

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

Chronische Kopfschmerzen – Was gibt es Neues?

F. Riederer

NEUROCHIRURGIE

Spinale Navigation mit intraoperativem O-Arm-basierten 3D-Scan – Erfahrungswerte aus 1000 O-Arm-assistierten spinalen Stabilisierungsoperationen

T. Narovec, H. Stefanits, W. Senker, A. Grimmer, C. Radl, C. Leitner, A. Gruber

PSYCHIATRIE

DSM-5: Möglichkeiten und Grenzen in der Verbesserung der Klassifikation/Diagnostik psychischer Erkrankungen

H.-J. Möller

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles: Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz und Migräne, Impfungen und MS

Pharma-News

Medizintechnik

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT

ICH WILL BEIDES
FÜR MEINE PATIENTEN UND MICH



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

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern¹

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

VKA = Vitamin-K-Antagonist

Eliquis® (Apixaban):

* Warfarin

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

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

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 171

Eliquis®
Apixaban



Bristol-Myers Squibb



Neurologie

- 129 Chronische Kopfschmerzen – Was gibt es Neues?**
F. Riederer

Neurochirurgie

- 136 Spinale Navigation mit intraoperativem O-Arm-basierten 3D-Scan – Erfahrungswerte aus 1000 O-Arm-assistierten spinalen Stabilisierungsoperationen**
T. Narovec, H. Stefanits, W. Senker, A. Grimmer, C. Radl, C. Leitner, A. Gruber

Psychiatrie

- 144 DSM-5: Möglichkeiten und Grenzen in der Verbesserung der Klassifikation/Diagnostik psychischer Erkrankungen**
H.-J. Möller

Rubriken

- 154 News-Screen Neurologie**
156 News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

- 158 Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz und Migräne – Vorbeugung, Vorgehen und Tipps für den Umgang mit einer komplexen Erkrankung**
M. Vigl
- 160 Impfungen bei Patienten mit Multipler Sklerose**
H. Kollaritsch

- 164 Pharma-News**
168 Medizintechnik

- 171 Impressum**
172 Hinweise für Autoren

Titelbild: Der Referenzrahmen für die Navigation sollte in unmittelbarer Nähe zum Operationsgebiet montiert werden. Aus T. Narovec et al., Spinale Navigation mit intraoperativem O-Arm-basierten 3D-Scan – Erfahrungswerte aus 1000 O-Arm-assistierten spinalen Stabilisierungsoperationen. Abb. 4, S. 138

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

Aktive schubförmige MS?

>70.000 PatientInnen weltweit behandelt⁴

JETZT OCREVUS®

EINE HOCH- WIRKSAME THERAPIE¹

BEIM ERSTEN
ZEICHEN EINER
KRANKHEITSAKTIVITÄT

STARTEN SIE MIT OCREVUS®▼



**NAHEZU
VOLLSTÄNDIGE
UNTERDRÜCKUNG**

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



**ÜBERLEGENE
KLINISCHE ERGEBNISSE**

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



**GÜNSTIGES
SICHERHEITS-
PROFIL¹⁻³**



**ANWENDUNG
NUR 2X PRO JAHR^{*}**

ohne routinemäßigem
Monitoring zwischen
den Infusionen¹

Weiterführende Informationen auf www.rochescience.at

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, www.roche.at.

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

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

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

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

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

4. Roche Global Press Release, ECTRIMS 2018, 10/10/2018

OCREVUS®
ocrelizumab



Chronische Kopfschmerzen – Was gibt es Neues?

F. Riederer

Kurzfassung: Chronische Kopfschmerzen sind häufig eine therapeutische Herausforderung. In dieser Übersicht werden die wichtigsten chronischen Kopfschmerzen anhand der aktuellen Diagnosekriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft besprochen, was die Diagnose in der Praxis erleichtern soll.

Ein besonderer Schwerpunkt soll bei der chronischen Migräne liegen, bei der laut aktueller Definition nicht an allen Tagen mit Kopfschmerzen die Migräne Kriterien erfüllt sein müssen. Ein Medikamentenübergebrauch soll erkannt und behandelt werden. Differentialdiagnostisch soll auch an eine idiopathische intrakranielle Druckerhöhung gedacht werden (vormals Pseudotumor cerebri), v.a. wenn Sehstörungen bestehen.

Es werden neue Therapieverfahren wie die Prophylaxe der chronischen Migräne mit mo-

noklonalen Antikörpern gegen das „Calcitonin gene-related peptide“ (CGRP) und Neurostimulationsverfahren wie etwa die nicht-invasive Vagusnervstimulation zur Clusterkopfschmerz- und Migränetherapie vorgestellt.

Schlüsselwörter: Chronische Migräne, Diagnosekriterien, Medikamentenübergebrauch, chronischer Clusterkopfschmerz, CGRP, Neurostimulation

Abstract: Chronic headaches – what's the news? The management of chronic headaches is challenging. The present review summarizes the most important chronic headache syndromes, based on International Headache Society Criteria. A focus will be on chronic migraine, which may include headache days

without migraine specific features. In the management of chronic migraine, it is important to recognize and treat medication overuse. An important differential diagnosis for chronic migraine is headache associated with idiopathic intracranial hypertension, particularly, if visual disturbances are present. New treatment options such as the prophylaxis of chronic migraine with monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP) will be discussed as well as neurostimulation techniques such as non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of cluster headache and migraine. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (4): 129–35.**

Keywords: Chronic migraine, diagnostic criteria, medication overuse, chronic cluster headache, CGRP, Neurostimulation

■ Einleitung und Definition

Chronische Kopfschmerzen gehen mit hohem Leidensdruck und verminderter Lebensqualität für die Betroffenen einher und führen auch zu einer bedeutsamen sozioökonomischen Belastung. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz chronischer Kopfschmerzen bei etwa 4 %, wobei etwa die Hälfte (2 %) davon unter einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch leidet [1]. In spezialisierten Ambulanzen ist der Anteil der Patienten mit chronischen Kopfschmerzen wesentlich höher, es leiden in solchen Kollektiven etwa 50–70 % aller Patienten unter einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch.

Primäre Kopfschmerzen, bei denen der Kopfschmerz mit seinen Begleitsymptomen die Erkrankung *per se* ist, die also nicht auf eine sekundäre Ursache zurückzuführen sind, sind in der Regel wiederkehrend, also in Attacken auftretend und stellen somit gewissermaßen eine chronische Erkrankung dar, wobei im Falle der Migräne und des Clusterkopfschmerzes eine starke genetische Komponente angenommen wird.

In der Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft [2] wird aber die Bezeichnung „chronisch“ anders verwendet (Tabelle 1). Bei der Migräne und beim Spannungskopfschmerz bedeutet „chronisch“, dass Kopfschmerzen an 15 oder mehr Tagen pro Monat über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten auftreten. Bei Kopfschmerz-Syndromen mit sehr häufigen Attacken, zu denen der Clusterkopfschmerz, die

paroxysmale Hemikranie und das SUNCT-Syndrom („short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing“) gehören, wird „chronisch“ wie folgt definiert: Hier sind Kopfschmerzen mit wiederholten Attacken über zumindest ein Jahr hindurch gemeint, ohne Pause über 3 oder mehr Monate.

■ Klinische Herangehensweise und Differentialdiagnostik

Eine ausführliche Anamnese lässt in vielen Fällen eine Diagnosestellung zu. Ein Kopfschmerztagebuch, in dem neben der Frequenz, der Dauer und Intensität der Kopfschmerzen auch Begleitsymptome sowie die Akutmedikation prospektiv erfasst werden, kann die Diagnose weiter untermauern. Gut verwendbar sind z. B. die Kopfschmerztagebücher der deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (<http://www.dmkg.de/patienten/dmkg-kopfschmerzkalendar.html>). Es sollen zudem auch psychiatrische Komorbiditäten erfasst werden, wobei hier der HADS [3] als Screeningtool für Angst und Depression verwendet werden kann.

Bei der chronischen Migräne bestehen gemäß den neuen Diagnosekriterien [2] seit mindestens 3 Monaten an 15 oder mehr Tagen im Monat Kopfschmerzen, wobei an mindestens 8 Tagen Charakteristika einer Migräne wie Einseitigkeit, pulsierende Kopfschmerzen, Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit oder Ansprechen der Kopfschmerzen auf Triptane erfüllt sein müssen.

Tabelle 1: Definition chronische Kopfschmerzen

Migräne, Spannungskopfschmerz:

Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat an ≥ 4 h pro Tag über ≥ 3 Monate

Clusterkopfschmerz, paroxysmale Hemikranie, SUNCT-Syndrom:

Dauer der Schmerzepisode ≥ 1 Jahr, Pause < 3 Monate

Eingelangt am: 19.08.2018, angenommen am: 20.08.2018

Aus der 2. Neurologischen Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

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



NEU
SPEZIFISCH
GEGEN
MIGRÄNE

DIE MIGRÄNEPROPHYLAXE

Erster und einziger humaner
Antikörper zur CGRP-
Rezeptorblockade¹

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



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

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma GmbH

Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 16369, www.novartis.at

www.migräne-experts.at, www.migräne-service.at

* 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

Fkt auf Seite: 170

Tabelle 2: Definition der chronischen Migräne (nach [2])

Kopfschmerzen (migräneartig oder Spannungskopfschmerzartig) an ≥ 15 Tagen pro Monat für > 3 Monate, welche die Kriterien B und C erfüllen.

Der Patient hatte früher zumindest 5 Attacken welche die Kriterien einer Migräne ohne Aura oder Migräne mit Aura erfüllten.

An ≥ 8 Tagen muss einer der folgenden Punkte erfüllt sein:

- Kriterien einer Migräne ohne Aura
- Kriterien einer Migräne mit Aura
- Der Patient denkt zu Beginn der Attacke, dass es eine Migräne ist und die Kopfschmerzen sprechen auf ein Triptan oder Ergotaminpräparat an.
- Keine bessere Kopfschmerzdiagnose gemäß der Klassifikation.

Tabelle 3: Übersicht chronische Kopfschmerzen**Klinik wie Migräne oder Spannungskopfschmerz**

Chronische Migräne & „Medication overuse headache“ (MOH)
 Chronischer Spannungskopfschmerz
 Neu aufgetretener täglicher Kopfschmerz („New daily persistent headache“)
 Kopfschmerz bei idiopathischer intrakranieller Hypertension¹
 Chronischer posttraumatischer Kopfschmerz¹

Trigemino-autonome Symptome

Chronischer Clusterkopfschmerz
 Chronisches SUNCT-Syndrom
 Chronische paroxysmale Hemikranie²
 Hemicrania continua²

¹Dies ist eine sekundäre Kopfschmerzform.²Sprechen definitionsgemäß auf Indomethacin an.

Eine chronische Migräne entwickelt sich in der Regel aus einer episodischen Migräne, hier sind Stress, Adipositas, häufige Einnahme von Medikamenten zur Attackentherapie und affektive Störungen Risikofaktoren [4]. Ein besonderer Risikofaktor für die Chronifizierung dürfte die Einnahme von Barbituraten und Opiaten sein [5] (welche in Europa bei Kopfschmerzpatienten wenig eingesetzt werden). Die neue Definition berücksichtigt, dass bei der chronischen Migräne an einzelnen Tagen die Kopfschmerzen nicht migränetypisch sein können, was im Rahmen der Transformation einer episodischen in eine chronische Migräne häufig beobachtet wird (Tabelle 2).

Eine besondere Bedeutung kommt dem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch („medication overuse headache“, MOH) zu. Es handelt sich hierbei um einen chronischen Kopfschmerz (also mindestens 15 Kopfschmerztage seit > 3 Monaten) mit Einnahme von Medikation zur Behandlung der Attacken an mindestens 15 Tagen pro Monat, wenn ausschließlich einfache Schmerzmittel genommen werden, oder an mindestens 10 Tagen, wenn Triptane, Opiate oder Kombinationspräparate genommen werden [2]. Ein MOH kann sich aus primären Kopfschmerzen wie Migräne oder Spannungskopfschmerz entwickeln, wenn Schmerzmedikamente zu häufig eingenommen werden, auch wenn der Kopfschmerz nicht der Grund für die Schmerzmitteleinnahme war [6]. Beim Clusterkopfschmerz entsteht nur sehr selten ein MOH, wobei in diesen Fällen wohl eine komorbide Migräne bestehen muss [7].

Beim MOH kommt es zu neuroplastischen Veränderungen in schmerzmodulierenden Regionen wie etwa dem periaquäduktalen Grau, welche nach Entzug wieder reversibel sind [8]. In der vorigen Ausgabe der Kopfschmerzklassifikation konnte ein MOH nur diagnostiziert werden, wenn es nach einem Medika-

mentenentzug zu einer Verbesserung kam. Dadurch war eine Diagnose nur retrospektiv möglich. In der aktuellen Version der Klassifikation ist die Diagnose des MOH auch prospektiv ohne die Beweisführung, dass der Übergebrauch die Ursache der Kopfschmerzen war, möglich. Es kommt aber nach Entzug längerfristig bei nur 50–60 % zu einer Verbesserung [9].

Beim chronischen Spannungskopfschmerz sind die Schmerzen zumeist moderat, bilateral drückend, ohne wesentliche Sinnesüberempfindlichkeit oder Übelkeit (leichte Übelkeit möglich) und nehmen bei körperlicher Aktivität nicht zu. Hier sollte mittels Kopfschmerztagebuch evaluiert werden, ob eine chronische Migräne in Betracht gezogen werden kann (es müssten Migränefeatures an 8 Tagen pro Monat vorliegen) oder ob ein Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch vorliegt. Der chronische Spannungskopfschmerz entwickelt sich in der Regel aus einem hochfrequenten episodischen Spannungskopfschmerz.

Kommt es mit genau definiertem Datum zu einem Dauerkopfschmerz (meist wie Migräne oder Spannungskopfschmerz), ohne dass vorher häufige Kopfschmerzen oder ein zeitnahes Trauma bestanden, ist ein neu aufgetretener täglicher Kopfschmerz („new daily persistent headache“, NDPH) in Betracht zu ziehen [2]. Dieses Krankheitsbild ist bis jetzt wenig verstanden. Sekundäre Ursachen müssen ausgeschlossen werden, psychiatrische Komorbiditäten sollen erkannt werden.

Bei chronischen Kopfschmerzen (Tabelle 3) mit dem Phänotyp einer Migräne oder eines Spannungskopfschmerzes soll differentialdiagnostisch auch an eine idiopathische intrakranielle Hypertension (vormals Pseudotumor cerebri) gedacht werden, insbesondere wenn auch Sehstörungen bestehen [10]. Typischerweise liegt hier auch eine Stauungspapille vor. Begleitsymptome können Schwindel und horizontale Doppelbilder durch eine Abducensparese sein, außerdem besteht oft eine Hyposmie, womöglich durch Druck auf den Nervus olfactorius [11]. Der Liquordruck, der bei dem in Seitenlage liegenden Patienten gemessen werden soll, liegt über 25 cm H₂O. Im MRT können sich Zeichen wie eine partielle Empty-Sella, eine Erweiterung der Opticusscheiden, eine dorsale Abflachung der Bulbi, eine Protrusion der Papille im Auge oder Stenosen des Sinus transversus zeigen [2]. Es soll eine Venendarstellung mit MRT- oder CT-Venografie erfolgen, um Stenosen oder Thrombosen zu erkennen. Eine Gesichtsfelduntersuchung und ein OCT (optische Kohärenztomografie) werden empfohlen [10].

Beim chronischen Clusterkopfschmerz treten die typischen einseitigen Attacken mit trigemino-autonomen Begleitsymptomen wie Lakrimation, Augenrötung, Horner-Syndrom, nasaler Kongestion oder Naselaufen häufig mehrmals täglich auf und dauern 15 bis 180 min an. Definitionsgemäß beträgt die attackenfreie Zeit weniger als 3 Monate pro Jahr [2]. Beim SUNCT-Syndrom („short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing“) liegt die Attackendauer bei 1 bis 600 Sekunden, bei der paroxysmalen Hemikranie bei 2 bis 30 min [2]. Die trigemino-autonomen Begleitsymptome können beim SUNCT-Syndrom und bei der paroxysmalen Hemikranie etwas weniger ausgeprägt sein als beim Clusterkopfschmerz. Wiederum bestehen bei der chro-

nischen paroxysmalen Hemikranie und beim chronischen SUNCT-Syndrom die Attacken über mehr als ein Jahr hindurch, ohne Pausen von mindestens 3 Monaten.

Bei der Hemicrania continua, welche neuerdings ebenso wie der Clusterkopfschmerz, das SUNCT-Syndrom oder die paroxysmale Hemikranie den trigemino-autonomen Kopfschmerzen zugerechnet wird, handelt es sich um einen chronischen einseitigen Kopfschmerz, welcher länger als 3 Monate andauert. Es kommt ipsilateral zu trigemino-autonomen Symptomen. Es wurde nun auch ein remittierender Subtyp erkannt, bei dem es ohne Behandlung zu schmerzfreien Phasen länger als 24 h kommt. Die Hemicrania continua und die paroxysmale Hemikranie sollen durch therapeutische Dosen (Tagesdosis 150–225 mg p.o.) von Indomethacin vollständig unterdrückt werden [2].

Der chronische posttraumatische Kopfschmerz (persistierender Kopfschmerz, zurückzuführen auf ein Schädel-Hirntrauma) muss definitionsgemäß innert 7 Tagen nach dem Trauma auftreten [2], wobei in der Vergangenheit auch längere Intervalle zwischen Trauma und Manifestation der Kopfschmerzen berücksichtigt wurden. Posttraumatische Kopfschmerzen treten am häufigsten nach einem leichten Schädel-Hirntrauma auf. Klinisch können sie einer Migräne oder einem Spannungskopfschmerz ähneln, selten wohl auch einem Clusterkopfschmerz oder anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen, wobei hier eine Prädisposition anzunehmen ist [12–14].

Bei chronischen trigemino-autonomen Kopfschmerzen sollte zum Ausschluss sekundärer Ursachen ein Schädel-MRT erfolgen, auch bei anderen chronischen Kopfschmerzen wird gemäß einem Konsensus-Papier der European Headache Federation zumeist ein Schädel-MRT empfohlen [15].

■ Neue Therapieoptionen und Ansätze

Chronische Migräne

Zur Prophylaxe der chronischen Migräne können evidenzbasiert Topiramat und Botulinumtoxin-A, das an definierten Injektionspunkten frontal, temporal, okzipital und nuchal injiziert wird, eingesetzt werden [4, 15]. Bei Topiramat können Nebenwirkungen wie etwa kognitive Verschlechterung oder depressive Verstimmung limitierend sein. In der Praxis werden auch gängige Substanzen zur Migräneprophylaxe, wie Betablocker, Kalziumantagonisten oder Antidepressiva eingesetzt, wobei die Evidenz für die chronische Migräne hier mäßig ist und wiederum Nebenwirkungen problematisch sein können. Monoklonale Antikörper gegen CGRP (Calcitonin gene-related peptide) oder dessen Rezeptor sind in der Migräneprophylaxe wirksam und wurden speziell hierfür entwickelt. Die Applikation erfolgt meist subkutan monatlich oder alle 3 Monate. Im Vergleich zu Placebo hatten die Patienten etwa 2–2,5 Kopfschmerztag weniger pro Monat, wobei der Anteil der Patienten mit einer mehr als 50-prozentigen Reduktion der Kopfschmerztag/Monat signifikant größer war (etwa 40 % vs. 20 %) [16–18]. Der Wirkungseintritt ist rascher als bei herkömmlichen Prophylaktika. Bis jetzt wurden noch keine schwerwiegenden Nebenwirkungen mit CGRP-Antikörpern in Zusammenhang gebracht [18]. CGRP

ist ein potenter Vasodilatator und wird während Migräne- und Clusterkopfschmerzattacken ausgeschüttet. Es kommt u.a. in den trigeminalen Gefäß-Nerven-Endigungen, im Ganglion trigeminale und auch im kaudalen Trigeminskern vor und spielt bei der Übertragung von Schmerzreizen eine Rolle [19]. Da CGRP-Antagonisten konsistent in der Migräneprophylaxe wirksam sind und (im Falle der kleinen Moleküle) auch akut wirksam sind, ist davon auszugehen, dass CGRP ein wesentlicher „Player“ in der Migränepathophysiologie ist.

Erenumab (Aivomig®), ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor, wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen und steht seit Kurzem zur Verfügung.

In der Akuttherapie der Migräne ist Lasmiditan, ein 5HT_{1F}-Agonist, wirksam [19]. Lasmiditan wirkt im Gegensatz zu den Triptanen nicht vasokonstriktiv, Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Schwindel, Parästhesien und Übelkeit [19]. Die Substanz ist noch nicht am Markt, Daten bei chronischer Migräne bleiben abzuwarten.

Spannende Entwicklungen gibt es auch im Bereich **Neuromodulation**, wie kürzlich in einer Übersicht [20] zusammengefasst. Es wurden Geräte entwickelt, mit denen die Patienten selbst den N. vagus durch Kontakt von Elektroden mit der Haut stimulieren können (nicht-invasive, transkutane Vagusnervstimulation). Das Nemos®-Gerät wird ins Ohr ähnlich einem Ohrhörer eingesetzt, um den aurikulären Ast des Nervus vagus zu stimulieren (Abb. 1a). Das gammaCore®-Gerät ist ein U-förmiges Gerät, mit dem der Patient selbst eine Stimulation am rechten Hals über der Arteria carotis durchführt (Abb. 1b). Es kommt durch die Stimulation zu einer Aktivierung von nozizeptiven und schmerzmodulierenden Hirnarealen, wie etwa dem spinalen Trigeminskern und dem periaquäduktalen Grau [21].

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Vagusnervstimulation die kortikale Streudepolarisation („cortical spreading depression“) hemmt [22], die der Migräneaura wahrscheinlich zugrunde liegt und möglicherweise auch bei der Migräne ohne Aura eine Rolle spielt [23]. Die nicht-invasive Vagusnervstimulation über den aurikulären Ast führte in einer randomisierten placebokontrollierten Studie zu einer Reduktion der Kopfschmerztag bei chronischer Migräne [24]. Die Stimulation mittels GammaCore zeigte in einer randomisierten kontrollierten Studie zur Prävention der chronischen Migräne nur in der offenen Verlängerungsphase einen positiven Effekt [25].

Bei der externen Trigeminsstimulation handelt es sich ebenfalls um ein nicht-invasives Verfahren, bei dem ein kleines Gerät (Cefaly®) ähnlich wie eine Brille getragen oder auf die Stirne aufgeklebt wird. Es erfolgt die bilaterale elektrische Stimulation des N. ophthalmicus über die Äste N. supraorbitalis und N. trochlearis (Abb. 1c). Bei episodischer Migräne kam es zu einer Reduktion der Attackenfrequenz [26], es laufen Studien bei chronischer Migräne.

Ein weiteres nicht-invasives Stimulationsverfahren, das derzeit bei der chronischen Migräne untersucht wird, ist die Gleich-

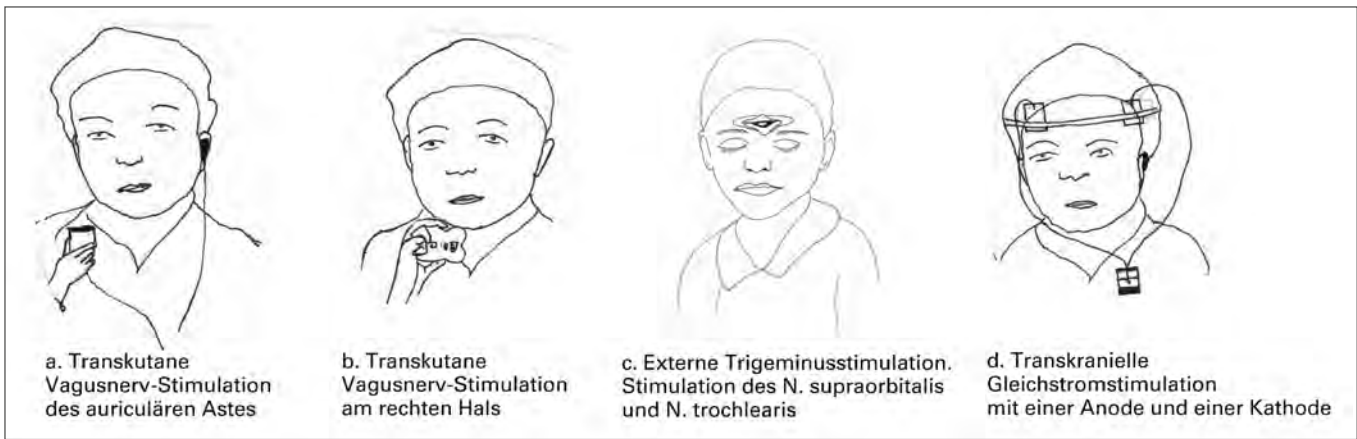


Abbildung 1: Geräte zur Neuromodulation bei chronischer Migräne

stromstimulation, bei der 2 Elektroden am Kopf angebracht werden (Abb. 1d), um mit einer geringen Stromstärke von 1–2 mA das Ruhemembranpotential zu modifizieren, um eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit zu erzielen. Eine randomisierte placebokontrollierte Studie mit 42 Patienten mit episodischer Migräne zeigte, dass anodale Stimulation über dem linken Motorkortex an 20 aufeinander folgenden Tagen zu einer im Vergleich zu Placebo signifikanten Reduktion der Attackenfrequenz und der Einnahme von Akutmedikation führte [27]. Studien zur chronischen Migräne sind am Laufen, etwa am Universitätsspital Zürich (PD Dr. Michels).

Chronischer Spannungskopfschmerz

Beim Spannungskopfschmerz gibt es Hinweise auf Wirksamkeit der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS). In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit der rTMS zur Prävention von chronischer Migräne und chronischen Spannungskopfschmerz untersucht [28]. Die Patienten erhielten entweder 3-mal eine rTMS über dem linken Motorkortex oder 1 mal rTMS und 2 Sham-Stimulationen. In beiden Gruppen (jeweils gemischt Spannungskopfschmerz und Migräne) kam es zu einer signifikanten Verbesserung mit Reduktion der Kopfschmerzfrequenz in 79 % bzw. 65 % der Patienten, wobei die Gruppenunterschiede nicht signifikant waren. Diese Studie hatte keinen Placebo-Arm.

Chronischer Clusterkopfschmerz

Der chronische Clusterkopfschmerz ist vielfach eine große therapeutische Herausforderung. Zur Prophylaxe können Verapamil und Lithium eingesetzt werden; Steroidstöße oder Infiltration des Nervus occipitalis mit Lokalanästhetikum und Steroid wirken nur passager und sind keine Dauerlösung. Monoklonale Antikörper gegen CGRP werden auch zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes untersucht, wobei die Ergebnisse mit sehr großer Spannung erwartet werden. In den letzten Jahren war die klinische Forschung auch auf die Neuromodulation fokussiert. Die nicht-invasive transkutane Vagusnervstimulation wurde zur Prophylaxe und zur Attackentherapie und beim Clusterkopfschmerz untersucht. Eine Stimulation zu 2 Zeitpunkten täglich reduzierte die Attackenfrequenz beim episodischen und chronischen Clusterkopfschmerz, wie in offenen Studien gezeigt wurde [9, 29–31]. Ein Ansprechen der Attacken auf die nicht-invasive Vagusnervstimulation, die aus der offenen Studie abgeleitet wurde [29], konnte in einer placebokontrollierten Studie nur in einer Subgruppe mit epi-

sodischen Clusterkopfschmerz gezeigt werden, wobei es in der Gruppe mit chronischem Clusterkopfschmerz zu keinem Ansprechen der Attacken kam [32].

Beim chronischen Clusterkopfschmerz kann die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum durchgeführt (SPG-Stimulation) werden. Das Ganglion sphenopalatinum ist Teil des efferenten Schenkels des trigemino-autonomen Reflexes, welcher beim Clusterkopfschmerz eine wesentliche Rolle spielt, insofern eine Enthemmung dieser Reflexe angenommen wird. Zur Stimulation des Ganglion sphenopalatinum wird ein Stimulator (Pulsante®) in die Fossa pterygopalatina implantiert, der vom Patienten selbst mit einer Fernbedienung aktiviert werden kann. Die Stimulation kann sowohl den akuten Schmerz als auch die Attackenfrequenz vermindern [33]. In einer Beobachtungsstudie über 2 Jahre konnten 45 % der Patienten die Attacken behandeln, bei 33 % kam zu einer Reduktion der Attackenfrequenz [34].

Bei der Occipitalis-Stimulation werden Elektroden über dem Nervus occipitalis major und minor implantiert. Da gelegentlich ein Seitenwechsel der Attacken beobachtet wird, kann bilateral implantiert werden. Eine Stimulation führte in offenen Studien zu einer bedeutsamen Reduktion der Attacken, bei einigen Patienten über einen längeren Zeitraum von mehreren Jahren [29, 35, 36]. Eine randomisierte placebokontrollierte Studie zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes wird gerade durchgeführt (ICON-Study) [37].

In einem Konsensus-Papier der European Headache Federation wird beim therapieresistenten chronischen Clusterkopfschmerz die SPG oder eine Nervus occipitalis-Stimulation vor Evaluation der Tiefenhirnstimulation empfohlen [38].

SUNCT-Syndrom

Aufgrund der Seltenheit dieses Syndroms gibt es kaum Evidenz zur Behandlung. Pragmatisch können Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin oder Infiltrationen des Nervus occipitalis versucht werden. In der Literatur wurden die Tiefenhirnstimulation im ventralen tegmentalen Areal bzw. im Hypothalamus [39, 40] und die ONS [41] durchgeführt, wobei offene Studien positive Daten ergaben. Bei der Evaluation invasiver Therapieverfahren beim SUNCT-Syndrom sollte aber auch die Dekompressions-Operation nach Janetta in Betracht gezogen werden, von der einige Patienten sehr profitierten [42].

Tabelle 4: Neurostimulation beim chronischen Kopfschmerz

Methode	Indikation	Anwendung	Verfügbarkeit / Kommentar
Transkutane Vagusnervstimulation (tVNS)	Chronische Migräne Clusterkopfschmerz	Prophylaxe Prophylaxe / Attackentherapie	Ja
Externe Trigeminalstimulation (eTNS)	Chronische Migräne	Prophylaxe (Akuttherapie)	Ja
Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) Single Pulse TMS	Chronische Migräne Chronischer Spannungskopfschmerz Chronische Migräne (mit Aura)	Prophylaxe	Weitere Evaluation nötig
Transkranielle Gleichstromstimulation (DCS)	Chronische Migräne	Prophylaxe	Weitere Evaluation nötig
Ganglion sphenopalatinum-Stimulation (SPG)	Chronischer Clusterkopfschmerz (Migräne)	Prophylaxe / Attackentherapie	Ja, Zentren
Nervus occipitalis-Stimulation (ONS)	(Chronische Migräne) Chronischer Clusterkopfschmerz Chronisches SUNCT Hemicrania continua	Prophylaxe	Ja, Zentren
Tiefenhirnstimulation DBS	Chronischer Clusterkopfschmerz Chronisches SUNCT	Prophylaxe	Ja, Zentren Kontrovers

Anmerkung: Zu keinem der Verfahren besteht ein hoher Evidenzgrad (2 positive randomisierte kontrollierte Studien von hoher Qualität), nicht zuletzt deshalb, weil bei Neurostimulationsverfahren die Verblindung schwierig sein kann.

Hemicrania continua

Eine kleine Crossover-Studie, bei der die ONS an- und abgeschaltet wurde, zeigte gute Wirksamkeit der ONS bei der Hemicrania continua [43], wobei diese Studie nicht placebo-kontrolliert war. Die Autoren sahen einen möglichen Einsatz der ONS bei Hemicrania continua, falls Indomethacin nicht vertragen wird.

■ Resumé und Ausblick

Es befinden sich erfolgversprechende Optionen zur Therapie chronischer Kopfschmerzen in Entwicklung, allen voran monoklonale Antikörper gegen CGRP zur Migräneprophylaxe. Auch eine neue Substanz zur Attackentherapie (Lasmiditan) wird wahrscheinlich unser therapeutisches Repertoire bereichern. Nicht-invasive Neurostimulationsverfahren sind eine zusätzliche Therapiemöglichkeit, da sie wenige Nebenwirkungen haben.

Eine multimodale Therapie unter Berücksichtigung auch psychiatrischer Komorbiditäten wird weiterhin essentiell in der Behandlung von Patienten mit chronischen Kopfschmerzen bleiben.

Literatur:

- 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. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–70.
- May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Rev Neurol* 2016; 12: 455–64.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48: 1157–68.
- Schmid CW, Maurer K, Schmid DM, et al. Prevalence of medication overuse headache in an interdisciplinary pain clinic. *J Headache Pain* 2013; 14: 4.
- Paemeleire K, Evers S, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12: 122–7.
- Riederer F, Gantenbein AR, Marti M, Luechinger R, Kollias S, Sandor PS. Decrease of gray matter volume in the mid-brain is associated with treatment response in medication-overuse headache: possible influence of orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 2013; 33: 15343–9.
- Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010; 9: 391–401.
- Jensen RH, Radojicic A, Yri H. The diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension and the associated headache. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 317–26.
- Kunte H, Schmidt F, Kronenberg G, et al. Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2013; 81: 379–82.
- Manzoni GC, Lambru G, Torelli P. Head trauma and cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 130–6.
- Lambru G, Matharu M. Traumatic head injury in cluster headache: cause or effect? *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16: 162–9.
- Matharu MJ, Goadsby PJ. Post-traumatic chronic paroxysmal hemicrania (CPH) with aura. *Neurology* 2001; 56: 273–5.

PD Dr. Franz Riederer



2000 Promotion in Humanmedizin an der Universität Wien. 2001 Facharztausbildung Neurologie in Lübeck und Wien. 2008 Facharzt für Neurologie am Krankenhaus Wien-Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel. 2009 Research Fellow am Universitätsspital Zürich / Schmerzambulanz der Zahnklinik der Universität Zürich. 2010 Erwin Schrödinger Stipendiat am Universitätsspital Zürich / Schmerzambulanz Nottwil. 2011 bis dato Lehre an der Universität Zürich. 2012 Habilitation im Fach Neurologie an der Universität Zürich.

2013 bis dato Oberarzt Neurologie am Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel. 2014 bis dato Leiter der Kopfschmerzambulanz ebenda. Ab 2015 Klinischer Wissenschaftler am Karl Landsteiner Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie. Mitgliedschaften: Österreichische Gesellschaft für Epileptologie, Österreichische Gesellschaft für Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung, Österreichische Kopfschmerzgesellschaft, Schweizerische Kopfwehgesellschaft, International Headache Society

■ Interessenkonflikte

F. Riederer hat Vorträge für Novartis, Teva und Menarini gehalten und hat an Advisory Boards von Novartis teilgenommen. Der vorliegende Beitrag wurde ohne finanzielle Unterstützung verfasst.

15. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain* 2015; 17: 5.
16. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113–22.
17. Tepper S, Ashina M, Reuter U, 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: 425–34.
18. Raffaelli B, Reuter U. The biology of monoclonal antibodies: focus on calcitonin gene-related peptide for prophylactic migraine therapy. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 324–35.
19. Schuster NM, Rapoport AM. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nature Rev Neurol* 2016; 12: 635–50.
20. Riederer F. Neurostimulationsverfahren bei Kopfschmerz. *Schweizer Zeitschrift Psychiatrie und Neurologie* 2018; 2: 13–8.
21. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. *Brain Stimulation* 2015; 8: 624–36.
22. Chen SP, Ay I, de Moraes AL, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression. *Pain* 2016; 157: 797–805.
23. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nature Rev Neurosci* 2003; 4: 386–98.
24. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain* 2015; 16: 543.
25. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology* 2016; 87: 529–38.
26. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013; 80: 697–704.
27. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *Chotmaihet thangkaet [J Med Assoc Thailand]* 2012; 95: 1003–12.
28. Kalita J, Laskar S, Bhoi SK, Misra UK. Efficacy of single versus three sessions of high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic migraine and tension-type headache. *J Neurology* 2016; 263: 2238–46.
29. Nesbitt AD, Marin JC, Tompkins E, Rutledge MH, Goadsby PJ. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 2015; 84: 1249–53.
30. Gaul C, Diener HC, Silver N, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREVENTION and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia* 2016; 36: 534–46.
31. Gaul C, Magis D, Liebler E, Straube A. Effects of non-invasive vagus nerve stimulation on attack frequency over time and expanded response rates in patients with chronic cluster headache: a post hoc analysis of the randomised, controlled PREVA study. *J Headache Pain* 2017; 18: 22.
32. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia* 2018; 38: 959–69.
33. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013; 33: 816–30.
34. Jurgens TP, Barloese M, May A, et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia* 2017; 37: 423–34.
35. D'Ostilio K, Magis D. Invasive and non-invasive electrical pericranial nerve stimulation for the treatment of chronic primary headaches. *Curr Pain Headache Rep* 2016; 20: 61.
36. Magis D, Gerard P, Schoenen J. Invasive occipital nerve stimulation for refractory chronic cluster headache: what evolution at long-term? Strengths and weaknesses of the method. *J Headache Pain* 2016; 17: 8.
37. Wilbrink LA, Teernstra OP, Haan J, et al. Occipital nerve stimulation in medically intractable, chronic cluster headache. The ICON study: rationale and protocol of a randomised trial. *Cephalalgia* 2013; 33: 1238–47.
38. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14: 86.
39. Leone M, Proietti Cecchini A. Deep brain stimulation in headache. *Cephalalgia* 2016; 36: 1143–8.
40. Miller S, Akram H, Lagratta S, Hariz M, Zrinzo L, Matharu M. Ventral tegmental area deep brain stimulation in refractory short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks. *Brain* 2016; 139: 2631–40.
41. Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-term follow up of intractable chronic short lasting unilateral neuralgiform headache disorders treated with occipital nerve stimulation. *Cephalalgia* 2018; 38: 933–42.
42. Hassan S, Lagratta S, Levy A, Matharu M, Zrinzo L. Microvascular decompression or neuromodulation in patients with SUNCT and trigeminal neurovascular conflict? *Cephalalgia* 2018; 38: 393–8.
43. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurology* 2008; 7: 1001–12.

Fachkurzinformation 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

Spinale Navigation mit intraoperativem O-Arm-basierten 3D-Scan – Erfahrungswerte aus 1000 O-Arm-assistierten spinalen Stabilisierungsoperationen

T. Narovec, H. Stefanits, W. Senker, A. Grimmer, C. Radl, C. Leitner, A. Gruber

Kurzfassung: Die minimal invasive perkutane spinale Stabilisierung ist in den letzten Jahren zu einer häufig verwendeten chirurgischen Technik avanciert. Die Grundlage für diese Operation ist die exakte radiologische Darstellung spinaler Strukturen, da die Möglichkeit zur Orientierung nach anatomischen Merkmalen fehlt. Der Einsatz der O-Arm-basierten spinalen Navigation ermöglicht eine genaue Platzierung der Pedikelschrauben und reduziert somit die Wahrscheinlichkeit einer Schraubenfehl- lage. Außerdem wird die Orientierung in Bereichen mit unzureichender biplanarer bildgebender Darstellung, wie etwa der kranialen Brust- wirbelsäule (BWS), deutlich erleichtert. Auch bei langstreckigen höhergradigen Skoliosen

ermöglicht die Planung der Schraubentrajektorie auf Basis des intraoperativen O-Arm-Scans ein exaktes Einbringen der Pedikelschrauben.

Schlüsselwörter: Perkutane Stabilisierung der WS, spinale Navigation, O-Arm, Pedikelschrauben

Abstract: Spinal navigation by O-arm imaging – experience of 1000 O-arm assisted spinal stabilizations. Minimally invasive percutaneous pedicle fixation techniques have progressively been used in recent years. Precise radiological imaging of the spine is essential for safe pedicle screw insertion. The O-arm imag-

ing system ensures accurate screw placement and decreases screw malplacement rates. It is most helpful in the upper thoracic spine, where the patient's arms and many operating tables usually interfere with the appropriate imaging of relevant anatomical structures. Planning of pedicle screw trajectories based on intraoperative O-arm scan facilitates the insertion of screws even in difficult anatomic locations and situations, e.g. in the upper thoracic spine or in high grade scoliosis patients. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2018; 19 (4): 136–42.

Keywords: Percutaneous spinal stabilization, spinal navigation, O-arm, pedicle screws

■ Einleitung

Die Instabilität der Wirbelsäule wird als Verlust der Fähigkeit der Wirbelsäule, unter physiologischer Belastung ein Zusammenspiel der Wirbelkörper ohne Schädigung des Duralsacks oder der Nervenwurzel zu gewährleisten, definiert [1]. Alternativ wird die Instabilität als Vorgang beschrieben, der unter physiologischen Belastungen zu abnormalen Bewegungen und Deformationen der Wirbelsäule führt [2].

Ätiologisch können die Instabilitäten in angeborene (juvenile Skoliose, Listhesis vera u.a.) und erworbene gegliedert werden. Letztere lassen sich in posttraumatisch, primär degenerativ und entzündlich/tumorös unterteilen.

Jahrelang standen als einzige Behandlungsmöglichkeiten langwierige und häufig belastende, konservative Methoden zur Verfügung, bis schließlich zu Beginn des 20. Jahrhunderts verschiedene Fusionsmethoden entwickelt wurden. Roy Camille perfektionierte schlussendlich die Methode der transpedikulären Verschraubung [3], welche die beste biomechanische Rigidität bietet und so in den letzten Jahren zum Goldstandard avancierte [4].

Bei der transpedikulären Verschraubung wird die Schraube zentral im Pedikel wie in einem Dübel platziert. Eine optimal gesetzte Schraube füllt den gesamten Pedikel aus, ohne die Kortikalis zu perforieren. Für die exakte Platzierung sind ein optimaler Eintrittspunkt in den Pedikel, ein perfekter Trajek-

Tabelle 1: Voraussetzungen für die exakte Platzierung von Pedikelschrauben

1. Exakter Eintrittspunkt
2. Winkel der Schraubentrajektorie in axialer und sagittaler Ebene
3. Schraubenlänge

torienwinkel in sagittaler und axialer Ebene sowie die richtige Schraubenlänge erforderlich (Tabelle 1).

Das Setzen der Pedikelschrauben kann technisch auf drei verschiedene Arten erfolgen:

Der Eintrittspunkt wird anhand der anatomischen Landmarken identifiziert und der Winkel der Trajektorie wird gemäß der präoperativen Bildgebung mittels CT oder MRT bestimmt. Die Strukturen, die zur Orientierung benötigt werden, müssen im Rahmen der Operation freigelegt werden. Roy-Camille definiert den Eintrittspunkt als Schnittpunkt der horizontal

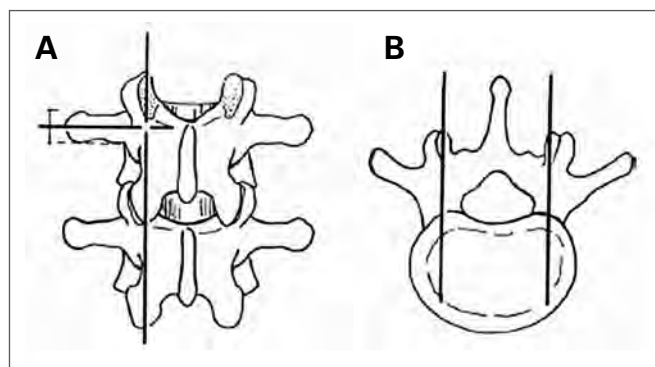


Abbildung 1: Pedikeintrittspunkt nach Roy-Camille im Schnittpunkt der Horizontallinie durch den Processus transversus und der Vertikallinie durch den Processus articularis in coronarer Ansicht von dorsal (A) sowie axialer Projektion (B).

Eingelangt am 11.09.2017, angenommen nach Überarbeitung am 12.10.2018
Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Neuromed Campus, Kepler-Universitätsklinikum Linz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Andreas Gruber, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Neuromed Campus, Kepler-Universitätsklinikum Linz, A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15, E-mail: andreas.gruber_1@kepleruniklinikum.at

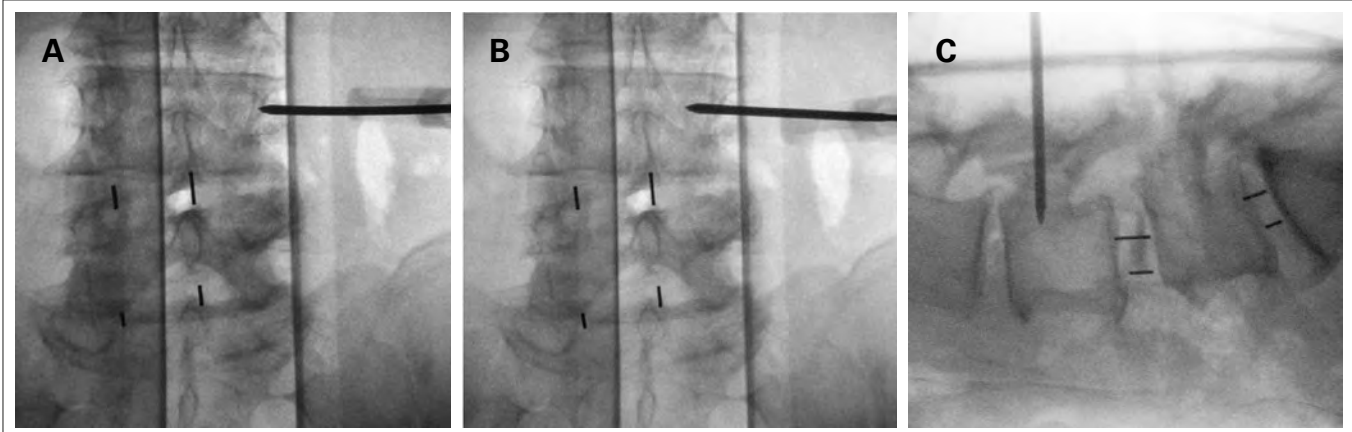


Abbildung 2: Der Pedikeleintrittspunkt wird an der lateralen Zirkumferenz des Pedikels gesetzt (A). Die Spitze der Yamshidi-Nadel projiziert am medialen Pedikelrand beim Eintritt in den Wirbelkörper (B, C).

verlaufenden Mittellinie des Processus transversus und der Vertikallinie durch den Processus articularis (Abbildung 1). Der Trajektorienwinkel in der Sagittalebene wird durch eine seitliche Röntgenaufnahme mit dem Bildwandler kontrolliert.

Im Rahmen der minimal invasiven Operationstechniken ist eine Orientierung anhand von anatomischen Merkmalen nicht möglich, zumal die dafür benötigten Strukturen nicht freigelegt werden und somit das Einsetzen der Pedikelschrauben bereits auf der Körperoberfläche beginnt. Bei dieser Technik erfolgt die Orientierung anhand der radiologischen Darstellung mittels Bildwandler. Der Eintrittspunkt wird am lateralen Pedikelrand gesetzt und die Trajektorie wird so orientiert, dass bei Erreichen der dorsalen Wirbelkörperwand der mediale Pedikelrand gekreuzt wird (Abbildung 2). Diese Art der Orientierung ist bei jüngeren Patienten, in kranialen LWS-Segmenten und bei fehlenden Deformitäten einfach. Bei Deformitäten wie

Skoliose, facetarthropathischen Veränderungen, in kaudalen LWS-Segmenten und bei adipösen Patienten ist die radiologische Identifikation der anatomischen Strukturen allerdings oft schwierig, im thorakolumbalen Übergang durch Überlagerung der Schulter nahezu unmöglich.

In der kraniellen Neurochirurgie ist die intraoperative Navigation längst etabliert und die meisten intrakraniellen Eingriffe sind ohne Navigation nicht mehr denkbar. Im Vergleich dazu setzte sich die Navigation in der spinalen Neurochirurgie eher schleppend durch. Laut einer Studie aus dem Jahr 2006 waren in Deutschland von 107 neurochirurgischen Abteilungen lediglich 57 (53 %) mit spinaler Navigation ausgestattet, 12 (11 %) teilten sich das Navigationssystem mit anderen Abteilungen, 38 (36 %) hatten kein Navigationssystem zur Verfügung. Von diesen 38 Abteilungen wollten allerdings 52 % die intraoperative spinale Navigation einsetzen.

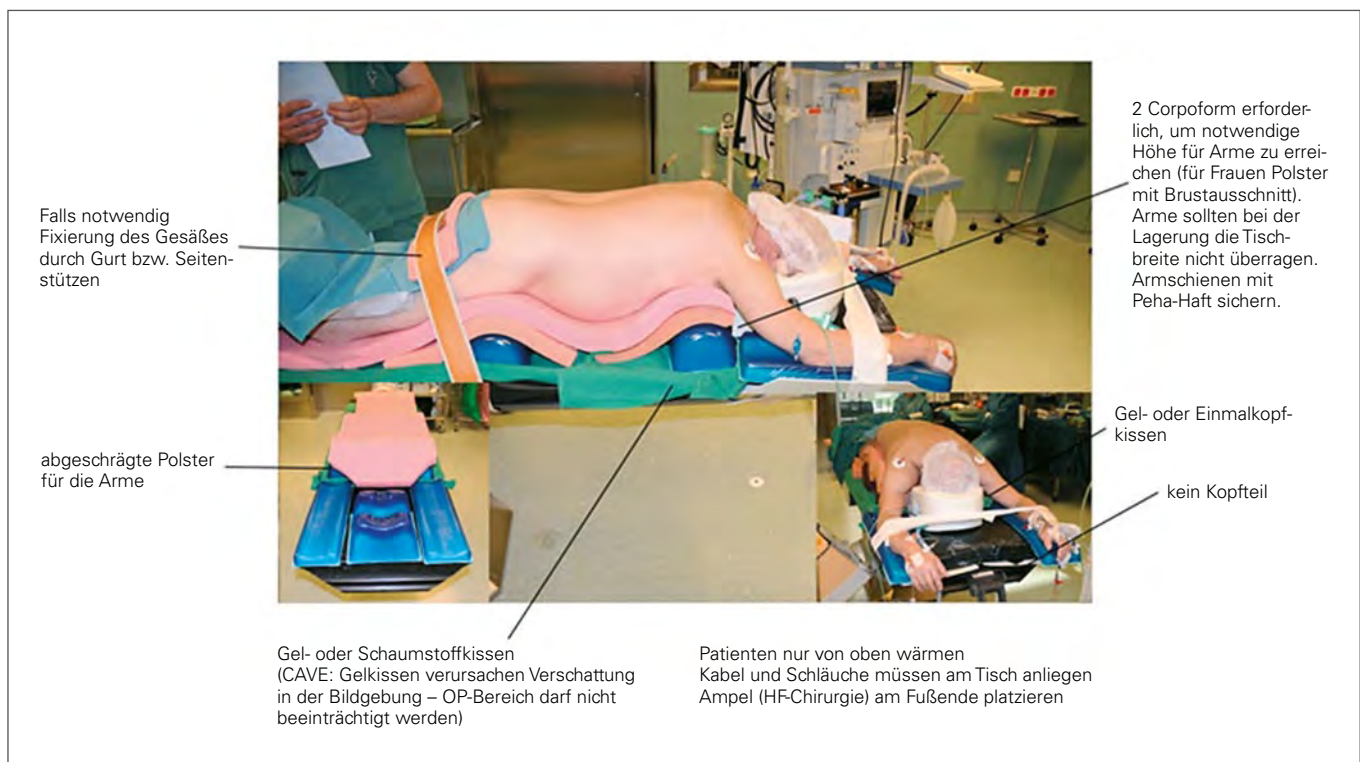


Abbildung 3: Bei der Lagerung des Patienten für den O-Arm müssen Platzbedarf sowie Radioopazität von OP-Tisch und Lagerungshilfen bedacht werden.



Abbildung 4: Der Referenzrahmen für die Navigation sollte in unmittelbarer Nähe zum Operationsgebiet montiert werden.

Während 52 Abteilungen (49 %) der Meinung waren, dass die Navigation die Sicherheit beim Einsetzen der Pedikelschrauben erhöht, sprachen sich 94 % der Befragten gegen den obligatorischen Einsatz eines Navigationssystems bei der Pedikulation aus [5].

Generell stehen in der spinalen Navigation drei unterschiedliche Navigationstechniken und -prinzipien zur Verfügung:

- 1.) Zweidimensionale virtuelle Fluoroskopie
- 2.) Dreidimensionale CT-basierte Navigation mit unterschiedlichen Referenztechniken
- 3.) CT-basierte Navigation mit rotierenden Bildwählern

Die unterschiedlichen Prinzipien dieser Methoden wurden bereits detailliert beschrieben [6, 7]. Im folgenden Beitrag werden praktische Erfahrungen mit der CT-basierten Navigation mit dem rotierenden Bildwandler (O-Arm) dokumentiert.



Abbildung 5: Der Eintrittspunkt am Pedikel (dunkelroter Punkt) wird in axialer, coronarer und sagittaler Ansicht definiert.

Anfangs wurde zur Bildakquisition der IsoC-3D-Bildwandler eingesetzt. Diese Methode war jedoch sehr umständlich, da bei jedem Durchgang der Patient aufs Neue steril abgedeckt werden musste. Außerdem war die Bildqualität bei adipösen Patienten und im technisch schwierigen zervikothorakalen Bereich mangelhaft. Der neu im Einsatz stehende O-Arm hat diesbezüglich wesentliche Verbesserungen gebracht.

■ Beschreibung der Methode

Der Patient wird in Bauchlage auf einem Kohlefasertisch gelagert (Abbildung 3). Der Referenzrahmen wird rigid durch eine Klemme auf einer anatomischen Struktur nahe den zu pedikulierenden Segmenten, meistens einem Dornfortsatz, befestigt. Der Referenzrahmen bildet somit eine starre Einheit mit den anatomischen Strukturen. Die Distanz zwischen dem Rahmen und dem Operationsbereich soll möglichst klein sein (Abbildung 4). Eine größere Distanz senkt die Navigationspräzision.

Mittels O-Arm wird dann der 3D-Datensatz der zu planenden Segmente aufgenommen und in die Planungs-Workstation eingespielt. Notwendige Instrumente werden am Referenzrahmen registriert und somit im Navigationssystem direkt dargestellt. Ein Matching der Strukturen – wie in früheren Techniken erforderlich – entfällt somit.

Bei der offenen Operation kann anhand von anatomischen Merkmalen der Eintrittspunkt in den Pedikel direkt bestimmt und die Trajektorie mittels Navigation kontrolliert werden. Bei perkutanen Techniken können allerdings die Identifikation und Lokalisation der Strukturen, insbesondere bei ausgeprägten Deformitäten, schwieriger sein. In solchen Fällen hat sich die Planung einzelner Trajektorien bewährt. Diese Technik wurde von der kranialen Navigation übernommen und für die spinale Navigation modifiziert.

In der Planungssoftware (StealthStation™ S7, Medtronic, Minneapolis, USA) werden sowohl der Eintrittspunkt (Entry Point; Abbildung 5) am Pedikelrand thorakolumbal bzw. am Gelenksrand zervikal als auch der Zielpunkt (Target Point; Abbildung 6) im Wirbelkörper definiert. Die Verbindung



Abbildung 6: Durch Festlegen des Zielpunkts in unterschiedlichen Schnitten wird die Trajektorie durch den Pedikel angelegt.

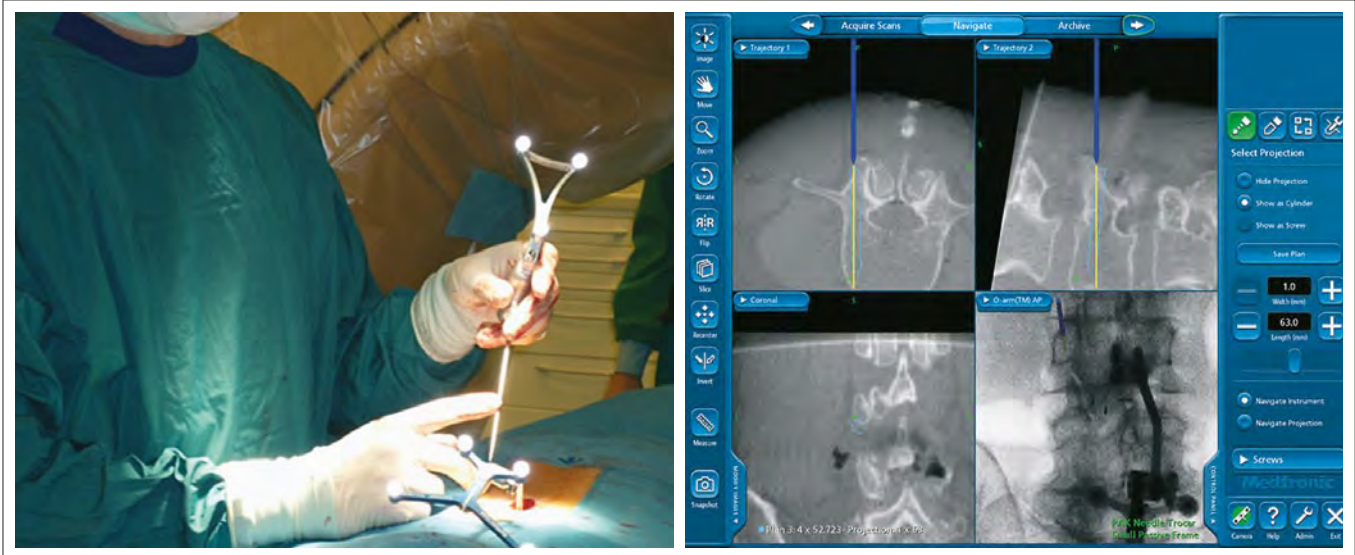


Abbildung 7: Der Hautschnitt wird durch Verlängerung der Trajektorie bis an die Körperoberfläche festgelegt.

dieser Punkte stellt schließlich die Trajektorie im Pedikel dar. Durch Verschieben von Target und Entry Point kann die Trajektorie optimiert werden, sodass sie der Pedikelachse entspricht. Damit ist ein optimaler Halt für die Pedikelschraube gegeben.

Nach Verlängerung der Trajektorie bis an die Körperoberfläche wird schließlich der Hautschnitt angezeichnet (Abbildung 7). Geplante Trajektorien können aufeinander abgestimmt werden, damit die Eintrittspunkte möglichst entlang einer gedachten Linie positioniert sind (Abbildung 8). Somit ist ein einfacheres perkutanes Einführen des Längsstabes in die Köpfe der eingesetzten Pedikelschrauben sichergestellt, was besonders bei der multisegmentalen Stabilisierung von Bedeutung ist.

Schließlich wird die navigierte Yamshidi-Nadel entlang der vorgeplanten Trajektorie eingeschlagen. Die Nadel wird durch einen Führungsdraht ersetzt und ein Kontroll-3D-Scan durchgeführt (Abbildung 9 c, d). Danach kann eine eventuell suboptimal angelegte Trajektorie korrigiert werden. Schon bei der Planung werden auch Schraubendurchmesser und -längen bestimmt (Abbildung 10).

Besonders in kaliberschmalen Pedikeln und in Segmenten, in denen eine Orientierung mit herkömmlichen 2D-Bildwandlern

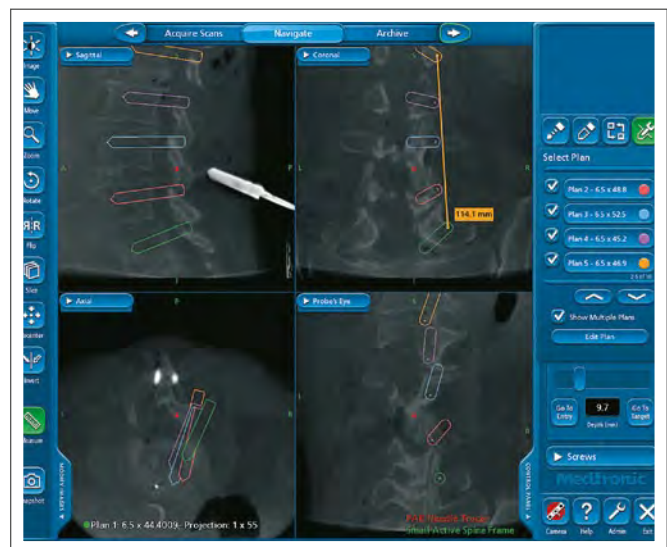


Abbildung 8: Die Planung der Eintrittspunkte entlang einer virtuellen Linie erleichtert das perkutane Einbringen der Längsstäbe in die Köpfe der Pedikelschrauben.

aufgrund der anatomischen Verhältnisse schwierig ist (zervikothorakaler Übergang bzw. kraniale BWS-Segmente), erlaubt die O-Arm-basierte spinale Navigation die sichere perkutane Insertion der Pedikelschrauben (Abbildung 11). Die Planung einer Trajektorie dauert durchschnittlich eine Minute. Bei einer



Abbildung 9: Maximal schmale Pedikel (A, B) können mithilfe der O-Arm basierten Navigation optimal mit der Yamshidi-Nadel pedikuliert werden (C). Damit werden auch die Pedikelschrauben in idealer Position gesetzt – optimale Schraubenlage (D) [12, 13].

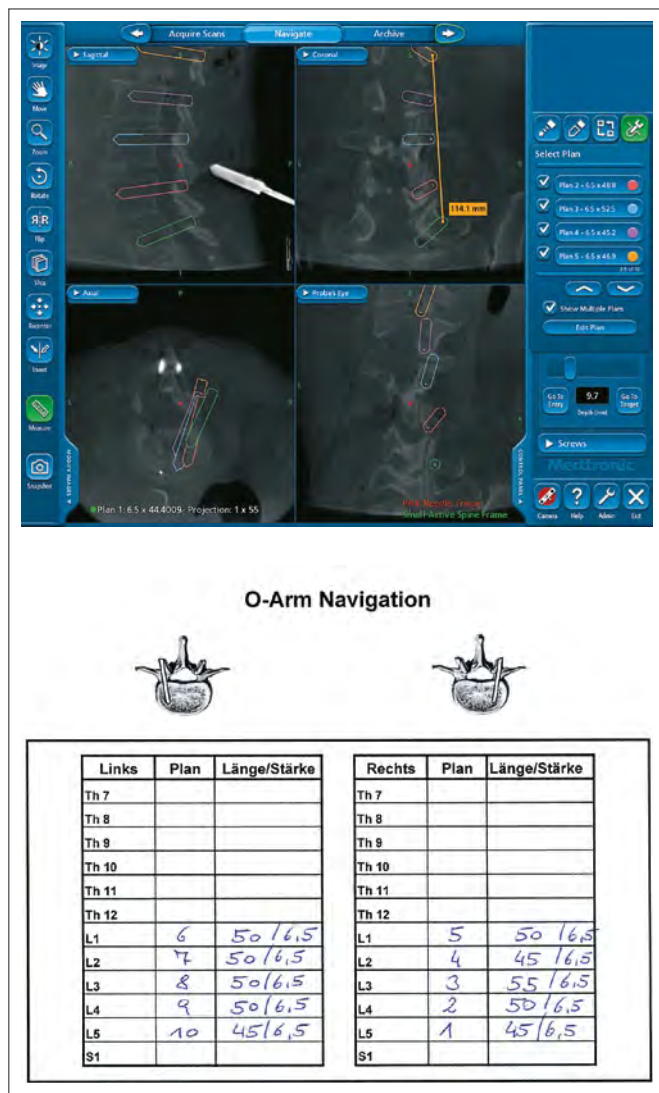


Abbildung 10: Schon während der Planung werden Schraubendiameter und -länge sowie die Stablänge bestimmt und dokumentiert.

monosegmentalen Stabilisierung mit vier Pedikelschrauben dauert die Planung etwa fünf Minuten einschließlich Kalkulation der Schraubendiameter und -längen sowie der Dokumentation des benötigten Materials (Abbildung 10). Durch dieses Verfahren kann die Strahlenbelastung sowohl für das Personal als auch den Patienten deutlich reduziert werden (Tabelle 2).



Abbildung 12: Die Elastizität der Yamshidi-Nadel kann zu einer Abweichung von der geplanten Trajektorie führen. Die rote Linie zeigt die tatsächliche Trajektorie der Yamshidi-Nadel. Durch Druck auf den navigierten Nadelgriff wird die virtuelle Trajektorie verschoben (grüne Linie), die reale Trajektorie bleibt unverändert (rote Linie).

Ein besonderes Augenmerk bei der Anwendung der spinalen Navigation ist auf die Diskrepanz zwischen dem starren virtuellen 3D-Bild und der Elastizität der realen anatomischen Strukturen zu legen. Die virtuelle Darstellung der anatomischen Strukturen, definiert durch den auf den Referenzrahmen bezogenen 3D-Scan, ist ein starres System. Demgegenüber stehen die realen anatomischen Strukturen, welche – verbunden mit dem Referenzrahmen – elastisch sind. Jeglicher Druck über die navigierte und elastische Yamshidi-Nadel führt zu einer Verzerrung der räumlichen Verhältnisse zwischen den anatomischen Strukturen und dem Referenzrahmen. Dadurch könnte die Nadel in einer falschen Position eingesetzt werden. Die Berücksichtigung dieses Mechanismus ist insbesondere beim perkutanen Pedikulieren in der zervikalen und thorakolumbalen Wirbelsäule unverzichtbar. Bei der perkutanen Nadelinsertion kann auch der Gegendruck durch die Weichteile zum Abweichen der Nadelspitze führen (Abbildung 12). Durch ihre höhere intersegmentale Elastizität ist die Halswirbelsäule vor allem beim primären Zugang von dorsal besonders anfällig für diesen Fehler.

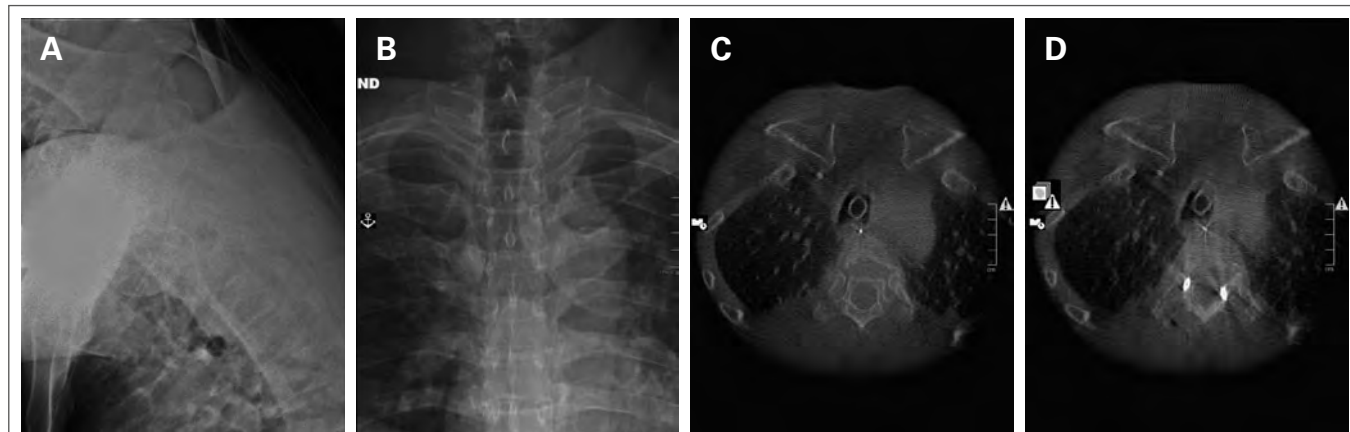


Abbildung 11: Bei schwierigen anatomischen Verhältnissen in der cranialen BWS (A seitliche Ansicht, B a. p.-Ansicht) erreicht der O-Arm eine sehr gute Darstellung der Anatomie (C) und erlaubt somit eine ideale Pedikulierung (D) [12, 13].

Tabelle 2: Strahlenbelastung – Vergleich O-Arm / CT

Standard 3D protocols										
Medtronic O-arm settings				Effective Whole Body Dose (mSv)					Equivalent number of Chest (PA) X-rays	
Anatomy	Patient Size	kVp	mAs	CT-1 8 Slice	CT-2 16 Slice	CT-3 64 Slice	Average of 3 CTs	Medtronic O-arm	CT	O-arm
Abdomen	Small	120	128	2.61	2.62	2.69	2.64	2.25	132	113
	Medium	120	200	4.07	4.10	4.21	4.13	3.52	206	176
	Large	120	320	6.52	6.55	6.73	6.60	5.60	330	280
	Extralarge	120	400	8.15	8.19	8.42	8.25	6.83	413	342
Chest	Small	120	128	2.95	2.97	3.05	2.99	2.55	150	127
	Medium	120	160	3.69	3.71	3.81	3.74	3.18	187	159
	Large	120	200	4.62	4.64	4.77	4.68	3.92	234	196
	Extralarge	120	320	7.38	7.43	7.63	7.48	6.29	374	315
Head	Small	120	100	0.62	0.63	0.65	0.63	0.50	32	25
	Medium	120	100	0.62	0.63	0.65	0.63	0.50	32	25
	Large	120	128	0.79	0.81	0.83	0.81	0.65	41	32
	Extralarge	120	160	0.99	1.01	1.04	1.01	0.80	51	40

HD3D protocols										
Medtronic O-arm settings				Effective Whole Body Dose (mSv)					Equivalent number of Chest (PA) X-rays	
Anatomy	Patient Size	kVp	mAs	CT-1 8 Slice	CT-2 16 Slice	CT-3 64 Slice	Average of 3 CTs	Medtronic O-arm	CT	O-arm
Abdomen	Small	120	187	3.81	3.83	3.93	3.86	2.98	193	149
	Medium	120	300	6.11	6.14	6.31	6.19	4.94	309	247
	Large	120	480	9.77	9.83	10.10	9.90	7.70	495	385
	Extralarge	120	600	12.22	12.29	12.62	12.38	10.88	619	544
Chest	Small	120	187	4.32	4.34	4.46	4.37	3.42	219	171
	Medium	120	240	5.54	5.57	5.72	5.61	4.42	281	221
	Large	120	300	6.92	6.96	7.15	7.01	5.64	351	282
	Extralarge	120	480	11.08	11.14	11.44	11.22	8.89	561	445
Head	Small	120	150	0.93	0.95	0.98	0.95	0.76	48	38
	Medium	120	150	0.93	0.95	0.98	0.95	0.76	48	38
	Large	120	187	1.15	1.18	1.22	1.18	0.96	59	48
	Extralarge	120	240	1.48	1.52	1.56	1.52	1.25	76	63

Enhanced 3D protocols (Head only)										
Medtronic O-arm settings				Effective Whole Body Dose (mSv)					Equivalent number of Chest (PA) X-rays	
Anatomy	Patient Size	kVp	mAs	CT-1 8 Slice	CT-2 16 Slice	CT-3 64 Slice	Average of 3 CTs	Medtronic O-arm	CT	O-arm
Head	Small	100	600	2.78	2.84	2.93	2.85	2.03	143	102
	Medium	100	750	3.47	3.55	3.67	3.56	2.47	178	124
	Large	110	600	3.19	3.26	3.36	3.27	2.58	163	129
	Extralarge	120	480	2.96	3.03	3.13	3.04	2.55	152	128

Tabelle 3: Absolute Zahlen an O-Arm Eingriffen, die seit 2010 an der Universitätsklinik für Neurochirurgie am KUK Linz durchgeführt wurden.

	HWS	HWS/ BWS	BWS	BWS/ LWS	LWS	Gesamt
Trauma	27	41	1	49	39	157
Tumor	3	2	13	4	6	28
Infekt	2		4	5	3	14
Degeneration	27	3	16	50	709	805
Mechanische Komplikation nach Ersteingriff	1				2	3
Gesamt	60	46	34	108	759	1007

■ Eigene Erfahrungen

Seit Februar 2010 wurden an der Universitätsklinik für Neurochirurgie am Kepler-Universitätsklinikum Linz mehr als 1000 O-Arm-assistierte Eingriffe durchgeführt, davon 60 zervikal, 46 im zerviko-thorakalen Übergang, 34 thorakal, 108 im thorakolumbalen Übergang und 759 lumbal (Tabelle 3). Enthalten in der Gesamtzahl sind auch 96 Skoliose-aufrichtungen.

Diskussion

Die perkutane spinale Stabilisierung mit Fixateur interne ist eine sichere und schnelle Operationsmethode mit geringem Blutverlust und akzeptablem Komplikationsprofil [8]. Die intraoperative Orientierung erfolgt lediglich auf Basis der radiologischen Anatomie. Somit müssen diverse anatomische Strukturen gar nicht erst freigelegt werden. Die O-Arm-basierte 3D-Navigation ermöglicht sowohl eine exaktere Orientierung an den Strukturen der Wirbelsäule, als auch eine präzisere Platzierung der Pedikelschrauben, als die zweidimensionalen C-Bogen basierten Darstellungsmethoden [9, 10]. Die beschriebene Planung der Trajektorie erleichtert die Orientierung in allen drei Dimensionen und beschleunigt somit die Operation.

Die intraoperative Strahlenbelastung wird zwar für den Patienten etwas erhöht, kann aber für das Personal, welches fast täglich Röntgenstrahlen ausgesetzt ist, reduziert werden [11]. Die Strahlenbelastung des Patienten durch den O-Arm liegt trotzdem unter den Werten der Computertomographie (Tabelle 2). Die Operationszeit mit O-Arm-Einsatz ist im Ver-

gleich mit zweidimensionaler virtueller Fluoroskopie deutlich reduziert.

Die Lernkurve ist bei einem mit anderen Formen der spinalen Navigation vertrauten Wirbelsäulenchirurgen relativ steil. Der einzige Nachteil der Methode sind die hohen Anschaffungskosten von O-Arm und Navigationssystem.

OA Dr. Tomas Narovec



1979 Medizinstudium an der Karls-Universität Prag. 1984 Ausbildung in Orthopädie am Universitätsklinikum Prag. 1994 Ausbildung in Neurochirurgie am LKH Klagenfurt. Seit 1994 Facharzt für Neurochirurgie Kepler-Universitätsklinikum / Neuromed Campus Linz. Seit 2000 Spezialgebiet Wirbelsäulenchirurgie.

Mitglied der Österreichischen Wirbelsäulengesellschaft.

Interessenkonflikt

Keiner

Literatur:

- White AA. Clinical biomechanics of the spine. Lippincott, Williams & Wilkins; 1978.
- Farfan HF, Gracovetsky S. The nature of instability. Spine (Phila Pa 1976) 1984; 9: 714–9.
- Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C. Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating. Clin Orthop Relat Res 1986; 203: 7–17.
- Gurr KR, McAfee PC, Shih CM. Biomechanical analysis of posterior instrumentation systems after decompressive laminectomy. An unstable calf-spine model. J Bone Joint Surg Am 1988; 70: 680–91.
- Schröder J, Wassmann H. Spinal navigation: an accepted standard of care? Zentralbl Neurochir 2006; 67: 123–8.
- Börm W, Schröder J. Spinale Navigation. In: Börm W, Meyer F (eds). Spinale Neurochirurgie: Operatives Management von Wirbelsäulenerkrankungen. Schattauer, Stuttgart, 2017; 361–6.
- Schröder J, Börm W. Spinale Navigation. In: Börm W, Meyer F, Bullmann V (eds). Wirbelsäule interdisziplinär: Operative und konservative Therapie. Schattauer, Stuttgart, 2017; 581–6.
- Weiß T, Gonschorek O, Bühren V. Der perkutane Fixateur interne an der Wirbelsäule: Komplikationsrate eines neuen Verfahrens – Complication results of a new technique. OUP 2015; 179–85.
- Kim TT, Drazin D, Shweikeh F, Pashman R, Johnson JP. Clinical and radiographic outcomes of minimally invasive percutaneous pedicle screw placement with intraoperative CT (O-arm) image guidance navigation. Neurosurg Focus 2014; 36: E1.
- Mason A, Paulsen R, Babuska JM, Rajpal S, Burneikiene S, Nelson EL, et al. The accuracy of pedicle screw placement using intraoperative image guidance systems. J Neurosurg Spine 2014; 20: 196–203.
- Tabaraee E, Gibson AG, Karahalios DG, Potts EA, Mobasser JP, Burch S. Intraoperative cone beam-computed tomography with navigation (O-ARM) versus conventional fluoroscopy (C-ARM): a cadaveric study comparing accuracy, efficiency, and safety for spinal instrumentation. Spine (Phila Pa 1976) 2013; 38: 1953–8.
- Zdichavsky M, Blauth M, Knop C, Graessner M, Herrmann H, Krettek C, et al. Accuracy of pedicle screw placement in thoracic spine fractures part i: inter- and intraobserver reliability of the scoring system. Eur J Trauma 2004; 30: 234–40.
- Heintel TM, Berglehner A, Meffert R. Accuracy of percutaneous pedicle screws for thoracic and lumbar spine fractures: a prospective trial. Eur Spine J 2013; 22: 495–502.



QUTENZA® – DAS SCHMERZPFLASTER BEI PERIPHEREN NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN¹

- Schneller Wirkeintritt¹
- Lang anhaltende Schmerzlinderung²
- Gute Verträglichkeit¹



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.

DSM-5: Möglichkeiten und Grenzen in der Verbesserung der Klassifikation/Diagnostik psychischer Erkrankungen

H.-J. Möller

Kurzfassung: DSM-5, die nach ca. 20 Jahren umfassend revidierte Fassung des US-amerikanischen Diagnosesystems psychischer Erkrankungen, wurde 2013 eingeführt und ist seit 2015 auch in einer autorisierten deutschsprachigen Übersetzung verfügbar. In mehrjähriger intensiver Vorarbeit wurde das aktuelle Wissen zusammengefasst und die daraus folgenden Konsequenzen für die psychiatrische Klassifikation und Diagnostik in hochrangig besetzten Expertengruppen erörtert.

Unter vielen Aspekten entspricht DSM-5 nicht den ursprünglichen Plänen und Erwartungen, es kann aber unter den meisten Aspekten als eine akzeptable Zusammenfassung des gegenwärtigen Wissens zu psychischen Störungen angesehen werden. Auch wenn DSM-5 von Universitäten und Forschungsgruppen international mit Interesse aufgenommen wird, bleibt für die nicht-US-amerikanischen Länder die ICD-10 weiterhin, bis zur offiziellen Einführung von ICD-11 bindend. Unter vielen Aspekten wird DSM-5 als eine Art Vorläufermodell für die ICD-11 angesehen, die aber doch bei allem Versuch der Annäherung ihre eigenen Lösungen finden wird.

In dieser Publikation werden einige wichtige grundsätzliche Aspekte des DSM-5 dargestellt, soweit diese für den im Bereich der psychischen Erkrankungen/Störungen klinisch tätigen Arzt von Interesse sind. Außerdem wird an einigen krankheits-/störungsbezogenen Beispielen erläutert, wie das DSM-5 diese operationalisiert und worin die Unterschiede zu ICD-10 bzw. DSM-IV bestehen.

Schlüsselwörter: Diagnostik, DSM-5, Klassifikation, psychische Erkrankungen

Abstract: DSM-5: Possibilities and limitations in the improvement of the classification/diagnostic of mental disorders. DSM-5 – the after 20 years totally revised new version of the US-American diagnostic system of psychiatric disorders – was introduced 2013 and is since 2015 also available in a German translation. In many years of preparation the current knowledge was summarized and the respective consequences for the psychiatric classification and diagnostic was discussed in high-ranking expert groups. Under many aspects DSM-5 does

not fulfill the original plans and expectations, however, under most aspects it can be seen an acceptable summary of the current knowledge of mental disorders.

Although DSM-5 was received internationally from universities and research groups with great interest, for the non-US countries the ICD-10, up to the official introduction of ICD-11, continues to be the mandatory classification system. Under many aspects the DSM-5 can be seen as a kind of predecessor model of ICD-11, however ICD-11, in spite of all intention to come closer to DSM-5, will find many own solutions.

In this paper some important issues of DSM-5 are presented as far as they are of interest for physicians working clinically in the field of mental disorders. In addition it will be illustrated with some examples, how DSM-5 defines operationally some disorders and where are the differences to ICD-10 and to DSM-IV. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (4): 144–53.**

Keywords: diagnostic, DSM-5, classification, psychic disorders

■ Einleitung

Mit der Einführung einer operationalisierten Klassifikation/Diagnostik in den 80er- und 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts (Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-III, DSM-IV) und dem psychiatrischen Teil der „International Classification of Diseases“ (ICD-10) gelang eine erhebliche Verbesserung der bis dahin noch sehr problematischen Krankheitssystematik psychischer Erkrankungen. Aber auch mit diesem Fortschritt waren nicht alle Probleme gelöst. Obendrein bedurfte der seitdem erreichte Zuwachs an empirischem Wissen der Berücksichtigung. Die Verbesserung der psychiatrischen Klassifikation/Diagnostik unter Aspekten der Validität und Reliabilität ist deshalb ein kontinuierliches Anliegen der Psychiatrie. Diese Zielsetzung ist nicht leicht zu erfüllen, da es sich bei den meisten psychischen Störungen nicht um natürlich vorgegebene Krankheitsentitäten handelt, sondern um Konstrukte, die je nach dem aktuellen Wissensstand angepasst werden müssen. Mit der nach langer und umfangreicher Vorarbeit im Jahre 2013 erfolgten Einführung einer neuen Version des DSM-Systems – DSM-5 – und der in den nächsten Jahren, abermals nach langer Vorarbeit, zu erwartenden Einführung des revidierten psychiatrischen Teils der ICD-11 – wird versucht, diesem Anliegen zu entsprechen [1].

Eingelangt am 08.02.2017, angenommen nach Review am 20.11.2017, Pre-Publishing Online am 01.08.2018

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik, LMU München

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Hans-Jürgen Möller, em. Direktor der Psychiatrischen Universitätsklinik der LMU München, D-80336 München, Nussbaumstraße 7, E-mail: hans-juergen.moeller@med.uni-muenchen.de

Das DSM-5 der American Psychiatric Association (APA) ist primär ein auf die Gegebenheiten und Bedürfnisse der US-amerikanischen Psychiatrie zugeschnittenes System. Es hat aber, wie die bisherigen Versionen, wegen seiner Qualität auch international Bedeutung gewonnen, allerdings vorrangig nur im wissenschaftlichen Kontext. Demgemäß hat die Einführung des DSM-5 großes Interesse auch in vielen anderen Ländern erzeugt, für die das ICD-System – derzeit ICD-10, in naher Zukunft ICD-11 – das primär verbindliche Klassifikationssystem ist. Einige der Ansätze und Veränderungen der psychiatrischen Klassifikation im DSM-5 sind obendrein modellhaft für die Entwicklung des psychiatrischen Teils der ICD-11 (Draft version 2016!) und geben allgemeine Hinweise, in welche Richtung sich die psychiatrische Klassifikation/Diagnostik konzeptionell verändert. Insofern scheint es von Bedeutung, sich mit diesen Aspekten zu beschäftigen. Wegen dieser grundsätzlichen Bedeutung wurde das DSM-5 in verschiedene Sprachen übersetzt, u.a. auch ins Deutsche (American Psychiatric Association: DSM-5, deutsche Übersetzung 2015) [2].

■ Grundsätzliche Aspekte des DSM-5

Die Gliederung und Charakterisierung der einzelnen psychischen Störungen in den neueren Diagnosesystemen (DSM-IV, DSM-5, ICD-10, ICD-11) weicht zum Teil erheblich von der traditionellen Krankheitslehre der deutschsprachigen Psychiatrie ab. Das hängt u.a. mit der Notwendigkeit präziserer Konzepte im Rahmen der Operationalisierung, mit der stärkeren Einbeziehung neuerer Forschungsergebnisse und

insbesondere beim ICD-System mit der Notwendigkeit, auf internationaler Ebene Kompromisse zu machen, zusammen. Insgesamt geht es dabei um bessere Validität und Reliabilität der psychiatrischen Diagnostik.

Das 2013 eingeführte DSM-5 ist wegen der sorgfältigen Entwicklung unter Einbeziehung der neuesten wissenschaftlichen Ergebnisse und der Mitarbeit vieler renommierter Experten von hoher Qualität. Es gibt den aktuellen Stand international konsensfähigen Wissens über psychiatrische Erkrankungen/Störungen wieder und ist damit eine wichtige Referenzquelle.

Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, dass im Zuge der Entwicklung operationalisierter Diagnosesysteme in der Psychiatrie, primär ausgelöst durch das US-amerikanische Schrifttum, immer mehr dem Begriff „Störung“ („disorder“) anstelle des Begriffs „Erkrankung“ der Vorzug gegeben wurde. Damit soll zum Ausdruck gebracht werden, dass es sich größtenteils um Phänomene handelt, die nicht dem entsprechen, was man in der Medizin als „Krankheit“ bezeichnet (u.a. eine spezielle Symptomatik mit nachweisbarer organischer Ursache und typischen Verlaufsgesetzmäßigkeiten), sondern etwas, was auf einer noch nicht so weit medizinisch aufgeklärten Ebene liegt und deshalb eher nur deskriptiv behandelt werden kann.

Es ist hier aus Platzgründen nicht möglich, das umfangreiche DSM-5 – die deutsche Übersetzung hat annähernd 1300 Seiten! – hinsichtlich aller relevanter Aspekte darzustellen, sondern es kann nur auf wichtige prinzipielle Gesichtspunkte und einige ausgewählte störungsbezogene Aspekte eingegangen werden. Für den darüber hinausgehend Interessierten wird die Lektüre des DSM-5 empfohlen. Zur weiteren Vertiefung sei auf die zahlreichen diesbezüglichen Publikationen verwiesen, die sich deskriptiv oder kritisch mit dem DSM-5 beschäftigen (z. B. [3, 4]). Die Umsetzung des DSM-5 in die praktische klinische Tätigkeit kann den neuesten Versionen der Lehrbücher für das Fach Psychiatrie entnommen werden (z. B. Möller, Laux, Deister 2015 [5], Möller, Laux, Kapfhammer, 2017 [6]).

Im Gegensatz zu den ursprünglichen Absichten ist das DSM-5 nicht so innovativ, wie von den Initiatoren ursprünglich geplant [3, 4]. So wurde die anfangs favorisierte Idee, statt der bisherigen Krankheits-/Störungseinheiten vorrangig eine syndromale/dimensionale Diagnostik einzuführen, aus mehreren wissenschaftlichen und pragmatischen Gründen weitgehend fallen gelassen. Selbst bei den Persönlichkeitsstörungen, wo dieser Ansatz besonders plausibel schien und ein sinnvolles Konzept in diesem Sinne vorgelegt wurde (im Kapitel 3 des DSM-5 als zur weiteren Erprobung sinnvoller Ansatz publiziert), wurde schlussendlich darauf verzichtet. Auch konnte die Absicht, für viele Erkrankungen/Störungen Biomarker zur Objektivierung der Diagnose anzugeben, aus Mangel an stabilen zureichenden neurobiologischen Erkenntnissen nicht realisiert werden.

Insgesamt ist es im DSM-5 nicht gelungen, psychische Erkrankungen/Störungen im Sinne von neurobiologisch definierten Entitäten zu konzeptualisieren, obwohl das das ursprüngliche Ziel war. Die neurobiologischen Befunde im Bereich der Genetik, der Molekularbiologie, der Bildgebungsforschung, der Neuropathologie u.a. ergeben keine eindeutigen bzw. ausreichenden Assoziationen mit den traditionellen Krankheiten/

Störungen. Diese empirische Befundlage, obwohl schon seit längerem bekannt, hat in der Fachwelt zu großer Enttäuschung geführt. Die Vorbereitungen des DSM-5 und die Diskussionen um die erwähnten grundsätzlichen Problematiken haben zu einer verbesserten Übersicht des Erkenntnisstandes in unserem Fach beigetragen, sowohl auf konzeptueller Ebene wie auch auf der Evidenzebene.

Das bisherige Kategorien- und Gliederungssystem blieb weitgehend erhalten [1, 3], wenn auch einige sinnvolle Änderungen und Ergänzungen erfolgten. Die Tabelle 1 gibt eine allgemeine Übersicht.

Der ursprüngliche Plan, schizophrene Psychosen und bipolare Störungen zu einer Obergruppe „psychotic spectrum“ zusammenzufassen, wurde aus verschiedenen Gründen (u.a. mangelnde Validität, mangelnde Praktikabilität) nicht realisiert, was von einigen insbesondere auf die genetische Überlappung dieser beiden Störungsgruppen abstellenden Experten als Problem angesehen wird. So besteht weiterhin ein auf schizophrene Störungen bezogenes Hauptkapitel, jetzt mit dem Titel „Schizophrenie-Spektrum und verwandte psychotische Störungen“. Bei den schizophrenen Psychosen wurde die symptombezogene Charakterisierung noch weiter als schon in DSM-IV vereinfacht. Dabei wurde neben den Symptomen 1. Ranges (nach Kurt Schneider) auch auf die meisten traditionellen Subtypen wegen mangelnder Validität bzw. Stabilität verzichtet. Von diesen ursprünglichen Subtypen blieb nur die Katatonie, allerdings nicht mehr als Subtyp der Schizophrenie, sondern nur als diagnoseübergreifender „Specifier“ für katonische Symptomatik erhalten, der u.a. auch bei den affektiven Erkrankungen anwendbar ist.

Erstmals gibt es ein Hauptkapitel für die bipolaren Erkrankungen – „Bipolare und verwandte Erkrankungen“, das sowohl die Manie (wie schon bisher), wie auch die Depression im Rahmen der bipolaren Erkrankung umfasst. Erstmals werden damit die beiden phänomenologischen Hauptgruppen der bipolaren Erkrankung – Manie und Depression – in einem Hauptkapitel dargestellt. Dies wird von den meisten Experten für bipolare Erkrankungen als sinnvolle Entscheidung angesehen, wenn auch andere, die mehr den Blick auf das Gesamtgebiet der affektiven Erkrankungen richten, den nun fehlenden Bezug zur (unipolaren) Depression und somit zu diesem Teil des Spektrums affektiver Störungen als problematisch empfinden.

Wegen der implausiblen und viel kritisierten Häufigkeit einer „Bipolar“-Diagnose bei Kindern in den USA wurde die neue diagnostische Kategorie „disruptive Affektregulationsstörung“ („disruptive affect regulation disorder“) als Ersatzkategorie, allerdings im Kapitel depressive Störungen, eingeführt, die besser den beobachteten Phänomenen im Kindes-/Jugendalter entsprechen soll. Ein „mixed feature“-Specifier soll auf Mischformen von Depression und Manie aufmerksam machen und die jeweils gegenpoligen Symptom-Beimengungen, also bei Depression manische Symptomatik und bei Manie depressive Symptomatik, erfassen. Dieser Ansatz dient der differenzierteren und quasi-dimensionalen Darstellung des bisherigen Konzepts der „Mischzustände“ („mixed states“). Außerdem wurden in der Kategorie „other specified bipolar and related disorder“ eine Reihe von größtenteils subsyndromalen bipola-

Tabelle 1: Orientierender Überblick über die DSM-Kapitel (gekürzt!) (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Georg-Thieme-Verlages Stuttgart aus [5])**Störungen der neuronalen und mentalen Entwicklung**

Intellektuelle Beeinträchtigungen, Kommunikationsstörungen, Autismus-Spektrum-Störungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, spezifische Lernstörungen, motorische Störungen

Schizophrenie-Spektrum und andere psychotische Störungen

Schizotypische Störung, wahnhaftige Störung, kurze psychotische Störung, schizophreniforme Störung, Schizophrenie, schizoaffektive Störung

Bipolare und verwandte Störungen

Bipolar-I-Störung, Bipolar-II-Störung, zyklische Störung, bestimmte andere bipolare und verwandte Störungen

Depressive Störungen

Major-Depression, persistierende depressive Störung, disruptive Affektregulationsstörung

Angststörungen

Störung mit Trennungsangst, selektiver Mutismus, spezifische Phobie, soziale Phobie, Panikstörung, Agoraphobie, generalisierte Angststörung

Zwangsstörungen

Zwangsstörung, körperdysmorphie Störung, pathologisches Horten, Trichotillomanie, Dermatillomanie

Trauma-/belastungsbezogene Störungen

Reaktive Bindungsstörung, soziale Bindungsstörung mit Enthemmung, posttraumatische Belastungsstörung, akute Belastungsstörung, Anpassungsstörungen

Dissoziative Störungen

Dissoziative Identitätsstörung, dissoziative Amnesie, Depersonalisations-, Derealisationsstörung

Somatische Belastungsstörungen und verwandte Störungen

Somatische Belastungsstörung, Konversionsstörung, Krankheitsangststörung, psychologische Faktoren, die eine körperliche Krankheit beeinflussen, vorgetäuschte Störung

Fütter-/Essstörungen

Pica, Ruminationsstörung, Fütterungsstörung im Säuglings- und Kleinkindalter, Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, Binge-Eating-Disorder

Ausscheidungsstörungen

Enuresis, Enkopresis

Schlaf-/Wachstörungen

Insomnie, Hypersomnie, atemungsbezogene Schlafstörungen, Narkolepsie

Sexuelle Funktionsstörungen

Verzögerte Ejakulation, Erektionsstörung, weibliche Orgasmusstörung, Störung des sexuellen Interesses bzw. der Erregung bei der Frau, genito-pelvine Schmerz-Penetrationsstörung, Störung mit verminderter sexueller Appetenz beim Mann, Ejaculatio praecox

Geschlechtsdysphorie**Disruptive, Impulskontroll- und Sozialverhaltensstörungen**

Störung mit oppositionellem Trotzverhalten, intermittierende explosive Störung, Störungen des Sozialverhaltens, antisoziale Persönlichkeitsstörung, Pyromanie, Kleptomanie

Störungen in Zusammenhang mit psychotropen Substanzen und Substanzkonsumstörungen

Konsum, Intoxikation, Entzug (Alkohol, Koffein, Cannabis, Halluzinogene, Inhalanzien, Opioide, Sedativa, Hypnotika und Anxiolytika, Stimulanzien, Tabak), Störung durch Glücksspielen

Neurokognitive Störungen (NCD)

Delir, schwere und leichte NCD (Alzheimer-Erkrankung, frontotemporale Degeneration, Lewy-Body-Erkrankung, vaskuläre Erkrankung, Schädel-Hirn-Trauma, HIV-Infektion, Prionen-Erkrankung, Parkinson-Erkrankung, Huntington-Erkrankung)

Persönlichkeitsstörungen

Cluster A-Persönlichkeitsstörungen (paranoide, schizoide, schizotypische)

Cluster B-Persönlichkeitsstörungen (antisoziale, Borderline, histrionische, narzisstische)

Cluster C-Persönlichkeitsstörungen (vermeidende, dependente, zwanghafte)

Paraphile Störungen

Voyeuristische Störungen, exhibitionistische Störungen, frotteuristische Störungen

sexuelle masochistische Störung, sexuelle sadistische Störung, fetischistische Störung, transvestitische Störung

ren Erscheinungsformen dargestellt und damit der Bereich der bipolaren Diagnosemöglichkeiten erweitert.

Das Depressionskapitel bezieht sich nur noch auf die (unipolare) Depression („major depressive disorder“), nicht mehr auf die Depression im Rahmen der bipolaren Erkrankung. Neben der „major depression“ in der episodischen und in der rezidivierenden Form wird u.a. die bisherige Dysthymie mit chronischen Depressionsformen zur „persistierenden depressiven Störung“ zusammengefasst. In dem Depressionskapitel wird auch die „prämenstruelle dysphorische Störung“ berücksichtigt. Hinsichtlich der Depression wird auf leichte (subsyndromale) symptomatische Hinweise für Bipolarität und Mischformen zwischen Depression und Manie besonders intensiv geachtet (analog wird auch bei der Darstellung

der Manie auf diese Übergangsbereiche fokussiert, s.o.). Um diese subsyndromalen Übergänge zu erfassen, wird ein entsprechender Specifier „with mixed features“ angeboten. Ein weiterer Specifier – „with anxious distress“ – bezieht sich auf den Übergangsbereich von Depression zu Angst, einem weiteren Bereich von häufiger, entweder voll ausgeprägter oder subsyndromaler Komorbidität.

Die Zwangsstörungen wurden aus dem Kapitel Angststörungen ausgegliedert, was der deutschsprachigen Psychopathologie-Tradition entspricht. Sie bilden nun, erheblich erweitert um einige verwandte Störungen (wie pathologisches Horten, pathologisches Haarausreißen, körperdysmorphie Störungen), eine eigene Hauptkategorie. Dieses nun eigenständige und erheblich erweiterte Zwangsstörungen-Kapitel (Zwangsstörun-

Tabelle 2: Diagnostische Leitlinien der Somatisierungsstörung nach ICD-10 und diagnostische Kriterien der somatischen Belastungsstörung nach DSM-5 (Auszüge) (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Georg-Thieme-Verlages Stuttgart aus [5])**ICD-10**

Multiple und unterschiedliche körperliche Symptome, für die keine ausreichende körperliche Erkrankung gefunden wurde.

Die Symptome können sich auf jeden Körperteil oder jedes Körpersystem beziehen.

Hartnäckige Weigerung, den Rat oder die Versicherung mehrerer Ärzte anzunehmen, dass für die Symptome keine körperliche Erklärung zu finden ist.

Gewisse Beeinträchtigung familiärer und sozialer Funktionen durch die Art der Symptome und das daraus resultierende Verhalten.

Zeitkriterien: mind. 2 Jahre anhaltend

DSM-5

Eines oder mehrere somatische Symptome, die belastend sind oder zu erheblichen Einschränkungen in der alltäglichen Lebensführung führen.

Exzessive Gedanken, Gefühle oder Verhaltensweisen bezüglich der somatischen Symptome oder damit einhergehende Gesundheitssorgen, die sich mindestens in einem der folgenden Symptome ausdrücken:

Unangenehme und andauernde Gedanken bezüglich der Ernsthaftigkeit der vorliegenden Symptome

Anhaltende, stark ausgeprägte Ängste in Bezug auf die Gesundheit oder die Symptome

Exzessiver Aufwand an Zeit und Energie, die für die Symptome oder Gesundheitssorgen aufgebracht werden

Zustand der Symptombelastung persistiert (typischerweise länger als 6 Monate)

gen und verwandte Störungen) wird der Prävalenz und klinischen Relevanz dieser Störungen besser gerecht als die bisherige Systematik. Durch Zusatzkodierungen kann besser zwischen psychotischen und nicht-psychotischen Zwangsstörungen differenziert werden.

Nachdem auch die Trauma- und belastungsbezogenen Störungen aus dem Kapitel Angststörungen herausgenommen wurden, enthält dieses nun nur noch die klassischen Angststörungen, wobei insbesondere die Definition der generalisierten Angststörung verändert wurde. Die Kategorie „mixed anxiety and depression disorder“ für die Mischform von leichter depressiver Symptomatik und leichter ängstlicher Symptomatik wird nicht eingeschlossen, statt dessen kann durch den in der Sektion depressive Störungen dargestellten Specifier „with anxious distress“ die Überlappung depressiver mit ängstlicher Symptomatik zum Ausdruck gebracht werden.

„Trauma- und belastungsbezogene Störungen“ haben jetzt ein eigenständiges Hauptkapitel, in das u.a. neben den akuten Belastungsstörungen die posttraumatischen Belastungsstörungen enthalten sind. Aus Sicht vieler Experten ist dies eine wichtige, unter phänomenologischen und pathogenetischen Aspekten sinnvolle Neuerung, die der wachsenden Bedeutung insbesondere der posttraumatischen Belastungsstörungen besser gerecht wird.

Das Hauptkapitel „Somatische Belastungsstörung und verwandte Störungen“ enthält u.a. mehrere auch schon im DSM-IV bzw. im ICD-10 aufgeführte Störungen, z. T. aber mit – trotz ähnlicher diagnostischer Termini – veränderter Definition. So verwendet DSM-5 für die wichtige Gruppe, die im ICD-10 als „Somatisierungsstörungen“ bezeichnet werden, den Begriff „somatische Belastungsstörungen“ und stellt in den diagnostischen Kriterien neben den somatoformen Symptomen den Aspekt der Belastung bzw. Angst stark in den Vordergrund (Tab. 2).

Das führt u.a. zu Schwierigkeiten bei der Abgrenzung zur ebenfalls diesem Gesamtkapitel zugehörigen DSM-5-Diagnose „Krankheitsangststörung“, die in der ICD-10 traditionell als „hypochondrische Störung“ bezeichnet wird. Man muss sich

sehr in diese neuen Definitionen einarbeiten. Nicht nur aus klinischer Sicht, sondern auch aus der Sicht entsprechender Experten scheint die Darstellung dieser wichtigen Störungsgruppe noch immer nicht ganz gelungen, wenn sie auch gegenüber DSM-IV verbessert ist. Das hängt mit den grundsätzlichen Schwierigkeiten zusammen, diesen Phänomenbereich in prägnante Phänotypen zu fassen und systematisch zu gliedern. Daran sollte intensiv weiter gearbeitet werden, denn es handelt sich um eine außerordentlich prävalente und klinisch wichtige Störungsgruppe im Übergangsbereich von psychischen und somatischen Erkrankungen, die insbesondere im psychiatrisch-psychosomatischen Konsiliardienst von großer Relevanz ist.

Bei der Darstellung der Störungen durch psychotrope Substanzen wird der Begriff „Abhängigkeit“ vermieden. Der Grund für diese Entscheidung der DSM-Gruppe ist nicht ein wissenschaftlicher, sondern ein psychologischer: Menschen wollen sich nicht abhängig fühlen/sich nicht als „abhängig“ bezeichnen lassen. Diese Berücksichtigung von Einstellungen in der Bevölkerung und die Vermeidung durch bestimmte Einstellungen bedingter Diskriminierungen ist charakteristisch für die DSM-5-„Philosophie“ und führt, wie später noch dargestellt wird, u.a. auch zur Vermeidung des Begriffs „Demenz“. Bei der Darstellung der Störungen durch Einnahme psychotroper Substanzen wird nicht mehr differenziert im Sinne der Begriffe „Missbrauch“ oder „Abhängigkeit“, sondern für den gesamten Phänomenbereich, wenn es z. B. um Alkohol geht, von einer „Alkoholkonsumstörung“ gesprochen, die durch 11 Kriterien definiert wird. Dann wird die Störung je nach Anzahl der Kriterien in leicht, mittel und schwer unterteilt, wobei „schwer“ in etwa der traditionellen der Alkoholabhängigkeit entspricht.

Wie bereits im DSM-IV gibt es auch im DSM-5 keine eigene Kategorie für die traditionell als „organisch“ bezeichneten psychischen Störungen. Liegt ein fassbares organisches Korrelat vor, spricht DSM-5 von einem „medizinischen Krankheitsfaktor“. Analog zu den substanzinduzierten Störungen werden auch die auf einen „medizinischen Krankheitsfaktor“ zurückgehenden Störungen entsprechend ihrer psychopathologischen Leitsymptomatik in der entsprechenden Hauptgruppe eingeordnet.

Tabelle 3: Diagnostische Leitlinien bzw. diagnostische Kriterien schizophrener Erkrankungen nach ICD-10 bzw. DSM-5 (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Georg-Thieme-Verlages Stuttgart aus [5])**ICD-10**

Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie ist mindestens 1 eindeutiges Symptom (2 oder mehr, wenn weniger eindeutig) der unten genannten Gruppen 1–4 oder mindestens 2 Symptome der Gruppen 5–8.

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug u. ä.
2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen u. ä.
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von anhaltenden überwertigen Ideen
6. Gedankenabreißen oder Einschüben in den Gedankenfluss, Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen
7. Katatone Symptome
8. Negativsymptomatik wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte
9. Eine eindeutige und durchgängige Veränderung bestimmter umfassender Aspekte des Verhaltens der betreffenden Person, die sich in Ziellosigkeit, Trägheit, einer in sich selbst verlorenen Haltung und sozialem Rückzug manifestiert

Diese Symptome müssen fast ständig während eines Monats oder länger deutlich vorhanden gewesen sein.

Andere nicht organische Störungen, wie schizoaffektive Psychose und bipolare Erkrankung, müssen ausgeschlossen sein und es darf keine hirnganische, toxische oder sonstige medizinische Krankheitsursache nachweisbar sein.

DSM-5

A. Zwei (oder mehr) der folgenden Symptome, jedes bestehend für einen erheblichen Teil einer Zeitspanne von 1 Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt). Mindestens eines dieser Symptome muss 1, 2 oder 3 sein.

1. Wahn
2. Halluzinationen
3. Desorganisierte Sprechweise (z. B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit)
4. Grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten
5. Negative Symptome (z. B. verminderter emotionaler Ausdruck, reduzierte Willenskraft [Avolition])

Für eine erhebliche Zeitspanne seit dem Beginn der Störung sind eine oder mehrere zentrale Funktionsbereiche wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge deutlich unter dem Niveau, das vor dem Beginn erreicht wurde.

Zeichen des Störungsbildes halten für mindestens 6 Monate an. Diese 6-monatige Periode muss mindestens 1 Monat mit Symptomen (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) umfassen, die das Kriterium A (d. h. floride Symptome) erfüllen, und kann Perioden mit prodromalen oder residualen Symptomen einschließen.

Die neurokognitiven Störungen, denen in der Regel ein organisches Substrat zugrunde liegt, werden in einem eigenen Hauptkapitel dargestellt. Dabei wurden die Begriffe „demenzielles Syndrom“ und „amnestisches Syndrom“ aufgegeben. Stattdessen findet sich die Bezeichnung „neurokognitive Störung“, die dann hinsichtlich verschiedener Schweregrade und ätiopathogenetischer Faktoren differenziert wird. Neben der „neurokognitiven Störung“ findet sich das „Delir“ als zweites eigenständiges (im traditionellen Sinne „organisches“) Syndrom.

Auf andere Ansätze und Veränderungen wie z. B. das neue Kapitel „Autismus-Spektrum-Störungen“ oder die verschiedenen sexuellen Störungen darstellenden Kapitel kann hier aus Platzgründen nicht eingegangen werden.

■ Einblicke in die klinische Anwendung

In diesem Kapitel können aus Platzgründen nur einige wenige Beispiele gegeben werden, die aber prototypisch für charakteristische Ansätze des DSM-5 sind.

Beispiel Schizophrenie

Es wurde schon im vorhergehenden Kapitel darauf hingewiesen, dass die symptombezogenen Diagnosekriterien im DSM-5 gegenüber DSM-IV noch weiter vereinfacht wurden, sodass die jetzt geforderten symptomatischen Kriterien nicht nur gegenüber der traditionellen deutschsprachigen Psychopathologie (Symptome 1. Ranges nach Kurt Schneider etc.), sondern auch im Vergleich zu ICD-10, das noch sehr an der

traditionellen Schizophrenie-Psychopathologie festhält, sehr wenig differenziert wirken (Tab. 3). Liest man diese Kriterien, so hat man nicht unmittelbar das charakteristische klinische Bild eines Patienten mit einer schizophrenen Psychose vor Augen. Die DSM-5-Autoren haben sich zu diesem radikal wirkenden Schritt entschlossen, weil sie für die traditionelle Lehre u.a. im Sinne der Symptome 1. Ranges nicht genügend empirische Evidenz sahen, was aber durchaus kritisch gesehen werden kann [1].

Die symptombezogene Charakterisierung der schizophrenen Psychosen erscheint nun als relativ simpel, was insbesondere Vertretern einer differenzierten Psychopathologie im Sinne der Tradition der deutschsprachigen Phänomenologie als unbefriedigend erscheint.

Aus Gründen mangelnder Validität und Stabilität im Zeitverlauf wurden auch die Subtypen der Schizophrenie weitgehend eliminiert. Als Ersatz bietet DSM-5 die Möglichkeit, den Schweregrad der primären Symptombereiche der Schizophrenie – Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, ungewöhnliches psychomotorisches Verhalten und Negativsymptomatik – auf einer 5-stufigen Beurteilungsskala (0–4) einzuschätzen und damit die Beschreibung einzelner Patienten zu individualisieren. Diese Präzisierung wird aber als nicht verpflichtend und für die Diagnosestellung bezeichnet.

Außerdem wurde ein „Katatonie-Specifier“ eingeführt. Zur Kennzeichnung katatonen Symptomatik, die nicht mehr nur als Symptomatik im Rahmen der Schizophrenie angesehen wird,

Tabelle 4: Diagnostische Leitlinien der depressiven Episode nach ICD-10 bzw. diagnostische Kriterien der Major-Depression nach DSM-5 (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Georg-Thieme-Verlages Stuttgart aus [5])**ICD-10****Symptomatik**

Gedrückte depressive Stimmung, Freudlosigkeit (evt. „Morgentief“)
 Interessenverlust
 Erhöhte Ermüdbarkeit oder Verminderung des Antriebs, der Energie
 Psychomotorische Hemmung / Agitiertheit
 Verminderte Konzentration
 Vermindertem Selbstwertgefühl
 Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit
 Negativ-pessimistische Zukunftsperspektiven
 Suizidale Gedanken / Handlungen
 Schlafstörungen (frühmorgendliches Erwachen)
 Appetit ↓, Gewichtsverlust
 Libidoverlust

Schweregrade

Leichte depressive Episode
 Mittelgradige depressive Episode
 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome = Major-Depression, Melancholie
 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen, psychotische Depression
 Zusätzlich: Wahnideen (Verarmung, Versündigung), depressiver Stupor
 Mindestdauer: 2 Wochen
 Verlauf: rezidivierend (> 2 Episoden)

DSM-5**Symptomatik**

Mindestens 5 der folgenden Symptome, bestehend während derselben 2 Wochen-Periode
 Depressive Verstimmung, selbst berichtet oder von anderen beobachtet
 Deutlich vermindertes Interesse oder verminderte Freude an (fast) allen Aktivitäten
 Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme oder verminderter oder gesteigerter Appetit
 Insomnie oder Hypersomnie
 Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
 Müdigkeit oder Energieverlust
 Gefühle von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle
 Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit
 Wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung des Suizids
 Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
 Die Symptome sind nicht die Folge einer physiologischen Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.

Schweregrade:

Leichtgradig
 Mittelgradig
 Schwergradig
 Mit psychotischen Merkmalen
 Mindestens 2 Wochen-Periode
 Verlauf: teilremittiert, vollremittiert

sondern auch z. B. als mögliche Symptomatik im Rahmen affektiver Erkrankungen, gibt es einen „Katatonie-Specifier“, der folgende Kriterien auflistet:

- Stupor
- Katalepsie
- Wächserne Biegsamkeit
- Mutismus
- Negativismus
- Verharren
- Manierismen
- Stereotypien
- Agitation
- Grimassieren
- Echolalie
- Echopraxie

Dieser „Katatonie-Specifier“ kann nicht nur bei der Schizophrenie, sondern auch bei anderen diagnostischen Kategorien

eingesetzt werden, um ggf. ein katatonies Syndrom zu diagnostizieren. Die Katatonie wird damit explizit nicht als ein spezieller Subtyp der Schizophrenie, sondern als ein nosologisch unspezifisches psychopathologisches Syndrom angesehen.

Das von Kraepelin aufgestellte Postulat eines ungünstigen Verlaufs mit Einmündung in einen Residualzustand ist nicht in das DSM-5 eingegangen, stattdessen werden mehrere günstige und ungünstige Verlaufsformen angeführt, die als solche diagnostiziert werden können.

Ganz generell stellt das DSM-5 zum Einsatz im Rahmen der Erfassung schizophrener oder affektiver Psychosen (Psychosespektrum) eine „Psychosis Symptom Severity Scale“ zur Verfügung, mit der 8 Symptomdomänen von Psychosen hinsichtlich des Schweregrades (0–4) beurteilt werden können:

- Halluzinationen
- Wahn

- Desorganisierte Sprache
- Unnormale Psychomotorik
- Negativsymptomatik
- Kognitive Störungen
- Depressives Syndrom
- Manisches Syndrom

Interessant ist die in DSM-5 (DSM, Teil 3) aufgeführte, primär von der WHO als Fremdbeurteilungsinstrument entwickelte „Disability Assessment Scale“ in einer Selbstbeurteilungsversion mit 36 Merkmalen, die 6 Domänen erfassen:

- Verständnis und Kognition
- Mobilität
- Selbstversorgung
- Umgang mit anderen Menschen
- Tätigkeiten des alltäglichen Lebens (Haushalt)
- Tätigkeiten des alltäglichen Lebens (Schule/Beruf)
- Teilnahme am gesellschaftlichen Leben

Auf diese Weise können die krankheitsbedingten psychosozialen Einschränkungen und Konsequenzen schizophrener Psychosen wie auch anderer psychischer Störungen differenziert beurteilt werden und ein individuelles Bild des Patienten jenseits der symptombezogenen Ebene gegeben werden. Es ist ja bekannt, dass psychopathologische Symptome bei verschiedenen Personen unterschiedliche psychosoziale Konsequenzen haben können und dass das Ausmaß der psychischen Störung unterschiedlicherweise mit den psychosozialen Konsequenzen assoziiert ist.

Darüber hinausgehend stellt DSM-5 (in Teil 3) noch weitere Beurteilungsinstrumente für die Selbst- oder Fremdbeurteilung zu Verfügung, u.a. Instrumente, die ganz allgemein die klinische Entscheidungsfindung unterstützen sollen. In dem Kontext ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der als Screening-Instrument gedacht ist, zu nennen, mit dem 13 Symptomdomänen (Skalierung 0–4) abgefragt werden können.

Beispiel Depression

Die symptomatischen und sonstigen Kriterien der Major-Depression haben sich im DSM-5 nicht wesentlich geändert (Tab. 4). Die weitere Spezifizierung kann hinsichtlich verschiedener symptomatischer und Verlaufsaspekte erfolgen, die weitgehend gegenüber bisherigen Ansätzen keine wesentliche Neuerung darstellen (Jäger, 2. Kasten, S. 3). Obendrein kann der neu-entwickelte „Katatonie-Specifier“, sofern indiziert, zur weiten Beschreibung verwendet werden. Das traditionelle Konzept der Melancholie kann mittels einer eigenen Kriterienliste abgebildet werden:

Mindestens eines der folgenden Symptome während des Höhepunkts der aktuellen depressiven Episode:

- Verlust der Freude an allen oder nahezu allen Aktivitäten
- Verlust der affektiven Reagibilität auf normalerweise angenehme Stimuli

Mindestens drei der folgenden Symptome:

- Besondere Qualität der depressiven Verstimmung
- Morgentief
- Morgendliches Früherwachen
- Deutliche psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung

- Deutliche Appetitlosigkeit oder Gewichtsverlust
- Übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle

Im Sinne der Konzeptionen der Beimischung subsyndromaler manischer Symptomatik bzw. des Übergangs in manische Symptomatik (Mischzustände) ist besonders der „mixed states“-Specifier von Bedeutung. Die Überlappung mit Angstsymptomatik kann durch den Specifier „with anxious distress“ dargestellt werden.

Beispiel Alkoholismus

Begriffe wie „Abhängigkeit“ oder „Sucht“ werden im DSM-5 nicht gebraucht, stattdessen wird von „Alkoholkonsumstörung“ gesprochen. Für die Diagnose steht ein 11 Merkmale enthaltener Kriterien-Katalog zur Verfügung:

Mindestens 2 der folgenden Kriterien liegen innerhalb eines Zeitraumes von 12 Monaten vor:

- Alkohol wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt konsumiert,
- Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholkonsum zu verringern oder zu kontrollieren,
- Hoher Zeitaufwand, um Alkohol zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von seiner Wirkung zu erholen,
- Craving oder ein starkes Verlangen, Alkohol zu konsumieren,
- Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen in der Arbeit, in der Schule oder zu Hause,
- Fortgesetzter Alkoholkonsum trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die durch Auswirkungen von Alkohol verursacht oder verstärkt werden,
- Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Alkoholkonsums aufgegeben oder eingeschränkt,
- Wiederholter Alkoholkonsum in Situationen, in denen der Konsum zu einer körperlichen Gefährdung geführt hat
- Fortgesetzter Alkoholkonsum trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems,
- Toleranzentwicklung,
- Entzugssymptome.

Die Störung wird dann nach Anzahl der Symptome in 3 Schweregrade eingeteilt, wobei mit „mittel“ (4–5) und „schwer“ (6 oder mehr) eine zunehmende Annäherung an Patienten mit einer „Abhängigkeit“ im traditionellen Sinne erfolgt.

Beispiel Demenz

Als ein weiteres Beispiel sei hier auf die neurokognitiven Störungen eingegangen. Im DSM-5 wurde statt des Demenzbegriffs der Begriff „schwere neurokognitive Störung“ eingeführt, allerdings mit der Möglichkeit, bei bestimmten Erkrankungen wie z. B. von „Alzheimer-Demenz“ zu sprechen. Ähnlich wie der Demenzbegriff in der ICD-10 fokussiert der Begriff „neurokognitive Störung“ im DSM-5 nur auf die kognitiven Störungen. Diese werden durch eine mitgelieferte Explorationshilfe, die auch Schweregradeinteilungen definiert, für den Kliniker gut diagnostizierbar gemacht. Die „schwere neurokognitive Störung“ ist von der „leichten neurokognitiven Störung“ abzugrenzen (Tab. 5).

Tabelle 5: Diagnostische Leitlinien der Demenz nach ICD-10 bzw. diagnostische Kriterien der schweren neurokognitiven Störung (NCD) nach DSM-5 (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Georg-Thieme-Verlages Stuttgart aus [5])**ICD-10****Symptomatik**

Abnahme des Gedächtnisses
 Abnahme des Denkvermögens
 Abnahme der Urteilsfähigkeit
 Abnahme des Ideenflusses
 Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung
 Kognitive Störungen führen zu einer reduzierten Alltagskompetenz
 Nachweis der Bewusstseinsklarheit
 Schweregrade: leicht, mittel, schwer
 Verlauf: chronisch, Demenzen können reversibel sein

DSM-5**Symptomatik**

Nachweis einer erheblichen Abnahme der Leistungen in einem oder mehreren kognitiven Bereichen (komplexe Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Lernvermögen und Gedächtnis, Sprache, perzeptiv-motorische Kognition, soziale Kognition) auf Basis von:
 Besorgtheit des Patienten oder des Klinikers, dass eine erhebliche Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit stattgefunden hat und erhebliche Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, Nachweis vorzugsweise durch eine standardisierte neuropsychologische Testung
 Die kognitiven Einschränkungen beeinträchtigen die Unabhängigkeit in der Verrichtung alltäglicher Aktivitäten.
 Die kognitiven Einschränkungen treten nicht ausschließlich im Zusammenhang mit einem Delir auf.
 Schweregrade: leicht, mittel, schwer
 Verlauf: es finden sich inhaltlich zur ICD-10 analoge, aber ausführlichere Formulierungen im Abschnitt „Entwicklung und Verlauf“

■ Bewertung und Schlussbemerkungen

Wie dargestellt kann man mit dem DSM-5 klinisch sinnvoll im Sinne einer differenzierten Diagnose-Stellung arbeiten. Dabei ermöglicht das DSM-5 durch verschiedene Zusatzelemente wie ergänzende Angaben, „Specifier“ und sonstige „Ratings“ zu einer über die jeweilige diagnostizierte Störung hinausgehenden differenziertere Erfassung der Symptomatik und ggf. der psychosozialen Adaptation zu kommen. Auf diese Weise ist eine genauere Darstellung der jeweils individuellen Gegebenheiten möglich, die weit über die mehr oder weniger kategoriale „Störungsdiagnose“ hinausführt. Unklar ist, ob im Zeitdruck des klinischen Alltags und bei dem immer herrschenden Personalmangel diese Zusatzmöglichkeiten in vollem Umfang genutzt werden. Trotz derartiger Einschränkungen ist aber DSM-5 mit all diesen Möglichkeiten als Gewinn für den engagierten Kliniker anzusehen, u.a. auch in Hinblick auf eine differenzierte Psycho- oder Pharmakotherapie.

Die im DSM-5 dargestellten „Störungseinheiten“ entsprechen weitgehend der Tradition von DSM-IV, einige Störungen sind neu dazugekommen, einige sind etwas oder deutlich anders (häufig detaillierter/präziser) definiert, einige sind anderen Hauptgruppen zugeordnet als bisher, einige traditionelle Störungsbezeichnungen sind durch neuere, vermeintlich weniger diskriminierende ersetzt worden. Insgesamt wurde dem gewachsenen empirischen Wissen Rechnung getragen und die meisten Änderungen sind im Hinblick auf die Evidenz-Basis oder im Hinblick sonstiger konzeptueller Überlegungen gut nachvollziehbar.

DSM-5 entspricht dem „state of the art“ des empirischen Wissens zu psychischen Störungen, wenn auch grundsätzlich andere Konzeptionen und Gliederungsansätze unter Berücksichtigung des gleichen Wissenstandes möglich sind. Schon jetzt ist erkennbar, dass ICD-11 (Draft version 2016) einigen Veränderungen folgen wird, anderen nicht. D. h. ICD-11, das

für alle Länder ausserhalb der USA, also auch für Österreich oder Deutschland dann verpflichtende Diagnosesystem, wird eigenständig bleiben und nicht mit DSM-5 verschmelzen. Andererseits war die im Rahmen des DSM-5 geleistete enorme wissenschaftliche und konzeptuelle Vorarbeit von großer Bedeutung für die zeitlich etwas nachgelagerte Entwicklung von ICD-11.

Enttäuschend ist, dass DSM-5 in vielem nicht den ursprünglichen Zielsetzungen und Erwartungen entspricht. Zwar wurde das akkumulierte empirische Wissen eingearbeitet, aber die Hoffnung, viele der Krankheit-/Störungs-Einheiten als neurobiologisch definierte Entitäten zu konzipieren oder wenigstens durch Biomarker zu validieren und damit die Diagnostik zu objektivieren, konnte nicht erfüllt werden. Dies ist nicht den entsprechenden DSM-5-Kommissionen anzulasten, sondern eine unerfreuliche Schlussfolgerung aus der unbefriedigenden Evidenzlage. Zwar wurden in den letzten beiden Dekaden immer wieder Biomarker (Blut-Laborparameter, genetische Parameter, Bildgebungsparameter u.a.) für einzelne Störungen beschrieben, sie konnten aber nicht oder nicht ausreichend validiert und repliziert werden und zeigten unzureichende Trennschärfe auf individueller Ebene. Inwieweit die vom NIMH für Forschungszwecke vorgeschlagenen „Research Domain Criteria“ (RDoC), die nicht mit dem DSM-5 assoziiert sind, sondern eher einen Gegenentwurf aus primär neurobiologischer Sichtweise darstellen, hier weiterführen, bleibt eine derzeit noch nicht beantwortbare Frage [3]. Da sie nicht auf Entitäten der traditionellen klinischen Diagnostik Bezug nehmen, bleiben sie für die Diagnostik im klinischen Alltag ohne Bedeutung und sind als ein reines Forschungsinstrument einzustufen.

Auch der ursprünglich geplante radikale Wechsel zu einer syndromalen/dimensionalen Diagnostik unter weitgehendem Verzicht auf traditionelle „Krankheitseinheiten“ wurde nicht vollzogen. Im Verlauf der diesbezüglichen Bemühungen und

Diskussionen zeigte sich, dass offensichtlich die „Störungseinheiten“ (nosologische Ebene) insbesondere für die Klinik wertvolle Zusatzinformationen liefern, die bei einer rein syndromalen/dimensionalen verlorengehen. Auch pragmatische Überlegungen im Hinblick auf die klinische Praxis wie die traditionelle (krankheitsbezogene) Indikation der Psychopharmaka, wie die traditionelle (krankheitsbezogene) Abrechnung mit den Krankenkassen über Diagnoseziffern. Das Lavieren zwischen der traditionellen Systematik der Persönlichkeitsstörungen und dem neuen/zukunftsorientierten Entwurf einer syndromalen/dimensionalen Systematik (abgedruckt in Teil 3 des DSM-5 zur weiteren Erprobung) zeigt besonders eindrücklich diese Problematik. Quasi in letzter Minute fiel aus solchen pragmatischen Gründen die Entscheidung für den traditionellen Ansatz. Auch die über 2 Jahrzehnte, insbesondere unter Hinweis auf genetische Befunde, vorgeschlagene und intensiv diskutierte Zusammenfassung der schizophrenen und bipolaren Erkrankungen/Störungen zum „Psychose-Spektrum“ wurde z. T. aus theoretischen Gründen, z. T. aus pragmatischen Gründen nicht realisiert. Der syndromale/dimensionale Ansatz ist nur für Zusatzinformation, also gewissermaßen als 2. Ebene eingeführt worden: z. B. in Form der diagnoseübergreifenden Specifier, z. B. „mixed feature“-Specifier, sowie im Sinne einfacher syndrombezogener Globalratings, z. B. für Negativsymptomatik.

Die **Specifier** unterstreichen die im DSM-5 immer wieder erkennbare Grundkonzeption, dass alle psychischen Störungen nicht kategorial zu definierende „Krankheitseinheiten“, ja nicht einmal voll als kategorial zu definierende „Störungseinheiten“ sind, sondern dass es oft einen erheblichen Überlappungsbereich gibt, wie z. B. zwischen Major-Depression und Angststörungen (insbesondere GAD) oder zwischen unipolarer und bipolarer Erkrankung: Bei unipolarer Depression finden sich häufig manische Symptome in unterschiedlicher Ausprägungsstärke und vice versa sind häufig bei Manien depressive Symptome beigemischt, bis zum Extremfall der Mischzustände („mixed states“). DSM-5 versucht diesen Überlappungsproblemen mit den jeweiligen „Specifiern“ gerecht zu werden, was ein sinnvoller Ansatz ist, um das unterschiedliche Ausmaß der jeweiligen „Beimischung“ zu erfassen. Ein weiterer solcher Übergangsbereich, in dem Fall zwischen affektiven Erkrankungen und schizophrenen Psychosen, ist die schizoaffective Psychose, wo aber interessanterweise ein solcher Specifier-Ansatz nicht gewählt wird, sondern an dem traditionellen kategorialen „Krankheits“-Konzept der schizoaffectiven Psychose (die entgegen allen Erwartungen in den Feldstudien relativ gute Interdiagnostiker-Reliabilitäts-Werte erreichte) festgehalten wird. Bemerkenswerterweise gibt es keinen Specifier, mit dem Übergänge zwischen depressiven, manischen, ängstlichen oder sonstigen Störungen auf der einen Seite und schizophrenen/psychotischer Symptomatik auf der anderen Seite dargestellt werden könnten.

Der DSM-Kundige könnte einwenden, dass dafür statt eines Specifiers die „Psychosis Symptom Severity Scale“ verwendet werden könnte. Sie wird aber nur als ein deskriptiver dimensionaler „Messansatz“ verwendet, ohne die bei den Specifiern zu findende Möglichkeit, über Definition eines bestimmten Schwellenwerts von der syndromalen Beschreibung zu einer quasi-kategorialen Zuordnung zu kommen, z. B. beim „mixed features“-Specifier die Feststellung eines Mischzustandes.

Unter psychometrischen Aspekten ist die Differenzierung zwischen „Specifiern“ und sonstigen „Scales“ (z. B. „Psychosis Symptom Severity Scale“) schwer nachzuvollziehen. Warum wird nicht überall der gleiche Messansatz im Sinne einer dimensional Schweregradmessung verwendet? Offenbar steckt in den Specifiern doch noch der Rest eines kategorialen Ansatzes, wenn auch „syndromal“ verschlüsselt. Damit erklärt sich vielleicht auch, dass die Specifier als mehr oder weniger mandatorisch empfohlen werden, während die sonstigen symptom-/syndrombezogenen „Ratings“ nur im Anhang-Kapitel (DSM-5, 3. Teil) dargestellt werden und vermutlich wenig Beachtung finden.

Die Frage nach der Validität dieser „Ratings scales“ ist nur unzureichend und nur in den USA untersucht. Der vorgeschlagene Messansatz einer Globalbeurteilung bestimmter klinischer Syndrome ist aus psychometrischer Sicht fragwürdig, weiß man doch aus der „Skalen-Forschung“, wie schwierig es ist, selbst mit differenzierten Skalen die komplizierte Psychopathologie z. B. schizophrener Psychosen (z. B. Negativsymptomatik!!) ausreichend reliabel zu erfassen. Die vorgeschlagenen einfachen Globalbeurteilungen scheinen diese Problematik zu vergessen und entspringen offenbar zu sehr einem pragmatischen Ansatz. Auch die Tendenz zu ebenfalls wohl aus pragmatischen Gründen in bestimmten Kontexten alleiniger Selbstbeurteilung gegenüber der Fremdbeurteilung zu bevorzugen (z. B. bei der verwendeten Form des „Disability Assessment Schedule“ zur Erfassung der psychosozialen Adaptation), muss als Problematik angesprochen werden, da die bekannten Bias der Selbstbeurteilung, insbesondere bei Patienten mit schweren psychischen Störungen, kritisch zu berücksichtigen sind. Der Pragmatismus scheint hier sehr weit getrieben, wohl weil die DSM-Autoren gefürchtet haben, alles darüber Hinausgehende lasse sich im klinischen Alltag, insbesondere im ambulanten Bereich nicht durchsetzen.

Wie dargestellt, handelt es sich bei DSM-5 um eine interessante Entwicklung, die Möglichkeiten und Grenzen moderner psychiatrischer Diagnostik aufzeigt. DSM-5 wird wegen der administrativ vorgegebenen Priorität von derzeit ICD-10 und in Zukunft ICD-11 wahrscheinlich im deutschsprachigen Bereich vorrangig nur in universitären Institutionen und im Rahmen von Forschungsvorhaben (u.a. Psychopharmakazulassungsstudien) eingesetzt werden. Es ist aber ein wichtiger Vorläufer für die in ICD-11 zu findenden Lösungen, die sich in manchem DSM-5 annähern wird, aber doch auch eigene Lösungen zeigen wird.

Die Erfahrungen im klinischen Alltag müssen zeigen, inwieweit die durch DSM-5 geschaffenen Veränderungen nützlich sind. Erste praxisorientierte Feldstudien zeigen, dass die Übereinstimmung der Ärzte in der Feststellung bestimmter Diagnosen in den meisten Störungsgruppen weiterhin unbefriedigend ist. Ob durch DSM-5 ein gewisser Zuwachs der Interrater-Reliabilität (Übereinstimmung zweier Diagnostiker in der Beurteilung des gleichen Patienten) erreicht wurde, lässt sich nicht sagen, da (leider!!) keine entsprechenden direkten Vergleichsuntersuchungen durchgeführt wurden [4].

Bei all diesen Ansätzen einer operationalisierten Diagnostik sollte die Gefahr einer „Kochbuch-Diagnostik“ oder gar „Mc-

Donaldis-Psychiatrie“ vermieden werden und weiterhin eine ausreichend differenzierte psychopathologische Diagnostik und eine empathische Gesprächsführung im Sinne der „verstehenden Psychiatrie“ als Ideal psychiatrischer Tätigkeit angesehen werden.

Literatur:

1. Möller HJ. The consequences of DSM-5 for psychiatric diagnosis and psychopharmacotherapy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 18: 78–85.
2. Falkai P, Wittchen HU (Hg). American Psychiatric Association, DSM-5, deutsche Ausgabe. Hogrefe, 2015.
3. Möller HJ et al. DSM-5 reviewed from different angles: goal attainment, rationality, use of evidence, consequences – part 1. general aspects and paradigmatic discussion of depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 5–18.
4. Möller HJ et al. DSM-5 reviewed from different angles: goal attainment, rationality, use of evidence, consequences – part 2. Bipolar disorders, schizophrenia spectrum disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, substance-related and addictive disorders, neurocognitive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 87–106.
5. Möller H-J, Laux G, Deister A. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Duale Reihe, 6. Auflage, Thieme Verlag 2015.
6. Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P (Hrsg.). Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 5. Auflage. Springer-Verlag 2017.

Prof. Dr. med. Dr. hc. mult. Hans-Jürgen Möller



Medizinstudium an den Universitäten Göttingen und Hamburg. Er absolvierte seine wissenschaftliche und klinische Weiterbildung im Fach Psychiatrie im Wesentlichen am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München. Nach der Habilitation wurde er C3-Professor und Leitender Oberarzt an der Psychiatrischen Klinik der TU-München. Von 1988 bis 1994 war er Ordinarius für Psychiatrie und Direktor der Psychiatrischen Klinik an der Universität Bonn. Von 1994 bis 2012 war er Ordinarius für Psychiatrie und Direktor der Psychiatrischen Klinik der LMU München.

Er ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften und war Herausgeber mehrerer Fachzeitschriften, wie u.a. *World Journal of Biological Psychiatry* und *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Er war u.a. Präsident der *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, der *European Psychiatric Association* und des *Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. In Anerkennung seiner wissenschaftlichen und akademischen Leistungen erhielt er zahlreiche Ehrungen und Auszeichnungen, u.a. den *Jean-Delavay-Prize* der *World Psychiatric Association* und den *Lifetime-Achievement-Award* der *World Psychiatric Association*.

Cluster headache is associated with unhealthy lifestyle and lifestyle-related comorbid diseases: Results from the Danish Cluster Headache Survey

Lund N et al. *Cephalalgia* 2018; Jan 1: 333102418784751. doi: 10.1177/0333102418784751. [Epub ahead of print]

Abstract

Aim: To compare the prevalence of unhealthy lifestyle factors and comorbid disorders in cluster headache patients with headache-free controls, in order to discuss pathophysiology and possible consequences.

Methods: Cluster headache patients from the Danish cluster headache survey aged 18–65 years, diagnosed according to ICHD-II, were compared to sex- and age-matched headache-free controls. Participants completed questionnaires and structured interviews.

Results: A total of 400 cluster headache

patients and 200 controls participated. Patients had a more unhealthy lifestyle compared with controls in the form of current and current/former smoking (48.3 % vs. 9.0 %, $p < 0.001$ and 74.5 % vs. 30.0 %, $p < 0.001$, respectively), higher average alcohol intake per week (98.2 grams vs. 77.9 grams, $p = 0.033$) and BMI (26.1 vs. 24.2 kg/m², $p < 0.001$), whereas coffee and energy drink consumption was equally distributed. Further, lifestyle related, psychiatric and pain-related diseases were much more prevalent in patients com-

pared with controls, except for diabetes. Sub-group analyses revealed that current/former smokers had a worse clinical presentation than never smokers.

Conclusion: Unhealthy lifestyle factors and lifestyle-related diseases were more prevalent in cluster headache patients compared to controls. As lifestyle-related diseases might have serious consequences in the management of cluster headache, it is key to inform patients at an early time point about the possible risks of their lifestyle choices.

Clusterkopfschmerz ist mit ungesundem Lebensstil und damit assoziierten Erkrankungen vergesellschaftet: Ergebnisse aus der Dänischen Clusterkopfschmerzumfrage

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Lebensstilfaktoren und damit assoziierten Erkrankungen beim Clusterkopfschmerz.

Es handelt sich um eine kontrollierte Kohortenstudie mittels Fragebogen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zum Großteil am Dänischen Kopfschmerzzentrum in Kopenhagen, einige Patienten wurden über die Webseite der Danish Cluster Headache Association und über niedergelassene Neurologen rekrutiert. Die gesunden Kontrollen wurden über das Internet, an Arbeitsplätzen und Einrichtungen für Freizeitaktivitäten rekrutiert.

Es retournierten 400 Clusterkopfschmerzpatienten und 200 Kontrollen die Fragebögen. 63,4 % der Patienten hatten einen chronischen Clusterkopfschmerz, 36,6 % einen episodischen. Die Patienten zeigten einen ungesünderen Lebensstil: 48,3 % der Patienten und 9 % der Kontrollen waren Raucher, 74,5 % der Patienten waren Raucher oder frühere Raucher, bei den Kontrollen waren es 30 %. Patienten mit früherem oder aktuellem Nikotinkonsum hatten eine höhere Schmerzintensität, mehr Attacken pro Tag und eine längere Dauer der Cluster-Episoden, wobei die Dauer der behandelten Attacken allerdings kürzer war. Bei den Patienten war der wöchentliche Alkoholkonsum mit durchschnittlich 98,2 versus 77,9 Gramm erhöht, wobei weniger Patienten einen wöchentlichen Alkoholkonsum angaben, jedoch mehr einen schädlichen Gebrauch.

Der Body-Mass-Index (BMI) war bei den Patienten mit 26,1 im Vergleich zu 24,2 erhöht. Der Konsum von Kaffee und Energydrinks war nicht signifikant unterschiedlich. Komorbide Erkrankungen wie etwa Hypertonie, zerebrale Ischämie,

Angina pectoris, Hypercholesterinämie, aber auch psychiatrische Erkrankungen und Schmerzkrankheiten waren bei den Patienten mit Clusterkopfschmerz überrepräsentiert.

Die Autoren schlussfolgern, dass eine umfassende Beratung der Patienten so früh wie möglich erfolgen sollte.

Kommentar

Es handelt sich um eine wichtige Arbeit, die Lebensstil-assoziierte Risikofaktoren und damit zusammenhängende Erkrankungen beim Clusterkopfschmerz aufzeigt. Vaskuläre Risikofaktoren können eine Einschränkung für die Triptanverordnung, welche beim Clusterkopfschmerz oft nötig ist, darstellen. Diese Ergebnisse der Studie erscheinen plausibel und sollten in die Beratung der Patienten so früh wie möglich einfließen. Auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Clusterkopfschmerz und den genannten Risikofaktoren kann aus dieser Assoziation natürlich nicht geschlossen werden. Es wurde von den Autoren ein möglicher Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und erniedrigten Hypocretin-1-Spiegeln beim Clusterkopfschmerz diskutiert.

Einschränkend muss gesagt werden, dass aufgrund der unterschiedlichen Rekrutierung (Klinik versus Internet / Arbeitsplatz / Freizeiteinrichtungen) möglicherweise ein erheblicher Selektionsbias vorliegt. Ferner handelt es sich um eine explorative Studie, in der nicht für multiples Testen korrigiert wurde.

Korrespondenzadresse:

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



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-
Geschmack⁴**

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
zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen. ²WVZ 09/2018 ³Die Bruchkerbe dient nur
Metagelan® 500 mg/ml-Tropfen zu 10 ml vs. Novalgin® Tropfen zu 10 ml; WVZ 09/2018 ⁴Fachinformation Metagelan®-Tropfen, Stand: August 2018 ⁵Preisvergleich (KP):
10 Stk.; WVZ 09/2018 ⁶Preisvergleich (KP): Metagelan® 500 mg-Tabletten zu 10 Stk. vs. Novalgin® Filmtabletten zu
10 Stk.; WVZ 09/2018 ⁷Schaltung in das WVZ 09/2018 (No Box)

■ Efficacy and safety of analgesic treatment for depression in people with advanced dementia: randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial (DEPPAIN.DEM)

Erdal A et al. *Drugs Aging* 2018; 35: 545–58.

Abstract

Background: Chronic pain and depression often co-occur, and pain may exacerbate depression in people with dementia.

Objective: The objective of this study was to assess the efficacy and safety of analgesic treatment for depression in nursing home patients with advanced dementia and clinically significant depressive symptoms.

Methods: We conducted a multicentre, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial in 47 nursing homes, including 162 nursing home patients aged > 60 years with dementia (Mini-Mental State Examination > 20) and depression (Cornell Scale for Depression in Dementia > 8). Patients were randomised to receive active analgesic treatment (paracetamol or buprenorphine transdermal system) or identical placebo for 13 weeks. The main outcome measure was the change in depression (Cornell Scale for Depression in Dementia) from baseline to 13 weeks, assessed using linear mixed

models with fixed effects for time, intervention and their interaction in the models. Secondary outcomes were to assess whether any change in depression was secondary to change in pain (Mobilisation-Observation-Behaviour-Intensity-Dementia-2 Pain Scale) and adverse events.

Results: The mean depression change was -0.66 (95 % confidence interval -2.27 to 0.94) in the active group (n = 80) and -3.30 (-4.68 to -1.92) in the placebo group (n = 82). The estimated treatment effect was 2.64 (0.55–4.72, p = 0.013), indicating that analgesic treatment had no effect on depressive symptoms from baseline to 13 weeks while placebo appeared to ameliorate depressive symptoms. There was no significant reduction in pain in the active treatment group (paracetamol and buprenorphine combined) vs. placebo; however, a subgroup analysis demonstrated a significant reduction in pain for paracetamol vs. placebo [by -1.11 (-2.16 to -0.06, p = 0.037)] from

week 6 to 13 without a change in depression. Buprenorphine did not have significant effects on depression [3.04 (-0.11 to 6.19), p = 0.059] or pain [0.47 (-0.77 to 1.71), p = 0.456] from 0 to 13 weeks. Thirty-five patients were withdrawn from the study because of adverse reactions, deterioration or death: 25 (31.3 %) during active treatment [23 (52.3 %) who received buprenorphine], and ten (12.2 %) in the placebo group. The most frequently occurring adverse events were psychiatric (17 adverse reactions) and neurological (14 adverse reactions).

Conclusion: Analgesic treatment did not reduce depression while placebo appeared to improve depressive symptoms significantly by comparison, possibly owing to the adverse effects of active buprenorphine. The risk of adverse events warrants caution when prescribing buprenorphine for people with advanced dementia.

Wirksamkeit und Sicherheit der analgetischen Behandlung von Depression bei Menschen mit fortgeschrittener Demenz: randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (DEPPAIN.DEM)

Hintergrund: Chronische Schmerzen und Depressionen treten oft gemeinsam auf und Schmerzen können bei Menschen mit Demenz die Depression verschlimmern.

Ziel: Das Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der analgetischen Behandlung von Depressionen bei Pflegeheim-Patienten mit fortgeschrittener Demenz und klinisch signifikanten depressiven Symptomen zu bewerten.

Methoden: Wir führten eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie in 47 Pflegeheimen durch, darunter 162 Pflegeheimpatienten ≥ 60 Jahre mit Demenz (Mini-Mental-Status-Untersuchung ≤ 20) und Depression (Cornell-Skala für Depression bei Demenz ≥ 8). Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 13 Wochen lang eine aktive analgetische Behandlung (Paracetamol oder Buprenorphin, transdermales System) oder ein identisches Placebo. Hauptresultat war die Änderung der Depression (Cornell Scale für De-

pressionen bei Demenz) vom Ausgangswert bis zu 13 Wochen, bewertet mit linearen gemischten Modellen mit festen Effekten für Zeit, Intervention und deren Interaktion in den Modellen. Sekundärer Endpunkt war die Beurteilung, ob eine Veränderung der Depression sekundär zu einer Veränderung der Schmerzen (Mobilisierung-Beobachtung-Verhalten-Intensität-Demenz-2-Schmerzskala) und unerwünschten Ereignissen war.

Ergebnisse: Die mittlere Depressionsveränderung war -0,66 (95 % Konfidenzintervall -2,27 bis 0,94) in der aktiven Gruppe (n = 80) und -3,30 (-4,68 bis -1,92) in der Placebo-Gruppe (n = 82). Der geschätzte Behandlungseffekt betrug 2,64 (0,55–4,72, p = 0,013), was darauf hinweist, dass die analgetische Behandlung keinen Einfluss auf die depressiven Symptome vom Ausgangswert bis zu den 13 Wochen hatte, während das Placebo die depressiven Symptome zu lindern schien. Es gab keine signifikante Verringerung der Schmerzen in der aktiven Behandlungsgruppe (Paracetamol und Buprenorphin kombiniert) im Vergleich zu Placebo. Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch eine signifikante Reduktion der Schmerzen für Paracetamol gegenüber Placebo [von -1,11 (-2,16 bis -0,06, p = 0,037)] von Woche 6 bis 13 ohne eine Veränderung der Depression. Buprenorphin hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die

Depression [3,04 (-0,11 bis 6,19), $p = 0,059$] oder Schmerzen [0,47 (-0,77 bis 1,71), $p = 0,456$] von 0 bis 13 Wochen. 35 Patienten wurden aufgrund von Nebenwirkungen, Verschlechterung oder Tod aus der Studie genommen: 25 (31,3 %) während der aktiven Behandlung [23 (52,3 %), die Buprenorphin erhielten] und zehn (12,2 %) in der Placebo-Gruppe. Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse waren psychiatrische (17) und neurologische (14) Nebenwirkungen.

Fazit für die Praxis

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für bestimmte Gruppen von Patienten ist bei Verschreibung von Medikamenten unbedingt zu beachten. Diese Studie weist auf die Bedeutung einer kontinuierlichen und adäquaten Symptombewertung bei der Versorgung von Menschen mit Demenz hin.

Besonders zu beachten ist, dass Analgetika auf der Grundlage der geeigneten Indikationen mit einem minimalen Schadensrisiko gegeben werden sollten, und dass sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Interventionen angewendet werden sollen. Buprenorphin war in dieser Studie mit depressiven Demenzpatienten mit Schmerzen mit deutlichen Nebenwirkungen verbunden und sollte bei multimorbiden Menschen mit Demenz vorsichtig verschrieben werden. So kann durch Nebenwirkungen z. B. der Tagesrhythmus mit Aktivitäten gestört werden, was sich wiederum ungünstig auf die depressiven Symptome auswirkt.

Schlussfolgerung: Eine schmerzlindernde Behandlung linderte die Depression nicht, während das Placebo die depressiven Symptome im Vergleich möglicherweise aufgrund der Nebenwirkungen von aktivem Buprenorphin signifikant zu verbessern schien. Das Risiko unerwünschter Ereignisse erfordert Vorsicht bei der Verschreibung von Buprenorphin für Menschen mit fortgeschrittener Demenz.

Korrespondenzadresse:

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

Dr. Martin Aigner

Abteilung für Erwachsenenpsychiatrie
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum Tulln

Karl-Landsteiner-Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften

A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10

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



STARKE SCHMERZEN. STARKE WIRKUNG.



SANOFI

Analgetisch.¹
Antipyretisch.¹
Spasmolytisch.¹

Novalgin®
STARKE SCHMERZEN. STARKE WIRKUNG.

Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz und Migräne – Vorbeugung, Vorgehen und Tipps für den Umgang mit einer komplexen Erkrankung

M. Vigl

■ Klinische Charakteristika

Bei Patienten mit einem primären Kopfschmerz und häufiger Einnahme von Schmerzmedikamenten kann sich komplizierend ein „Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz“ (Medication-Overuse Headache = MOH) entwickeln, denn diese Medikamente können bei regelmäßigem Gebrauch selbst Kopfschmerzen verursachen.

Definitionsgemäß spricht man laut der aktuellen IHS- (International Headache Society-) Klassifikation [1] von einem MOH, wenn:

- bei einem vorbestehenden primären Kopfschmerzsyndrom an mindestens 15 Tagen pro Monat ein Kopfschmerz besteht und
- für mindestens drei Monate regelmäßig Schmerzmittel eingenommen werden,
 - bei Monoanalgetika an mindestens 15 Tagen pro Monat,
 - bei Einnahme von Triptanen, Ergotaminen, Opioiden oder Mischanalgetika an mindestens 10 Tagen pro Monat.

Meist berichten die Patienten von einer Änderung der Kopfschmerzqualität, einer nachlassenden Wirksamkeit bzw. Wirkdauer der Schmerzmedikation und zusätzlichen Symptomen wie Konzentrations- und Schlafstörungen. Häufig entwickelt sich auch ein Dauerkopfschmerz zwischen den einzelnen Attacken.

Am häufigsten kann sich ein MOH bei Migräne entwickeln, gefolgt vom Kopfschmerz vom Spannungstyp. Etwa die Hälfte der Patienten, auf die die Diagnose einer chronischen Migräne zutrifft, leiden auch unter einem MOH. Clusterkopfschmerz-Patienten entwickeln einen MOH nur, wenn sie zusätzlich an einer Migräne leiden oder eine positive Familienanamnese dafür haben. Bei Patienten, die regelmäßig Schmerzmittel aufgrund von anderen Indikationen

einnehmen (z. B. rheumatologische Erkrankungen), entwickelt sich kein MOH, außer sie leiden auch noch zusätzlich an einem primären Kopfschmerz.

■ Prävalenz und Risikofaktoren

Die Prävalenz des MOH liegt bei 1–2 % in der Allgemeinbevölkerung (Werte einzelner Studien reichen von 0,5 bis 7,2 %) [2], wobei Frauen dreimal häufiger betroffen sind als Männer. Weltweit leiden geschätzte 63 Millionen unter einem MOH [3]. Laut einer Studie an acht österreichischen Kopfschmerzzentren sind 15,6 % der dort behandelten Patienten von einem MOH betroffen [4]. Häufig ist der MOH mit psychiatrischen Komorbiditäten wie Depression und Angststörung assoziiert [5].

Zu den Risikofaktoren, einen MOH zu entwickeln, gehören primäre Kopfschmerzen, wie Migräne und Spannungskopfschmerzen, weibliches Geschlecht, > 10 Kopfschmerztage pro Monat, niedriger sozialer Status, andere chronische Schmerzerkrankungen, Stress, körperliche Inaktivität, Übergewicht, Rauchen, abhängiges Verhalten und andere psychiatrische Erkrankungen wie Depression oder Angsterkrankungen [6, 7].

■ Pathogenese

Die Pathogenese des MOH ist noch nicht zur Gänze geklärt, er dürfte das Ergebnis einer Interaktion zwischen exzessivem Medikamentengebrauch und empfänglichen Patienten mit genetischer Disposition sein. Rezente Imaging-Studien haben strukturelle und funktionelle Veränderungen bei Patienten mit MOH beschrieben, wie z. B. ein vermehrtes Volumen im periaquäduktalen Grau, welches nach erfolgreichem Entzug reversibel war [8]. Durch die stetige Zufuhr von Schmerzmedikamenten kommt es zu einem Gewöhnungsprozess im Gehirn, die langsam entstehende Erschöpfung der zentralen Schmerzabwehrsysteme

führt zu einer Hypersensitivierung der Schmerzwahrnehmung, welche wiederum zu einem erhöhten Analgetikabedarf führt, der wiederum die zentrale Hyperexzitabilität verstärkt und somit den *Circulus vitiosus* aufrecht erhält.

■ Prävention und Therapie des MOH

Erstaunlicherweise wissen sehr wenige Betroffene um ihr Krankheitsbild – die Aufklärung über den Zusammenhang zwischen exzessivem Medikamentengebrauch und Verschlechterung der Kopfschmerzen sollte daher am Beginn jeder Behandlung stehen.

An dieser Stelle möchte ich die Wichtigkeit der Anamneseerhebung durch die betreuenden Ärzte in Bezug auf Kopfschmerztage und Tage mit Analgetika-Einnahme betonen, wobei für die Diagnose eines MOH lediglich die Einnahmetage gerechnet werden; die Menge der an diesen Tagen verwendeten Analgetika ist hierfür irrelevant. Hier kommt insbesondere den praktischen Ärzten, die meist die erste Anlaufstelle von Patienten mit chronischen Kopfschmerzen sind, eine entscheidende und wegweisende Rolle in der Prävention und Erstbehandlung des MOH zu. In Ländern, wo medienübergreifende Aufklärungskampagnen durchgeführt wurden [9], konnte ein positiver präventiver Effekt nachgewiesen werden.

Als Richtlinie für die Patienten wurde die sogenannte „10–20 Regel“ definiert, das heißt, es sollten an maximal 10 Tagen pro Monat Medikamente eingenommen werden (dies sollte aber in adäquater und ausreichender Menge erfolgen) und mindestens 20 Tage sollten komplett medikamentenfrei sein [10]. Zur Kontrolle bieten sich Kopfschmerztagebücher an.

In randomisierten Studien ist bei Patienten mit MOH die Wirksamkeit von Topiramat [11] oder Onabotulinumtoxin A [12] wissenschaftlich bewiesen.

Diese beiden Therapieoptionen können somit vor einer Medikamentenpause angeboten werden, da sie bei manchen Patienten zu einer so deutlichen Frequenzreduktion der Kopfschmerztag führen, dass kein Medikamentenübergebrauch mehr besteht.

Wenn auch zum Teil kontroversiell diskutiert, besteht doch weitgehender Konsens darin, dass die Therapie der Wahl beim MOH die Medikamentenpause ist [13]. Diese kann im ambulanten, stationären oder tagesklinischen Setting angeboten werden, letzteres steht in Österreich bis dato leider noch nicht zur Verfügung. Laut Literatur sind beide Methoden ähnlich erfolgreich. Ob eine ambulante oder stationäre Medikamentenpause angeboten wird, hängt neben der Motivation der Patienten von vielen Faktoren ab: Ein stationäres Setting ist erfahrungsgemäß zu bevorzugen bei:

- langjährigem Abusus,
- bereits erfolgten Entzügen,
- psychiatrischen Komorbiditäten wie Depression und Angststörungen und
- ungünstigen familiären Bedingungen.

In beiden Fällen ist eine engmaschige und motivationsunterstützende Betreuung wichtig. In der zweiten Ausgabe der IHS-Klassifikation war noch eine 2-monatige Pause als Diagnosebestätigung gefordert, die klinische Erfahrung zeigt allerdings, dass eine 4-wöchige Pause bereits ausreichend ist. Meist stellt sich unter stationären Bedingungen bereits nach 8–12 Tagen Schmerzfremheit ein [14, 15].

Den berufstätigen Patienten rate ich meist zu einem mindestens zweiwöchigen Krankenstand bzw. Beurlaubung, da eine Medikamentenpause im üblichen Berufs- und Alltagsleben meines Erachtens von Beginn an zum Scheitern verurteilt ist und gerade die persönliche Auszeit ein wichtiger Reduktionsfaktor im negativen Stressmanagement sein kann. In einer norwegische Studie [16] konnte gezeigt werden, dass für einen Teil der Betroffenen mit unkomplizierten Verläufen nur eine kurze ärztliche Intervention bzw. Edukation bereits ausreichend war, um den Medikamentenübergebrauch zu unterbrechen.

Der Entzug wird weltweit unterschiedlich durchgeführt [17], auch in Ös-

terreich gibt es keine standardisierten therapeutischen Protokolle. Einheitlich wird empfohlen, die Schmerzmedikamente abrupt abzusetzen, außer beim Gebrauch von Barbituraten, Benzodiazepinen oder Opioiden, wo eine schrittweise Reduktion erforderlich ist.

Das Entzugssyndrom mit Verschlimmerung der Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotension, Tachykardie, Schwindel, Unruhe und Schlafstörungen ist zwischen dem 2. und 10. Tag zu erwarten. Hierfür stehen verschiedene symptomatische Therapien zur Verfügung wie intravenöse Flüssigkeitssubstitution, Antiemetika (wie Domperidon oder Metoclopramid), Clonidin oder Benzodiazepine [18].

Kontroversiell wird in Fachkreisen diskutiert, ob man beim Durchbruch von Entzugskopfschmerzen Schmerzmittel wie zum Beispiel ASS i.v. oder Naproxen anbieten sollte. Als Gegenargument kann man hier anführen, dass dadurch der Pathomechanismus des MOH weiter unterhalten wird. Alternativ können hier zur Schmerzdistanzierung trizyklische Antidepressiva, schwach- und mittelpotente Neuroleptika und Antiepileptika eingesetzt werden [10]. Für eine begleitende Kortisonstoßtherapie zur Unterdrückung der Entzugskopfschmerzen gibt es wenig wissenschaftliche Evidenz, sie hat sich aber in der klinischen Praxis bei fehlenden Kontraindikationen als sehr hilfreich erwiesen (z. B. über 5 Tage je 100 mg Aprednisolon unter Magenschutz) [19, 20].

Wichtig erscheint ein multidisziplinäres, multimodales Programm [21]. Eine Ergänzung durch psychologisch-verhaltenstherapeutische und physiotherapeutische Therapieangebote erscheint sinnvoll. Hier sollten Entspannungstechniken, Biofeedback, Stressmanagement, kognitive Verhaltenstherapie und Bewegungstherapie angeboten werden, besonders für die Zeit nach dem erfolgreichen Entzug. Eine Konsolidierung der medikamentenfreien Phase kann in einem anschließenden Rehabilitationsaufenthalt erreicht werden.

■ Prophylaxe und Prognose

Um einen Rückfall nach einer erfolgreichen Pause zu vermeiden, sind engmaschige klinische Kontrollen (anfanglich

alle 4–6 Wochen) sowie die Einleitung einer medikamentösen und verhaltenstherapeutischen Prophylaxe notwendig. Wann nach einer Medikamentenpause mit einer Prophylaxe begonnen werden soll, wird ebenfalls sehr unterschiedlich gehandhabt. Bei unkomplizierten Verläufen kann auch erst nach 2–3 Monaten damit begonnen werden, für die meisten Betroffenen empfiehlt sich allerdings ein früher Beginn [22]. In einer rezenten Metaanalyse konnte eine vergleichbare Wirksamkeit der gängigen Prophylaktika aufgezeigt werden [23]. Welchen Stellenwert der erst kürzlich zugelassenen CGRP-Antikörper Erenumab (Aimovig®) in der Migräneprophylaxe erreichen wird, werden entsprechende Studien und die klinische Praxis zeigen.

50–70 % der Patienten mit einem behandelten MOH betreiben nach 1 Jahr keinen Medikamentenabusus mehr, bei einem längeren Beobachtungszeitraum von 6 Jahren zeigt sich leider eine Rückfallquote von 40–50 %, wobei sich hier vor allem ein höheres Risiko für Patienten mit Spannungskopfschmerz und langjährigem Medikamentenübergebrauch zeigt [24, 25].

Take home-message

Besonders wichtig beim Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz ist eine umfassende Aufklärung der Patienten sowie eine persönliche, positiv-motivierende Betreuung und ein multimodales Therapiekonzept.

Literatur:

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–211.
2. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. Cephalalgia 2014; 34: 409–25.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. 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.
4. Zebeholzer et al. Prevalence, management and burden of episodic and chronic headaches – a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. J Headache Pain 2015; 16: 46.
5. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. J Headache Pain 2016; 17: 59.
6. Sarchielli P, Corbelli I, Messina P, Cupini LM, Bernardi G, Bono G, et al. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study. Eur J Neurol 2016; 23: 85–91.
7. Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, Jensen RH. Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey. Cephalalgia 2016; 36: 15–28.

8. Riederer F, Gantenbein AR, Marti M, Luechinger R, Kollias S, Sander PS. Decrease of gray matter volume in the midbrain is associated with treatment response in medication-overuse headache: Possible influence of orbitofrontal cortex. *J Neuroscience* 2013; 33: 15343–9.
9. Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, et al. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalalgia* 2018; 38: 1316–25.
10. Göbel H. Die Kopfschmerzen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 2012.
11. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814–23.
12. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 793–803.
13. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, Bendtsen L. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: a randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2018; 38: 225–36.
14. Louter MA, Robbins MS, Terwindt GM. Medication overuse headache: an ongoing debate. *Neurology* 2017; 89: 1206–7.
15. Olesen J. Detoxification for medication overuse headache is the primary task. *Cephalalgia* 2012; 32: 420–2.
16. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 505–12.
17. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain* 2018; 19: 50.
18. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia* 2016; 36: 371–86.
19. Boe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 69: 26–31.
20. Paolucci M, Altamura C, Brunelli N, Rizzo AC, Assenza F, Pasqualetti P, et al. Methylprednisolone plus diazepam i.v. as bridge therapy for medication overuse headache. *Neurol Sci* 2017; 38: 2025–9.
21. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. Entspannungsverfahren und verhaltens-therapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Der Schmerz* 2017; 35: 14.
22. Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M. A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain* 2009; 10: 407–17.
23. De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, et al. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache; a systematic review and meta-analysis. *J Pain* 2016; 18: 615–27.
24. Raggi A, Giovannetti AM, Leonardi M, Sansone E, et al. Predictors of 12-months relapse after withdrawal treatment in hospitalized patients with chronic migraine associated with medication overuse: a longitudinal observational study. *Headache* 2017; 57: 60–70.
25. Tribl GG, Schnider P, Wöber C, et al. Are there predictive factors for long-term outcome after withdrawal in drug-induced chronic daily headache? *Cephalalgia* 2001; 21: 691–6.

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Marion Vigl
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Abteilung für Neurologie, Neurologische
Rehabilitation und Akutgeriatrie
A-1020 Wien, Johannes von Gott-Platz 1
E-mail: ordination@marionvigl.at

Aktuelles

Impfungen bei Patienten mit Multipler Sklerose

H. Kollaritsch

Patienten, die mit der Diagnose MS leben müssen, haben verständlicherweise immer Angst, dass sich ihr Zustand von heute auf morgen verschlechtert. Sie wollen alles vermeiden, das die Wahrscheinlichkeit erhöhen könnte, dass ein solches Ereignis eintritt.

In diesem Zusammenhang sehen auch MS-Patienten Schutzimpfungen sehr kritisch, denn es halten sich – teilweise auch durch unseriöse Internetbeiträge geschürt – hartnäckig Gerüchte, dass Impfungen grundsätzlich den Krankheitsverlauf einer MS ungünstig beeinflussen könnten. Im Folgenden soll dies aus wissenschaftlicher Sicht kurz bewertet werden.

Als gesichert gilt heute, dass Impfungen jeglicher Art das Entstehen einer MS nicht begünstigen. Auch wenn die eigentlichen Ursachen für MS nicht geklärt sind, so kennt man doch durch Populationsvergleiche Geimpfter und Ungeimpfter klar, dass hier kein Zusammenhang besteht.

Differenzierter muss man die Antwort auf die Frage geben, ob eine MS in ihrem Verlauf durch Impfungen beeinflusst werden kann, insbesondere dann, wenn man zusätzlich eine ins Immunsystem eingreifende Behandlung (Immunsuppression) zur Therapie der MS erhält. Hier gilt es grundsätzlich zu unterscheiden, um welchen Impfstoff es sich handelt, den man dem MS-Patienten verabreichen will.

■ Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe sind derart gestaltet, dass sie einen im Vergleich zum natürlichen Keim gutartigen, aber vermehrungsfähigen Erreger enthalten. Man bezeichnet das als *attenuiert*. Trotzdem läuft der Immunisierungsprozess mit Lebendimpfungen täuschend ähnlich der natürlichen Infektion ab, was zwar für den nachfolgenden Schutz von großem Vorteil ist (derartige Impfungen schützen oft lebenslang), aber auch Risiken bergen kann – und das ganz besonders bei immunsupprimierten MS-Patienten,

die die Immunsuppression auf Grund ihrer Erkrankung benötigen.

Ganz konkret bedeutet dies, dass eine Impfung gegen Gelbfieber (Reiseimpfung für Afrika und Teile Südamerikas) grundsätzlich nicht an MS-Patienten verabreicht werden soll, unabhängig, ob sie eine zusätzliche Therapie bekommen oder nicht.

Alle anderen Lebendimpfungen (Masern, Mumps, Röteln, Feuchtblattern) können und sollen alle MS-Patienten, deren Zustand stabil ist und bei denen in den letzten Monaten kein Erkrankungsschub aufgetreten ist, bekommen, sofern sie keine Immuntherapie bekommen. Hier überwiegt der Nutzen der Impfung bei weitem die mit den Lebendimpfungen verbundenen geringgradigen Nebenwirkungen. Gleichzeitig würde eine Erkrankung z. B. durch Masern bei einem Erwachsenen ein hohes Risiko von Komplikationen wie Hirnhaut- oder Hirnentzündung oder Lungenentzündung mit sich bringen und natürlich

GILENYA® –

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

- mit reversibler selektiver Umverteilung der Lymphozyten⁶
- mit guter Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit^{3,5}
- mit langjähriger Erfahrung^{4,5}
- einmal täglich, eine Kapsel⁷



GILENYA® ...

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



 **NOVARTIS**

Novartis leistet einen wertvollen Beitrag in der MS-Forschung.

www.ms-experts.at

1 M. Agius et al. CNS Neuroscience & Therapeutics 20 (2014) 446-451 | 2 X. Montalban et al. J Neurol (2015) 262 : 2627-2634 | 3 L. Kappos et al. Neurology 2015 ;84:1582-1591 | 4 Cohen JA et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87:468-475 | 5 Khatri BO. Ther Adv Neurol Disord 2016, Vol.9 (2) 130-147 | 6 X. Montalban et al. J Neurol (2015) 262:2627-2634 | 7 Gilenya Fachinformation | 8 Mehling M et al. Neurology 2011; 76 (Suppl 3):S20-S27 | 9 Francis G et al. MSJ 2014, Vol. 20(4) 471-480
Novartis Pharma GmbH, Stalla-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 16369, www.novartis.at
Datum der Erstellung: 02/2018, AT1802779585

Fachkurzinformation siehe Seite 170

auch ganz grundsätzlich für den vorher stabilen Verlauf der MS-Erkrankung das Risiko eines Schubes durch die Infektion an sich bedeuten.

Anders verhält sich die Situation bei Patienten, die zur Behandlung einer MS eine immunmodulierende Dauerbehandlung erhalten. Hier sind Lebendimpfstoffe prinzipiell nicht anzuraten, allerdings gibt es einzelne Ausnahmen, wie z. B. MS-Patienten, die eine Fingolimod-Therapie erhalten und noch nie Varicellen (Feuchtblattern) gehabt haben: Fingolimod begünstigt schwere Varicellen-Krankheitsverläufe oder auch das Entstehen eines Herpes zoster (Zweiterkrankung bei Varicellen, „Gürtelrose“) so sehr, dass das Risiko der Varicellen-Lebendimpfung vergleichsweise vernachlässigbar ist. Gegen Gürtelrose wird ein Nicht-Lebendimpfstoff etwa Mitte 2018 verfügbar sein und dieses Problem dann weitgehend lösen.

Sind andere Lebendimpfungen dringend nötig, so wird man versuchen, bei MS-Patienten mit Immunsuppression ein „Therapiefenster“, d.h. ein behandlungsfreies Intervall zu nutzen, um dringend nötige Lebendimpfungen durchzuführen.

■ Totimpfstoffe

Die zweite Kategorie von Impfstoffen sind die sogenannten Totimpfstoffe, wobei hier gemeint ist, dass im Impfstoff entweder abgetötete Erreger enthalten sind oder – wie bei heutzutage üblichen modernen Impfstoffen – nur mehr Bruchstücke des Erregers, sogenannte Antigene. Es ist dies die überwiegende Zahl der heute verwendeten Impfstoffe, darunter fallen Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten, Kinderlähmung (die Schluckimpfung wird nicht mehr verwendet), FSME („Zeckenmeningitis“), HPV (Papillomviren), Meningokokken, Pneumokokken, Influenza („Grippe“), Hepatitis A und B, Tollwut und andere.

Totimpfstoffe können an MS-Patienten bedenkenlos verabreicht werden, sie sind für diese Patienten gleich gut verträglich wie für alle anderen Personen. MS-Patienten sollten ganz besonders darauf achten, dass ihr Impfschutz gegen die genannten Erkrankungen immer aufrecht ist, weil die zugehörigen Erkrankungen einerseits auch für völlig gesunde Personen oft lebensgefährlich sind, andererseits bei MS-Patienten natürlich auch den Verlauf der Grundkrankheit negativ beeinflussen können.

Allerdings muss man auch bei der Verabfolgung von Totimpfstoffen einiges beachten: Während MS-Patienten ohne weitere Behandlung vollkommen normal (d.h. wie jeder immungesunde Mensch) auf eine derartige Impfung reagieren und eine vergleichbare Immunität nach der Impfung zu erwarten ist, so verhält sich die Situation bei Patienten unter immunsupprimierender Therapie anders. Hier gilt die Grundregel, dass zwar ungeachtet jedweder Behandlung eine Impfung mit einem Totimpfstoff gegeben werden darf, dass der Impferfolg aber stark von der Therapie abhängt.

Man unterscheidet in der Immuntherapie der MS drei Grade der Immunsuppression:

- Grad I: Therapien ohne signifikanten Einfluss auf das Immunsystem,
- Grad II: Therapien mit mittelgradiger Immunsuppression und
- Grad III: hochgradige Immunsuppression.

Die meisten Therapeutika bei MS fallen unter Grad I–II (Glatiramer, Beta-Interferone) und Grad III (Teriflunomid, Fingolimod, Mitoxantron, Natalizumab, Rituximab, Alemtuzumab u.a.). Solange eine Immunsuppression Grad I bis maximal Grad II vorliegt, ist mit einem guten Ansprechen auf Totimpfstoffe zu rechnen, wobei es natürlich zwischen den Impfstoffen Unterschiede gibt. Besonders gut immunogen gelten z. B.

Tetanus oder auch FSME, eher schlechter immunogen Diphtherie und Keuchhusten.

Ist man sich auf Grund der vorliegenden Therapie nicht ganz im Klaren darüber, ob die Immunantwort beeinträchtigt sein könnte oder nicht, so hilft in vielen Fällen eine sogenannte „Impferfolgskontrolle“, d.h. man kann nach manchen Impfungen durch einen Antikörnernachweis im Blut überprüfen, ob die Impfung gewirkt hat. Dies ist aber nicht nach allen Impfstoffen möglich. Idealerweise prüft man sogenannte „gepaarte Proben“, d.h. man nimmt unmittelbar vor der Impfung und 4 Wochen später Blut ab und vergleicht das Ergebnis direkt; dann sieht man besonders deutlich, wie der Organismus auf die Impfung geantwortet hat.

Zur Verträglichkeit von Totimpfstoffen sei angemerkt, dass sie von MS-Patienten genauso gut vertragen werden wie von gesunden Vergleichspersonen. Zu erwarten sind gelegentlich auftretende leichte bis mittelschwere Beschwerden an der Impfstelle (Rötung, Schwellung, Druckschmerzhaftigkeit).

■ Fazit

Impfungen für MS-Patienten sind in den meisten Fällen unproblematisch, wenn man Grundregeln beherzigt. Gleichzeitig ist gerade für diese Patientengruppe der Nutzen der Impfungen besonders hoch.

Literatur:

Wiedermann U et al. Impfungen bei Immundefekten / Immunsuppression: Expertenstatement und Empfehlungen. Wien Klin Wochchr 2016; 128 (Suppl 4): 337–6.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Herwig Kollaritsch
Zentrum für Reisemedizin
A-1090 Wien, Alserstraße 48/2
E-mail: gruppenpraxis@reisemed.at

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

-
- 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 Stögmayer
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.

Lixiana® (Edoxaban) – Patienten-Adhärenz fördern



Durch die neue patientenfreundliche Verpackung wird die langfristige Therapieunterstützung unterstützt.

Folgende Packungsgrößen von Lixiana® sind ab September 2018 in der neuen Verpackung erhältlich: 14 Stk., 28 Stk. und 84 Stk. in 60 mg und 30 mg.

Literatur:

1. Cavallari et al. Clinical events after interruption of anticoagulation in patients with atrial fibrillation: An analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol* 2018; 257: 102–7.
2. Borne RT et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 236.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

www.daiichi-sankyo.at

Patienten mit Vorhofflimmern, die ihre OAK*-Therapie länger als 3 Tage unterbrechen, haben ein signifikant höheres Risiko, einen Schlaganfall oder Herzin-

farkt zu erleiden [1]. 25 % der nvVHF** Patienten weisen (lt. einer rezenten Studie) eine suboptimale NOAK***-Adhärenz auf [2].

*OAK – orale Antikoagulation; **nvVHF – nicht valvuläres Vorhofflimmern; ***NOAK – Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zu gegenüberliegendem Inserat

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

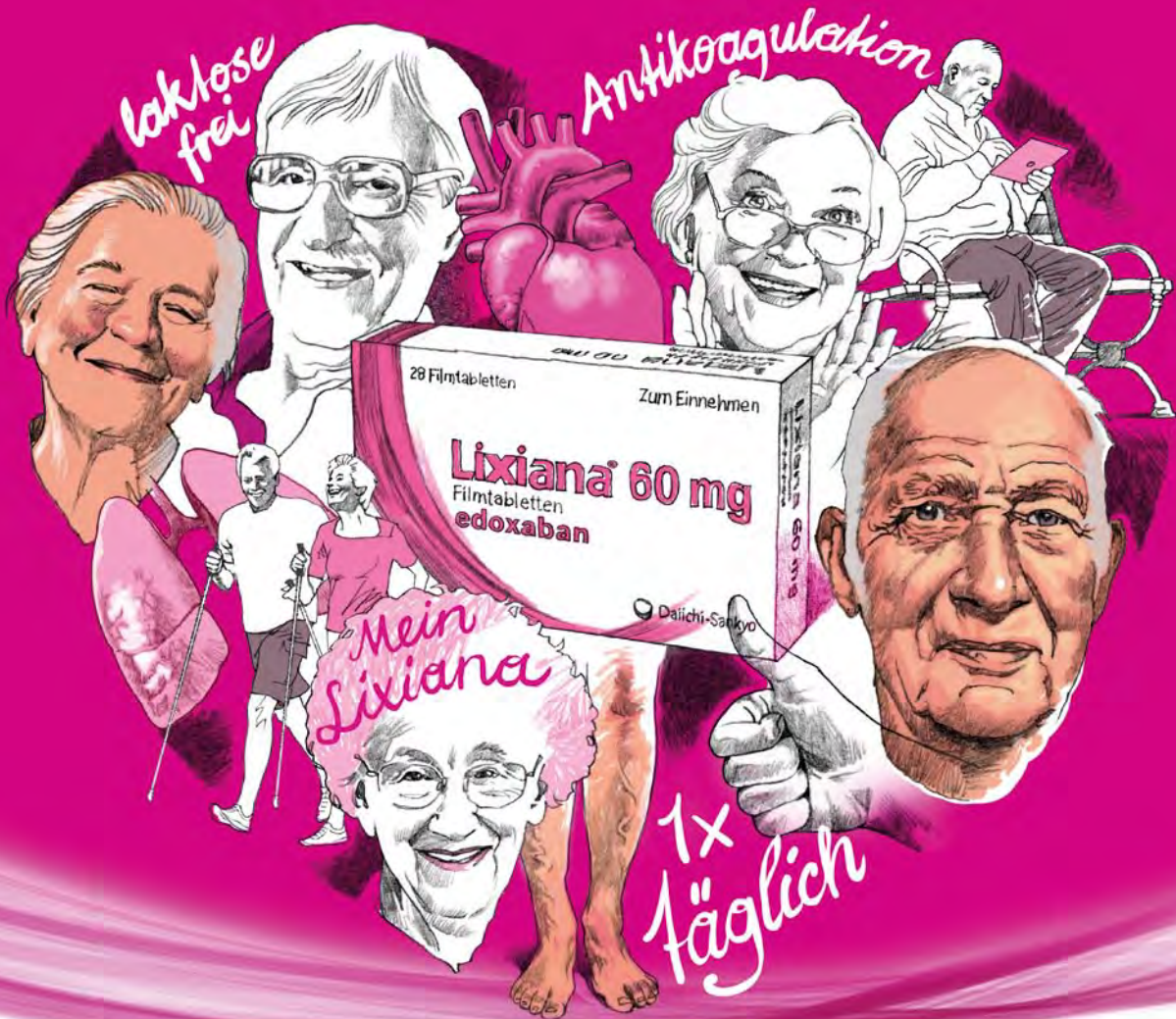
▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 15mg/30 mg/60mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (E 421), vorverleibte Stärke, Crospovidon, 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 (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **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 Edoxaban mit 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). **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Die gerinnungshemmende Wirkung von Edoxaban kann mit Standard-Labortests nicht zuverlässig kontrolliert werden. Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban ist nicht verfügbar. **Nierenfunktion:** Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten wird Lixiana nicht empfohlen. Bei NVAF wurde für Edoxaban im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin ein Trend zu einer Wirksamkeitsabnahme mit ansteigender Kreatinin-Clearance beobachtet. Daher sollte Edoxaban bei Patienten mit NVAF und hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden. **Leberfunktionsstörung:** Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird Lixiana nicht empfohlen. Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Lixiana mit Vorsicht angewandt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST > 2 x ULN) oder einem Gesamtbilirubin-Wert ≥ 1,5 x ULN wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Lixiana sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden. **Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen:** Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, kann das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Acetylsalicylsäure (ASS), Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, andere antithrombotische Substanzen, Fibrinolytika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und chronisch angewendete nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). **Prothetische Herzklappen und mäßig schwere bis schwere Mitralklappenstenose:** Die Anwendung von Edoxaban bei diesen Patienten wird nicht empfohlen. **Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten mit Bedarf für eine Thrombolyse oder Lungenemboliektomie:** Die Anwendung von Lixiana als Alternative zu unfractioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolie, bei denen eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder bei denen u. U. eine Thrombolyse oder Lungenemboliektomie durchgeführt wird, ist nicht empfehlenswert. Patienten mit akuten Krebserkrankungen: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban in der Behandlung und/oder Prophylaxe von VTE bei Patienten mit akuten Krebserkrankungen sind nicht erwiesen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig* (≥ 1/10), *häufig* (≥ 1/100, < 1/10), *gelegentlich* (≥ 1/1.000, < 1/100), *selten* (≥ 1/10.000, < 1/1.000), *sehr selten* (< 1/10.000), *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). *Häufig:* Anämie; Schwindelgefühl; Kopfschmerzen; Epistaxis; Abdominalschmerzen; Blutung im unteren/oberen GI-Trakts; Mund-/Pharynxblutung; Übelkeit; erhöhte Bilirubinwerte im Blut; erhöhte Gamma-Glutamyltransferase; kutane Weichteilgewebsblutung; Ausschlag; Juckreiz; makroskop. Hämaturie/urethrale Blutungsquelle; vaginale Blutung; Blutung an Punctionsstelle; Leberfunktionstest anomal. *Gelegentlich:* Thrombozytopenie; Überempfindlichkeit; intrakranielle Blutung (ICH); Blutung der Konjunktiva/Sklera; intraokuläre Blutung; sonstige Blutung; Hämoptoe; erhöhte alkal. Phosphatase im Blut; erhöhte Transaminasen; erhöhte Aspartat-Aminotransferase; Nesselfieber; Blutung an Operationsstus. *Selten:* Anaphylakt. Schock; allerg. Ödem; Subarachnoidalblutung; Perikarderguss hämorrhagisch; retroperitoneale Blutung; intramuskuläre Blutung (kein Kompartmentsyndrom); intraartikuläre Blutung; subdurale Blutung; eingriffsbed. Hämorrhagie.

Weitere Informationen zu Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft/Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung siehe veröffentlichte Fachinformation zu entnehmen. Verschreibungs- und apothekenpflichtig.

Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. Vertrieb Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel.: +43 (0)1 485 86 42 0. **Stand der Information:** August 2018.

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.

Metagelan® – die bewährte Schmerztherapie in der Grünen Box

Das Markenarzneimittel Metagelan® ist seit 01.09.2018 aus der Grünen Box verschreibbar. Ein Preisvorteil von bis zu 59 % pro Packung zum Referenzprodukt Novalgin® ermöglicht eine ökonomische Verordnung¹.

Wichtige Gründe für die Verordnung von Metagelan®

Metagelan® ist angezeigt zur kurzfristigen Behandlung von akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, krampfartigen Bauchschmerzen (Koliken), Tumorschmerzen (Nicht-Opioid-Analgetikum der Wahl), sonstigen akuten oder chronischen starken Schmerzen, soweit andere Behandlungsmöglichkeiten nicht angezeigt sind, sowie hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht²⁻⁴.

Die Tabletten sind angezeigt für Kinder ab 10 Jahren, Jugendliche und Erwachsene ab einem Körpergewicht von mindestens 50 kg. Die Tropfen sind für alle Altersgruppen, außer für Säuglinge während der ersten 3 Lebensmonate oder bei einem Gewicht von < 5 kg, geeignet³.

Aufgrund seiner guten, vor allem gastrointestinalen Verträglichkeit wird Metamizol sehr geschätzt²⁻⁴. Metamizol kann mit Opioiden kombiniert werden².

Neues im Portfolio

Seit 01.09.2018 bieten wir eine neue Darreichungsform, die Metagelan®-Injektionslösung⁵, in 2 Wirkstärken an. Die Tropfen stehen nun auch in einer 30 ml-Flasche zur Verfügung.

Packungsgrößen⁶

Tropfen: 500 mg/ml zu 10 ml (Grüne Box), 30 ml (No Box), 50 ml und 250 ml (BP: 5 × 50 ml; beides Grüne Box)

Tabletten: 500 mg zu 10, 30, 50, 100 und 200 Stk. (Grüne Box)

Injektionslösung: 1,0 g zu 10 × 2 ml (No Box) und 2,5 g zu 5 × 5 ml Ampullen (Rote Box)

Metagelan®-Tropfen haben einen einzigartigen Himbeergeschmack. Die Tabletten und Tropfen sind laktosefrei^{3,4}.

Weitere Information:

G.L. Pharma GmbH
Mag. (FH) Birgit Diestler
A-8502 Lannach, Schloßplatz 1
E-mail: birgit.diestler@gl-pharma.at

Referenzen:

¹Preisvergleich (KP): Metagelan® 500 mg/ml-Tropfen (10 ml, Grüne Box) vs. Novalgin® 500 mg/ml Tropfen (10 ml, Grüne Box), WVZ 10/2018

²Beubler E, Kunz R, Sorge J. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten. 5. Aufl. Springer, Wien; 2012.

³Fachinformation Metagelan® Tropfen, Stand 07/2018

⁴Fachinformation Metagelan® Tabletten, Stand 04/2018

⁵Fachinformation Metagelan® Injektionslösung Stand 05/2018

⁶WVZ 10/2018

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 155

Metagelan®, die bewährte Schmerztherapie in der grünen Box¹

Metagelan®, die bewährte Schmerztherapie in der grünen Box¹

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, Propylphenazon, 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 anaphylaktischen 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 Porphyrrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrrie-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.

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, Saccharose, Saccharin-Natrium, Himbeersäure (natürliche Aromastoffe, Aromastoffe, Aromastoffe, 1,2-Propylenylglycol (E 1520), Glycerintriacetat (E 1518), Malton, 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, Propylphenazon, 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 anaphylaktischen 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 Porphyrrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrrie-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 × 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!

GEROT LANNACH

WVZ 09/2018



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 der 4. Umschlagseite

Circadin 2 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Hilfsstoffe: Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Stand der Information:** 07.05.2014. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, One Forbury Square, The Forbury, Reading, Berkshire RG1 3EB, Vereinigtes Königreich, neurim@neurim.com. **Vertrieb:** Sanova Pharma GesmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. ATC-Code: N05CH01. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Zero-Gravity® – verbesserter Strahlenschutz ohne Gewichtsbelastung für den Körper

Zero-Gravity® bietet bei neurochirurgischen Eingriffen besseren Strahlenschutz als herkömmliche Röntgenschrürzen und hilft gleichzeitig, Ermüdungserscheinungen und orthopädische Belastungen bei Ärztinnen, Ärzten und beim Assistenzpersonal im Eingriffsraum zu vermeiden [1]. Das schwebende Strahlenschutzsystem wurde von TIDI-Products, einem der führenden Hersteller innovativer Produkte zum Strahlenschutz, entwickelt und wird von BIOTRONIK, einem der weltweit agierenden europäischen Hersteller kardio- und endovaskulärer Medizintechnik, vertrieben.

Untersuchungen zeigen, dass bei Verwendung herkömmlicher Bleischürzen strahlungssensible Körperbereiche schlecht geschützt bleiben, auch wenn diese zusätzlich mit Acryl-Blei-Schutzeinrichtungen kombiniert waren. Der Einsatz von Zero-Gravity® hingegen führte zu einer Reduktion der Strahlenbelastung von 94 % im Augenbereich, 87 % im Schläfenbereich, 100 % am Hals, 89–98 % am Oberarm und 93–95 % im Schienbeinbereich [6].

Im Vergleich zu konventioneller Röntgenschutzbekleidung schützt Zero-Gravity® nicht nur einen größeren Teil des Körpers, sondern verwendet in allen Bereichen auch höhere Bleigleichwerte.

Eine der größten arbeitsmedizinischen Gefahren für interventionell arbeitendes medizinisches Personal stellt die beruflich bedingte Strahlenexposition dar. Studien zur Strahlenbelastung bei medizinischem Personal haben gezeigt, dass die kumulierte Strahlendosis und das damit verbundene erhöhte Krebsrisiko in der Gruppe der interventionell tätigen Ärztinnen und Ärzte am höchsten ist [2, 3].

Das Tragen schwerer Bleischürzen zum Schutz vor ionisierender Strahlung führt zudem häufig zu orthopädischen Komplikationen oder sogar zu chronischen Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule [4, 5].

TIDI-Products und BIOTRONIK bieten dafür eine Lösung an:

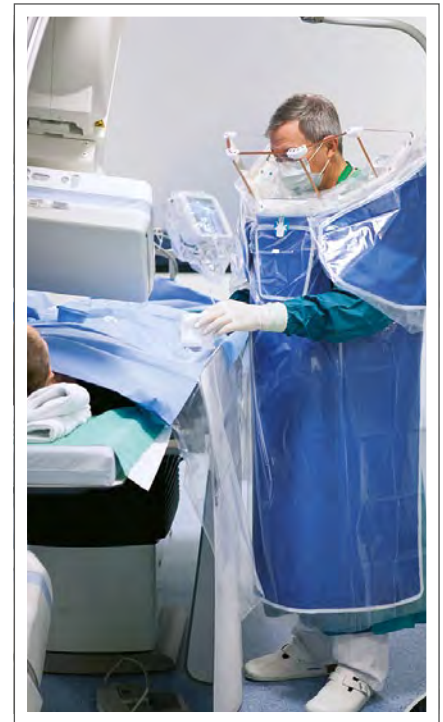
Ein Körperschild mit einem Bleigleichwert von bis zu 1 mm und ein durchsichtiger Blei-Acrylglas-Kopfschutz mit einem Bleigleichwert von 0,5 mm hängen an einer Schiene, die an einem fahrbaren Sockel oder an der Decke befestigt ist. So ist der menschliche Körper keiner Gewichtsbelastung ausgesetzt und das medizinische Fachpersonal kann sich während der operativen Prozedur im Eingriffsraum weitestgehend frei bewegen und wird dabei gleichzeitig durch das schwebende Zero-Gravity®-System vor Strahlung geschützt.

Die Gesundheitsgefährdung der mit Röntgenstrahlung arbeitenden Personen wird somit reduziert und Ermüdungserscheinungen werden durch die Gewichtsentslastung gesenkt. Dank des schwebenden Systems bleiben die volle Bewegungsfreiheit und der uneingeschränkte Zugang zum Patienten am OP-Tisch erhalten. In Situationen, in denen der Röntgenschutz nicht benötigt wird, kann dieser ganz einfach vom Körper gelöst und bei Bedarf wieder angelegt werden – ohne Beeinträchtigung der Sterilität.

Mehr Sicherheit und Komfort für das medizinische Fachpersonal

Das Zero-Gravity®-System bietet hohen Strahlenschutz ohne Belastung des Körpers durch das Gewicht schwerer Röntgenschutzbekleidung:

- Verbesserte Schutz des Kopfbereichs gegen Röntgenstrahlen, die nachgewiesenermaßen ein erhöhtes Krebsrisiko darstellen,
- Reduktion der Strahlenexposition an Augen und Kopf um bis zu 94 %,
- Gewichtsentslastung von Rücken und Gelenken, zur Vorbeugung von orthopädischen Beschwerden.



Zero-Gravity® wird die Arbeit in den OP-Räumen revolutionieren und das Strahlenrisiko deutlich senken. Damit leistet Zero-Gravity® einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der arbeitsmedizinischen Bedingungen und der Arbeitssicherheit bei Interventionen.

Literatur:

1. Haussen DC, Van der Bom IMJ, Nogueira RG. A prospective case control comparison of the ZeroGravity system versus a standard lead apron as radiation protection strategy in neuroendovascular procedures. *J Neurointerv Surg* 2016; 8: 1052–5.
2. Roguin A, Goldstein J, Bar O, Goldstein JA. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1368–72.
3. El-Sayed T, Patel AS, Cho JS, Kelly JA, Ludwinski FE, Saha P, et al. Radiation induced DNA damage in operators performing endovascular aortic repair. *Circulation* 2017; 136: 2406–16.
4. Klein LW, Miller DL, Balter S, Laskey W, Haines D, et al. Occupational health hazards in the interventional laboratory: Time for a safer environment. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20 (7 Suppl): S278–83.
5. Andreassi MG, Piccaluga E, Guagliumi G, Del Greco M, Gaita F, Picano E. Occupational health risks in cardiac catheterization laboratory workers. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003273.
6. Savage C, Seale TMIV, Shaw CJ, Bruner PA, Marichal D, Rees CR. Evaluation of a suspended personal radiation protection system vs. conventional apron and shields in clinical interventional procedures. *Open J Radiol* 2013; 3: 143–51.

Weitere Informationen:

BIOTRONIK Vertriebs-GmbH

Dipl.-Ing. Georg Schöning

EURO PLAZA, Gebäude G

A-1120 Wien, Am Euro Platz 2, Stiege 2

E-Mail: georg.schoenig@biotronik.com

www.biotronik.at/zero-gravity

BIOTRONIK
excellence for life

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

**FREI
VON**

CYP-450
Interaktionen²
QT-Zeit
Verlängerung³

**EINE SORGE WENIGER
BEI POLYPHARMAZIE**



WEIL ES WIRKT.



**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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 130

▼ 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 157

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 Porphyrrie (Gefahr der Auslösung einer Porphyrrie-Attacke). Letztes Trimenon der Schwangerschaft. Stillzeit (während und bis zu mindestens 48 Stunden nach der letzten Anwendung von Novalgin darf nicht gestillt werden); Neugeborene und Säuglinge unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht, da kein wissenschaftliches Erkenntnismaterial über die Anwendung vorliegt. Novalgin Ampullen: Bei Säuglingen (von 3-11 Monaten) als intravenöse Injektion. **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis GmbH, Wien **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Analgetika und Antipyretika; Pyrazolone; **ATC-Code:** N02BB02. **Stand der Information:** April 2018.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 161

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: GILENYA® 0,5 mg Hartkapseln. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Kapselhülle:* Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.) *Kapselhülle:* Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. *Druckrinne:* Schellack (E904), Ethanol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Butan-1-ol, Propylenglycol, Gereinigtes Wasser, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172), Titandioxid (E171), Dimeticon. **Anwendungsgebiete:** Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: – Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). oder – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. **Gegenanzeigen:**

Bestehendes Immundefizienzsyndrom. Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind). Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose). Bestehende aktive maligne Erkrankungen. Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Patienten mit Myokardinfarkt (MI), instabiler Angina pectoris, Schlaganfall/transitorisch ischämischer Attacke (TIA), dekompensierter Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich), oder New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV Herzinsuffizienz in den vorhergehenden 6 Monaten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, die eine anti-arrhythmische Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III erfordern (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II oder einem AV-Block 3. Grades, oder Sick- Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Patienten mit einem bestehenden QTc-Intervall ≥500 ms (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATCCode: L04AA27 **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: 04/2018

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 169

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

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 $\times$ H₂O (E172); Eliquis 5 mg Filmtabletten: Eisen(III)oxid (E172). **ANWENDUNGSGEBIET:** *Eliquis 2,5 mg und Eliquis 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 $\geq$ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ 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.**

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, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

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

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

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser 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 unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

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



Blockade von CGRP kann Migräne-Attacken verhindern

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen der Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutie-

ren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Jellinger KA. Kurze Geschichte der Neurowissenschaften in Österreich. J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10: 5–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **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.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespon-

denzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Bei schubförmiger MS
nicht angezeigt bei PPMS/SPMS

AU/CPX/17/0042

AU/CPX/17/0042

TEVA



COPAXONE®
(glatiramer acetate)

Their life, their way

Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: 20 mg/ml: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat*, entsprechend 18 mg Glatiramer pro Fertigspritze.

* Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. 40 mg/ml: 1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Glatirameracetat*, entsprechend 36 mg Glatiramer pro Fertigspritze. * Glatirameracetat ist das Acetat synthetischer Polypeptide, bestehend aus vier natürlich vorkommenden Aminosäuren: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, in molaren Anteilen von 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 bzw. 0,300-0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig charakterisiert werden (inklusive der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. **Anwendungsgebiete:** Copaxone ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Population, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Copaxone ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Glatirameracetat) oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Wirkstoffe, Andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03A X13. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** 20 mg/ml: Eine Fertigspritze mit Copaxone-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer Polypropylen(optional Polystyren)-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt. Copaxone ist in Packungen mit 7, 28 und 30 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 90 (3 x 30) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. 40 mg/ml: Eine Fertigspritze mit Copaxone 40 mg/ml-Injektionslösung besteht aus einem 1 ml Spritzenkörper aus farblosem Glas Typ I mit einer eingeklebten Nadel, einer blauen Polypropylen (optional Polystyren)-Kolben-Stange, einem Gummistopfen und einem Nadelschild. Jede Fertigspritze ist einzeln in einem PVC-Blister verpackt. Copaxone 40 mg/ml ist in Packungen mit 3 und 12 Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung sowie in Bündelpackungen mit 36 (3 x 12) Fertigspritzen zu 1 ml Injektionslösung erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** Teva GmbH, Graf-Arco-Straße, 389079 Ulm, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information: 07/2018.**

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



63. Wissenschaftliche Jahrestagung
28.–30. März 2019 | Freiburg im Breisgau
www.dgkn-kongress.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

mit Richard-Jung-Kolleg
Fortbildungsakademie

70. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2019
12.–15. Mai
WÜRZBURG



Abstract Deadline: 30. November 2018

Joint Meeting mit der Skandinavischen Gesellschaft für Neurochirurgie
www.dgnc-kongress.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

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

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her⁷

Empfehlung als Mittel der ersten Wahl

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

Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung

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



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 05.2014

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

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

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

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

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

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

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

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

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



ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



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

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

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

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

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

circadin®
Retardiertes Melatonin