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, United Kingdom. **Vertrieb in Österreich:** Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Saturn Tower, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand der Information: Juli 2017

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 121

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Aimovig® 70 mg Injektionslösung im Fertigpen. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder Fertigpen enthält 70 mg Erenumab. Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sucrose, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Analgetika, Migränemittel, ATCCode: N02CX07. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** Version: 08/2018

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/JNeurolNeurochirPsychiatr

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 Fernsehsendungen, in Magne-tonverfahren 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 leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



Kurzinfo zum NP-C Leitfaden für Neurologen

Niemann-Pick Typ C ist eine seltene, progressive genetische Erkrankung¹



Sie betrifft
Eines von
90.000
Neugeborenen²

NP-C wird oft übersehen, die **Symptome** sind sehr **vielfältig** und unspezifisch³

NP-C Symptome können **neurologisch, viszeral** oder **psychiatrisch** sein



Die frühe Diagnose ist für die rechtzeitige Behandlung wichtig, sie kann das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen⁴

Verdacht auf NP-C?
Besuchen Sie

www.npc-si.com

Ein einfacher und unkomplizierter Test um mögliche NP-C Patienten zu identifizieren und weiterführende Informationen zu bekommen.



Achten Sie auf:^{4,5}



Ataxie –
betrifft Gangbild,
Sprache oder
Motorik



**Vertikale
supranukleäre
Blickparese (VSGP)**
– beeinträchtigte
vertikale und horizontale
Blickbewegungen



**Kognitive
Beeinträchtigung** –
verzögerte motorische
Entwicklung,
Lernschwierigkeiten

Wenn Ihr Patient **VSGP**, 2 oder mehrere der aufgezählten Symptome aufweist, bitte überweisen Sie den Patienten für **weitere Untersuchungen an ein NP-C Zentrum**

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Referenzen

1. Mengel E et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; **8**: 166
2. Wassif C, Cross J, Iben J et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genet Med* 2016; **18**(1): 41–48
3. Wraith J et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Molecular Genetics and Metabolism* 2009; **98**: 152–165

4. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 2012; **78**(20): 1560–1567
5. Hendriksz CJ, Pineda M, Fahey M, et al. Improving NP-C screening: identification of seven key discriminatory signs and symptoms. SSIEM 2014 Annual Symposium: Abstract P.372. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2014; **37** (Suppl 1): 27–185

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 103

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.**

▼ OCREVUS® (Ocrelizumab) von Roche erhält Zulassung in der Europäischen Union für schubförmige multiple Sklerose und frühe primär progrediente multiple Sklerose

OCREVUS® (Ocrelizumab), ein humanisierter, monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, hat von der europäischen Gesundheitsbehörde EMA die Zulassung für die Behandlung erwachsener Patienten

- mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung [1],
- 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 [1], erhalten.

Die Zulassung für RMS beruht auf den beiden identischen 2-jährigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Double-Dummy-Phase-III-Studien OPERA I und II, in der OCREVUS® signifikante Überlegenheit im Vergleich zu hochdosiertem Interferon beta-1a zeigen konnte:

- OCREVUS® reduzierte die jährliche Schubrate um nahezu die Hälfte [1, 2].
- OCREVUS® verhinderte fast vollständig die Entstehung neuer T1-Gd⁺-Läsionen [1, 2].
- OCREVUS® war überlegen bei der Reduktion des Risikos für Behinderungsprogression (12WCDP und 24WCDP) [1, 2].

Die Zulassung für frühe PPMS basiert auf der randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Phase-III-Studie ORATORIO, in der OCREVUS® überlegen wirksam im Vergleich zu Placebo war [1, 3]. OCREVUS® ist damit die erste und einzige Therapie, die in dieser Indikation bisher von der EMA zugelassen wurde [1].

Die häufigsten Nebenwirkungen von OCREVUS® in allen Phase-III-Studien waren Infusionsreaktionen und Infektionen der oberen Atemwege, die überwiegend leicht bis mittelschwer verliefen. Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ne-

benwirkungen und schweren Infektionen war unter OCREVUS® ähnlich groß wie in den Vergleichsgruppen [1–3].

Mit der Zulassung von OCREVUS® ist nun eine neue, wirksame, nur alle 6 Monate zu verabreichende Therapiealternative mit günstigem Sicherheitsprofil für die RMS und erstmalig auch eine Therapie für die frühe PPMS ohne routinemäßiges Monitoring zwischen den Infusionen verfügbar [1–3].

Literatur:

1. OCREVUS® (Ocrelizumab), aktuelle Fachinformation, Stand März 2018.
2. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–34.
3. Montalban X et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–20.

Weitere Information:

Mag. Bettina Puffer
Product Manager Neuroscience
Roche Austria GmbH
A-1211 Wien, Engelhorngasse 3
E-mail: bettina.puffer@roche.com

AT/OCREVUS/0818/0054

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite II

▼ 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 GmbH, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach, Deutschland. **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. März 2018

„Interdisziplinärer Schmerzdiallog“: Unzureichende Schmerz-Behandlung in Österreich

Mit dem von Sanofi initiierten „Interdisziplinären Schmerzdiallog“ fordern Experten flächendeckende, abgestufte schmerzmedizinische Versorgungseinrichtungen, eine Verankerung von Schmerzmedizin im Studium und eine entsprechende Honorierung von schmerzmedizinischen Leistungen inklusive therapeutischen Gesprächen.

Österreich hat bei der Versorgung von Schmerzpatienten Aufholbedarf. Laut der bis dato aktuellsten Gesundheitsbefragung der Statistik Austria haben ca. 1,8 Millionen Österreicher chronische Schmerzen. „Diese Zahl macht deutlich, welch große Bedeutung das Thema sowohl für die Betroffenen als auch für die, die in der Schmerzversorgung arbeiten, darstellt“, sagt Mag. Sabine Radl, Geschäftsführerin von Sanofi Österreich, anlässlich der Veranstaltung „Interdisziplinärer Schmerzdiallog“ an der Medizinischen Universität Wien.

Bei der hochkarätig besetzten Veranstaltung zeigten Experten konkrete Verbesserungsvorschläge für die Versorgung von Schmerzpatienten in Österreich auf. Allen voran fordern sie flächendeckende, abgestufte und bedarfsorientierte Versorgungseinrichtungen nach klaren Qualitätskriterien. „Zwar haben wir in Österreich Schmerzambulanzen, diese verfügen aber oft nicht über die Struktur, um die erforderlichen multimodalen, interdisziplinären Therapien anbieten zu können“, schildert OÄ Dr. Gabriele Grögl-Aringer, Präsidentin der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG). Darüber hinaus sind die Schmerzambulanzen regional sehr ungleich verteilt und haben oftmals nur wenige Stunden geöffnet. Um den Bedarf in Österreich zu decken, wären zusätzlich ca. 50 in Vollzeit betriebene Schmerzambulanzen notwendig.

Stärkung der Primärversorgung

Im niedergelassenen Bereich treten die Experten für eine Stärkung der Hausärzte und anderer Gesundheitsberufe sowie für die Etablierung von bundesweiten Heilmittelberatungsgesprächen ein. In dem Zusammenhang fordern sie eine adäquate Honorierung eines umfassenden diagnostisch-therapeutischen Gesprächs sowie der schmerzmedizi-

schen Leistungen im Leistungskatalog der Krankenkassen. Einen besonderen Stellenwert haben die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ärzten, Krankenpflegern, Apothekern, Physiotherapeuten und psychosozialen Berufen und die Überwindung von Schnittstellenproblemen. Denn insbesondere im fortgeschrittenen Stadium lassen sich Schmerzen nur noch multimodal und interdisziplinär effektiv behandeln. Vorrangiges Ziel muss es jedoch sein, durch rechtzeitige Behandlung chronische Schmerzen zu verhindern, weshalb der Prävention eine besondere Bedeutung zukommt.

Auch Mag. Beate Hartinger-Klein, Bundesministerin für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, unterstreicht in ihrem Statement anlässlich der Veranstaltung, dass „zur Steigerung der Ergebnisqualität medizinisch-therapeutischer Interventionen im Zusammenhang mit Schmerz eine präventionsorientierte, sektorenübergreifende Gestaltung der Versorgung nötig sein wird“.

Kein Pflichtfach im Medizinstudium

Im österreichischen Medizinstudium ist Schmerzmedizin nicht verpflichtend verankert. Auch das Angebot an postgraduellen, weiterführenden, schmerzmedizinischen Aus- und Weiterbildungen ist ausbaufähig. Vor zehn Jahren wurde auf Initiative der Österreichischen Schmerzgesellschaft das Schmerzdiplom der Österreichischen Ärztekammer eingeführt, was wesentlich zur Qualitätssteigerung der Behandlung der häufigsten Schmerzformen beitrug. Neben der Verankerung schmerzmedizinischer Inhalte in der Ausbildung gilt es auch, die Gesundheits- und Eigenkompetenz der Schmerzpatienten zu fördern, um sie dabei zu unterstützen, besser mit Schmerz umzugehen.

Die Teilnehmer der Podiumsdiskussion im Anschluss, hochrangige Vertreter der Patienten-anwaltschaft, Ärztekammer, Apothekerkammer, Sozialversicherung, Gesundheits- und Krankenpflege, begrüßten die Vorschläge der Experten und schlossen sich den Forderungen nach einer Stärkung der Primärversorgung, „Health Literacy“ und „Health in all Policies“ vollinhaltlich an. „Wir müssen interdisziplinär in allen Lebensbereichen am Thema Schmerz arbeiten“, betont Mag. Martin Schaffenrath, stellvertretender Vorsitzender des Hauptverbands der Österreichischen Sozialversicherungsträger. Der Präsident der Österreichischen Ärztekammer, ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Szekeres, drängt darauf, die Schritte „möglichst bald umzusetzen“. NEOS Wien-Gesundheitssprecher Stefan Gara kündigt im Rahmen der Veranstaltung sogar an, im kommenden Wiener Gemeinderat einen parteiübergreifenden Antrag für eine multimodale und interdisziplinäre Schmerzversorgung in Wien einzubringen, dem sich der stellvertretende Vorsitzende des Gesundheitsausschusses der FPÖ Wien, Gemeinderat Günter Koderhold, inhaltlich anschließt.

Zum „Interdisziplinären Schmerzdiallog“:

Sanofi hat Experten aus unterschiedlichen Gesundheitsbereichen und Politik sowie Patientenvertreter eingeladen, in Workshops den Istzustand der Versorgung von Schmerzpatienten in Österreich zu erörtern und konkrete Verbesserungsvorschläge zu erarbeiten.

Über Sanofi

Sanofi ist ein weltweites Gesundheitsunternehmen, das Menschen bei ihren gesundheitlichen Herausforderungen unterstützt. Mit unseren Impfstoffen beugen wir Erkrankungen vor. Mit innovativen Arzneimitteln lindern wir ihre Schmerzen und Leiden. Wir kümmern uns gleichermaßen um Menschen mit seltenen Erkrankungen wie um die Millionen von Menschen mit einer chronischen Erkrankung. Mit mehr als 100.000 Mitarbeitern in 100 Ländern weltweit übersetzen wir wissenschaftliche Innovation in medizinischen Fortschritt.

Weitere Information:

Mag. Sabine Sommer
Sanofi-Aventis GmbH Österreich
A-1220 Wien, Leonard-Bernstein-Straße
10, Saturn Tower
E-mail: sabine.sommer@sanofi.com



26. Jahrestagung der Gesellschaft für Schädelbasischirurgie (GSB)



Ulm

19.–20. Oktober 2018

Kliniken und Zentren
am Michelsberg | Hörsaal
Eythstraße 24 | 89075 Ulm

www.gsb-kongress.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

ARBEITSTAGUNG NEUROINTENSIVMEDIZIN



der Deutschen Gesellschaft für Neuro- Intensiv- und Notfallmedizin (DGNI)



und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG)

17.–19. JANUAR 2019 BERLIN



www.anim.de



conventus
CONGRESSMANAGEMENT

© Marco2811 | Fotolia.com

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