

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Tabelle 1: Wichtige Vertreter neurogenetischer Erkrankungen unterteilt nach Mendel'schen Erbgängen

Autosomal-dominant	Autosomal-rezessiv	X-chromosomal
Chorea Huntington Myotone Dystrophie Typ 1 und 2 Neurofibromatose Typ 1 und 2 HMSN I (Charcot-Marie-Tooth) Tuberöse Sklerose Typ 1 und 2	Morbus Wilson Spinale Muskelatrophie Friedreich-Ataxie Morbus Gaucher Metachromatische Leukodystrophie	Duchenne-Muskeldystrophie Becker-Kiener-Muskeldystrophie Morbus Fabry X-Adrenoleukodystrophie

Trends und Perspektiven in der Neurochirurgie: Intraoperative Magnetresonanztomographie

K. Ungersböck

NEUROLOGIE

Crashkurs Neurogenetik

F. Zimprich, M. Krenn, A. Zimprich, E. Hilger

Möglichkeiten und Herausforderungen in der oralen Antikoagulation

M. Rohla

PSYCHIATRIE

Hirnbildgebung im forensischen Kontext – Möglichkeiten und Grenzen

A. Komorowski, A. Kautzky, T. Vanicek, R. Lanzenberger, S. Kasper

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

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 -1a¹



**ÜBERLEGENE
KLINISCHE ERGEBNISSE**

reduzierte Schübe und vermindertes
Risiko einer Behinderungsprogression
vs. hochdosiertem IFN β -1a¹



**GÜNSTIGES
SICHERHEITS-
PROFIL¹⁻³**



**ANWENDUNG
NUR 2X PRO JAHR²**

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



Trends und Perspektiven

- 3 Intraoperative Magnetresonanztomographie**
K. Ungersböck

Neurologie

- 6 Crashkurs Neurogenetik**
F. Zimprich, M. Krenn, A. Zimprich, E. Hilger
- 20 Möglichkeiten und Herausforderungen in der oralen Antikoagulation**
M. Rohla

Psychiatrie

- 25 Hirnbildgebung im forensischen Kontext – Möglichkeiten und Grenzen**
A. Komorowski, A. Kautzky, T. Vanicek, R. Lanzenberger, S. Kasper

Rubriken

- 34 News-Screen Neurologie**
- 36 News-Screen Psychiatrie**

Aktuelles

- 38 Gilenya® bei juveniler Multipler Sklerose**
- 40 Für Sie gelesen**
- 42 Pharma-News**
- 46 Impressum**

Titelbild: Wichtige Vertreter neurogenetischer Erkrankungen unterteilt nach Mendel'schen Erbgängen. Aus: F. Zimprich et al., Crashkurs Neurogenetik, Tab. 1, S. 8.

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

**Indikation JETZT
auch für Kinder und
Jugendliche ab 10 Jahren!¹**

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 Kapsel¹



 1x täglich
GILENYA®
(fingolimod)

 **NOVARTIS**

Novartis leistet einen wertvollen Beitrag in der MS-Forschung.

www.ms-experts.at

¹ Aktuelle GILENYA® Fachinformation Zulassungsnummer EU/1/11/677/007-008 | 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 Singer BA Expert Rev. Neurother. 2013; 13(6):589-602

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: 12/2018, AT1901950397

Fachkurzinformation siehe Seite 39

Intraoperative Magnetresonanztomographie

K. Ungersböck

Die intraoperative Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (ioMRT) wurde in den 1990er Jahren von der Gruppe um Black und Jolesz in Boston in die Neurochirurgie eingeführt und dazu großartige Pionierarbeit geleistet.

Die Vorteile dieser innovative Technik lagen auf der Hand: intraoperative Darstellung nicht unmittelbar sichtbarer Strukturen, Zielpunktsicherheit bei Biopsien und effektivere Tumoresektion bei gliomatösen Tumoren. Rasch waren auch die Limitationen erkennbar: Einschränkung bei der Lagerung des Patienten, notwendige Adaptierung des Sterilfeldes und räumlich beengte Verhältnisse für Instrumentierung, Operateur und Assistenz.

Vor diesem Hintergrund wurden die Präsentationen bei den großen internationalen Kongressen gleichermaßen fasziniert und kritisch verfolgt. Verglichen mit anderen neurochirurgischen Entwicklungen sind der bauliche Aufwand und die Finanzierung beachtlich. Die komplexen Rahmenbedingungen für die angestrebten Ziele einer größtmöglichen Bildqualität inklusive funktioneller Analysen, möglichst guter Kompatibilität mit der neurochirurgischen und anästhesiologischen OP-Ausstattung, bestmögliche Sicherheit für Patienten und Personal und ökonomische vertretbare Kosten haben zu differenzierten Entwicklungen mit unterschiedlichen technischen und räumlichen Lösungen geführt.

Für Planung und Umsetzung einer intraoperativ nutzbaren MRT-Einheit sind die angestrebte Feldstärke, das gewünschte und auch machbare Raumkonzept und die erforderliche Personalstruktur wesentlich maßgeblich. Niedrigfeldsysteme wie der PoleStar-Scanner haben den Vorteil, dass die herkömmliche Operationstechnik und Ausrüstung eines neurochirurgischen Operationssaales nicht wesentlich modifiziert werden müssen, die intraoperative Applikation kann ohne Patiententransport und ohne zusätzliche Abstimmung mit einer radiologischen Einheit erfolgen. Der Nachteil liegt in der limitierten Bildauflösung und den eingeschränkten Sequenzen. Hochfeld-MRTs bieten dieselbe Qualität wie diagnostische Scanner, allerdings auf Kosten eines sehr aufwendigen Raumkonzeptes mit ferromagnetischer und akustischer Abschirmung, welches bei nachträglichem Einbau häufig limitiert ist. Eine Trennung des OP-Feldes vom Hochfeld-Scanner ist notwendig: Entweder wird der Patient zur Gantry transportiert, wie in den neurochirurgischen Kliniken in Erlangen oder Heidelberg umgesetzt, oder es wird eine mobile deckenmontierte Gantry zum Patienten gefahren, wie von der Gruppe um Sutherland in Calgary entwickelt.



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Karl Ungersböck

Das Konzept einer MRT/OP-Einheit mit schwenkbarem OP-Tisch im Sinne der von Siemens und BrainLab entwickelten „Brain-suite“ minimiert den Patiententransport. Metallische Instrumente und Einrichtungen im Raum können außerhalb der 5-Gauss-Linie verwendet werden. Die Nutzungsfrequenz ist in diesem Konzept naturgemäß eingeschränkt. Die notwendigen Investitionskosten werden in Bezug auf die Auslastung zu Recht hinterfragt.

Berechtigte Überlegungen, das MRT nicht nur „intraoperativ“ zu verwenden, sondern über einen zweiten Zugang auch für andere diagnostische Untersuchungen zu nutzen, haben zu weiteren interessanten Nutzungskonzepten geführt. Bei solch räumlicher Aufteilung ist allerdings ein Transport des narkotisierten Patienten vom chirurgischen Sterilbereich durch eine akustisch und ferromagnetisch abgeschirmte Schleuse in den MR-Scanner und wieder retour erforderlich. Während der sensiblen Phase des Patiententransportes und des Scan-Vorganges hat die Anästhesie nur beschränkt Zugang zum Patienten, was für das gesamte Team klar definierte Zuständigkeiten, Abläufe und Checks erfordert, um die Sicherheit zu gewährleisten. Diesem Aspekt wird in den letzten Jahren verstärkt die dringend notwendige Bedeutung zugemessen.

Im Universitätsklinikum St. Pölten hat der Neubau von Haus C für Ambulanzen, Institute und die chirurgischen Akutfächer (Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie, Herzchirurgie, Neurochirurgie und Anästhesie mit einem modernst ausgestatteten Zentral-OP) die Möglichkeit geboten, schon vom Planungsstadium an der Implementierung eines intraoperativen MRTs Rechnung zu tragen. Zusätzlich zu den neurochirurgischen Argumenten einer noch effizienteren Tumoresektion wurde vorab besonderes Augenmerk auf die Minimierung von Patiententransportwegen und effektiven Personaleinsatz gelegt. Ergebnis ist ein „Mehrraumkonzept“ mit einer doppelflügeligen Schiebetüre vom neurochirurgischen OP direkt zum MRT sowie einer zweiten Patientenschleuse im Bereich des Zentral-OP. Der Transport des narkotisierten Patienten zum intraoperativen MRT beträgt nur wenige Meter in direkter Richtung der OP-Tisch-Längsachse, ebenso kurz ist der Weg von präoperativen Navigations-Sequenzen zum Eingriff in den OP.

Parallel können diagnostische MRTs für stationäre Patienten ohne merkbare Interaktion mit dem OP-Betrieb durchgeführt werden. Da sich die Intensivstationen unmittelbar an den OP-Bereich anschließen, eignet sich dieses Konzept auch hervorragend für MRT-Untersuchungen an Intensivpatienten mit dadurch deutlich verkürzten Transportwegen.

Besonderes Augenmerk wird auf das Sicherheitskonzept gelegt, da es sich beim Hochfeld-MRT aufgrund der Feldstärke um einen sensiblen Bereich mit notwendigerweise strengen Sicherheitsauflagen handelt. In Kooperation mit der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsspitals Zürich wurden die vom Team um Bozonov erarbeiteten Checklisten und Sicherheitskonzepte an das lokale Raumkonzept angepasst. Schon unsere ersten Erfahrungen zeigen, dass das am Universitätsklinikum St. Pölten umgesetzte Konzept höchste Qualität für die intraope-

rativen Nutzung und eine ressourcensparende und somit ökonomische Effizienz gewährleistet.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungersböck
Klinische Abteilung für Neurochirurgie
Universitätsklinikum St. Pölten
A-3100 St. Pölten, Dunantplatz 1
E-mail: karl.ungersboeck@stpoelten.lknoe.at

Literatur:

Johnston T, Moser R, Moeller K, Moriarty TM. Intraoperative MRI: safety. Neurosurg Clin N Am 2009; 20: 147–53.

Seifert V. Intraoperative MRI in neurosurgery: Technical overkill or the future of brain surgery? Neurol India 2003; 51: 329–32.

Jolesz FA. Intraoperative Imaging in Neurosurgery: Where will the future take us? Acta Neurochir Suppl 2011; 109: 21–5.

Stienen MN, Fierstra J, Pangalu A, Regli L, Bozinov O. The Zurich checklist for safety in the intraoperative magnetic resonance imaging suite: Technical Note. Oper Neurosurg 2018; aug 7, doi: 10.1093/ons/opy205. [Epub ahead of print]

Weitere Literatur beim Verfasser.

70. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2019
12.–15. Mai
WÜRZBURG



EINLADUNG

Joint Meeting mit der Skandinavischen Gesellschaft für Neurochirurgie

www.dgnc-kongress.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT



KEINE ZEIT FÜR MIGRÄNE!

Wenn jede Minute zählt!

Zomig[®] Nasenspray
ZOLMITRIPTAN



Schnelle Wirkung^{1,2}



Langanhaltende Wirkung über 24 Stunden³



Einsetzbar bei Übelkeit und Erbrechen³



**Zugelassen auch bei Clusterkopfschmerzen¹
und Jugendlichen ab 12 Jahren¹**

Referenzen: 1) Zomig[®] Nasenspray Fachinformation, Stand: September 2018. 2) Gawel M et al. Headache 2005; 6:405–411. 3) Dodick D et al. CNS Drugs 2005;19(2):125–136.

Fachkurzinformation: Zomig 5 mg Nasenspray Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Nasenspray enthält 50 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 5 mg Zolmitriptan pro Dosis. **Sonstige Bestandteile:** Jedes Nasenspray enthält Citronensäure, wasserfrei Natriummonohydrogenphosphat (Dihydrat oder Dodecahydrat), Gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zomig Nasenspray ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren für die akute Behandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura und die akute Behandlung von Cluster-Kopfschmerz bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Mittelschwere und schwere Hypertonie oder unzureichend eingestellte leichte Hypertonie. Zolmitriptan darf daher nicht an Patienten nach einem Myokardinfarkt oder bei koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina), peripheren Durchblutungsstörungen oder an Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer koronaren Herzkrankheit verabreicht werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Zolmitriptan und Ergotamin, Ergotamin-derivaten (einschließlich Methysergid), Sumatriptan, Naratriptan und anderen 5HT_{1B/1D}-Agonisten ist kontraindiziert. Zolmitriptan darf nicht an Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen (CVA) oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese verabreicht werden. Zolmitriptan ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Kreatinin Clearance < 15 ml/min. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin (5HT₁) – Agonisten **ATC-Code:** N02CC03 **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn am Gebirge **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Verschreibungspflicht, apothekenpflichtig. **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. (0918)

Crashkurs Neurogenetik

F. Zimprich, M. Krenn, A. Zimprich, E. Hilger

Kurzfassung: Wie kaum eine andere Disziplin in der Medizin ist die Neurologie von genetischen Erkrankungen geprägt, die sowohl als einfache monogene, aber auch als komplexe polygene Syndrome in Erscheinung treten. Allerdings konnten diese Erkrankungen in der Vergangenheit durch deren enorme phänotypische und genetische Heterogenität sowie bedingt durch technische Einschränkungen nicht oder nur mit großem Aufwand abgeklärt werden. Mit den zunehmenden Möglichkeiten der modernen Genetik sind neurogenetische Erkrankungen nun leichter denn je auch in der klinischen Routine einer korrekten Diagnose zugänglich.

Der vorliegende Artikel versucht, einen für die genetische Abklärung in der klinischen Praxis notwendigen Überblick über relevan-

te Grundbegriffe zu geben, stellt eine Auswahl wichtiger neurogenetischer Erkrankungen im Stichwortform dar und bespricht rechtliche Grundlagen der genetischen Diagnostik in Österreich

Schlüsselwörter: Genetische Erkrankungen, neurologische Erkrankungen, genetische Diagnostik

Abstract: Crash Course Neurogenetics. Clinical neurology is characterized more than other areas in medicine by genetic diseases, in the shape of either simple monogenic or complex polygenic syndromes. Due to phenotypic and

genetic heterogeneity and technical limitations these diseases were often difficult to diagnose in the past. Given the expanding possibilities of modern genetic techniques and knowledge neurogenetic diseases can now be increasingly elucidated in a clinical routine setting.

The present article tries to give an overview over basal concepts relevant for a genetic diagnostic workup, it presents a selection of important neurogenetic diseases and introduces the reader to the legal foundations for diagnosing genetic diseases in Austria. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (1): 6–18.**

Keywords: Genetic diseases, nervous system diseases, genetic testing

Der vorliegende Artikel ist in erster Linie als ein Überblick gebendes Neurogenetik-Repetitorium für klinisch tätige Mediziner/Neurologen ohne genetischen Schwerpunkt gedacht und spiegelt ein Seminar wider, das im Rahmen der österreichischen Facharztprüfung regelmäßig abgehalten wird.

■ 1. Grundlegende Konzepte

Bedeutung der Genetik in der klinischen Neurologie

Im Bereich der Genetik wurden in den letzten Jahrzehnten – sowohl die Grundlagenforschung als auch die Diagnostik und Therapie betreffend – enorme Fortschritte erzielt. Die direkte Anwendung des dadurch generierten Wissens im Routinealltag klinisch tätiger Ärzte wird zunehmend Realität, sodass ein Verständnis der genetischen Grundlagen mehr denn je gefordert ist. Dies gilt besonders für das Fach Neurologie, das wie kaum eine andere Disziplin von genetischen Erkrankungen geprägt ist.

Am einen Ende des Spektrums stehen die sogenannten **monogenen Erkrankungen**, die durch Veränderungen in einem einzelnen Gen hervorgerufen werden und deren Vererbung den Mendel'schen Gesetzen folgt. Hierbei handelt es sich zumeist um seltene Erkrankungen, die als Summe jedoch einen beträchtlichen Anteil der neurologischen Krankheiten im klinischen Alltag ausmachen und oft als „Orphan“ oder „Rare Diseases“ bezeichnet werden (z. B. myotone Dystrophie, Chorea Huntington etc.). Am anderen Ende des Spektrums liegen die insgesamt deutlich häufigeren **polygenen bzw. multifaktoriellen Erkrankungen**, wie zum Beispiel die komplexen idiopathischen Epilepsien. Hier wird angenommen, dass sich das Zusammenspiel von Veränderungen in mehreren, zumeist noch unbekannten Genen zusammen mit Umweltfaktoren

krankheitsverursachend auswirkt. Im Gegensatz zu monogenen Erkrankungen sind komplexe genetische Erkrankungen noch kaum einer klinischen Routinediagnostik zugänglich.

Grundbegriffe

Eine chemisch stabile Speicherung von genetischen Informationen ist eine wesentliche Voraussetzung für Leben an sich. In Eukaryonten, wie dem Menschen, ist die Erbinformation als kompakte Struktur in Form von Desoxyribonukleinsäure (DNA) im Zellkern gespeichert. Ihre Grundstruktur besteht in einer Alpha-Doppelhelix mit zwei antiparallelen, sich umwindenden und komplementären Nucleotidsträngen (lineare Sequenz der Nucleotide mit den Basen Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin), die über Wasserstoffbrücken (G-C und A-T) miteinander in Verbindung stehen. Die Basenabfolge der DNA bestimmt den genetischen Code, sodass jeweils drei Basen (Basentriplett) eine Aminosäure bestimmen. Die DNA ist innerhalb des Zellkerns in Chromosomen organisiert, die wiederum aus etwa gleich langen DNA-Molekülen und „Verpackungsproteinen“ (Nucleosomen) bestehen. Die Organisationseinheit der Chromosomen gewährleistet eine effiziente Replikation und Weitergabe an Tochterzellen bei der Vererbung.

Der Mensch besitzt einen diploiden Chromosomensatz (46 Chromosomen), bestehend aus 22 Autosomenpaaren und einem Paar Geschlechtschromosomen (XX bei der Frau und XY beim Mann). Jedes Chromosom besteht dabei aus einem langen DNA-Molekül mit tausenden Genen.

Gene sind Untereinheiten der DNA, die meist Informationen für Proteine enthalten. Dabei besteht jedes einzelne Gen aus Bereichen, die direkt in Proteine umgewandelt werden, den sogenannten Exons, und Bereichen, die nicht für Proteine kodieren, den sogenannten Introns. Das Genom, die Gesamtheit der chromosomalen DNA, enthält ca. 20.000 bis 25.000 Gene. Von den etwa 3 Milliarden Basenpaaren des Genoms kodieren nur ungefähr 2 % für Exons. Die Anzahl und das Verhältnis von Introns zu Exons unterliegt von Gen zu Gen einer großen Schwankungsbreite.

Eingelangt am 18.04.2018, angenommen nach Review am 15.11.2018, Pre-Publishing Online am 11.01.2019

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Fritz Zimprich, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: friedrich.zimprich@meduniwien.ac.at

Neben der DNA spielen Ribonukleinsäuren (RNA) eine molekularbiologisch entscheidende Rolle. RNA ist im Gegensatz zur DNA einzelsträngig und enthält anstelle von Thymin die Base Uracil. Es existieren unterschiedliche RNA-Typen mit einem breiten Spektrum an Funktionen. So fungiert eine Messenger-RNA (mRNA) als Boten-RNA in der Proteinsynthese (Zwischenstufe zwischen DNA und Polypeptid), wohingegen die ribosomale RNA (rRNA) am Aufbau der Ribosomen, dem Ort der Translation oder Proteinsynthese (siehe unten), beteiligt ist. Die Transfer-RNA (tRNA) transportiert Aminosäuren zu diesen Ribosomen. Es existieren viele weitere RNA-Subformen (snRNA, miRNA etc.), die diverse regulatorische und teilweise noch unbekannte Funktionen übernehmen.

Der Weg vom Gen zum Protein

Für die Entstehung von Proteinen aus DNA-Sequenzen sind vereinfacht gesprochen zwei Schritte notwendig. Im ersten dieser Schritte, der **Transkription**, entsteht aus einem Gen die mRNA, die wiederum die Aufgabe hat, genetische Information aus dem Zellkern zu den Ribosomen, dem Ort der Proteinbiosynthese, zu transportieren. Das Ablesen der DNA erfolgt dabei nur an einem der beiden DNA-Stränge, nämlich dem kodogenen Strang. Dieser Prozess findet innerhalb des Zellkerns statt. Die dadurch mit Hilfe von bestimmten Enzymen (Polymerasen) entstehende mRNA enthält sowohl Exons und Introns und muss nach der Transkription dementsprechend modifiziert werden. Chemische Modifikationen der mRNA wie das Anfügen einer CAP-Struktur oder die Poly-Adenylierung beeinflussen die RNA-Stabilität und somit die Menge an Protein, die in weiterer Folge entsteht.

Ein weiterer wichtiger Teil dieser posttranskriptionellen Modifikation ist das Spleißen, ein Prozess, bei dem die nicht kodierenden Intronsequenzen herausgeschnitten werden. Erst danach liegt eine reife mRNA vor, die schließlich den Zellkern verlassen kann. Ein essentieller Modifikationsvorgang dabei ist das alternative Spleißen, welches ermöglicht, dass ein einziges Gen unterschiedliche Proteinprodukte hervorbringen kann. Rund ein Drittel aller Gene verfügt über diese Möglichkeit. In diesem Prozess entscheidende Mechanismen sind das Überspringen von Exons (Exon-Skipping) oder das Beibehalten bestimmter Introns (Intron-Retention).

Der zweite zentrale Schritt in der Entstehung eines Proteins besteht in der **Translation**, welche an den Ribosomen im Zytoplasma erfolgt. Dieser Prozess wird durch ein komplexes Zusammenspiel unzähliger Makromoleküle realisiert und grob in drei Phasen unterteilt: Die erste Phase, die *Initiation*, startet mit Hilfe einer spezifischen Erkennungssequenz (AUG). Die zweite Phase wird als *Elongation* bezeichnet und besteht in der Aneinanderreihung von Aminosäuren zu einem Polypeptid/Protein. Schließlich folgt die *Termination*, sobald ein Stopp-Codon (UGA, UAA oder UAG) erreicht wird. Die Proteinsynthese wird beendet und das entstandene Protein freigesetzt.

In diesem Prozess entstandene Proteine können bereits voll funktionsfähig sein. In anderen Fällen ist jedoch ähnlich wie bei der mRNA eine chemische Abänderung im Sinne einer posttranslationalen Modifikation notwendig, um zur vollen Funktionsfähigkeit zu führen.

Krankhafte Veränderungen der DNA (Mutationen)

Für die Kliniker relevant sind vor allem Veränderungen des genetischen Materials, die Erkrankungen auslösen können. Diese Veränderungen bezeichnet man als Mutationen, wobei man Keimbahnmutationen, die in allen Körperzellen vorliegen und weiter vererbt werden, von somatischen Mutationen unterscheidet, die plötzlich entstehen und nur in einem begrenzten Anteil der Körperzellen vorliegen. Je nach der zugrunde liegenden Strukturveränderung können diese Veränderungen wiederum in 3 Gruppen unterteilt werden:

- (i) Von **Genommutationen** oder numerischen Aberrationen spricht man, wenn eine abweichende Anzahl an Chromosomen, eine sogenannte Aneuploidie vorliegt (wie z. B. bei der Trisomie 21 – Down-Syndrom).
- (ii) **Chromosomale Mutationen** oder strukturelle Aberrationen, die auf Englisch auch als „copy number variations“ (CNVs) oder „structural variations“ (SV) bekannt sind. Diese sind durch grobe subchromosomale Strukturveränderungen charakterisiert, die bis zu mehreren Millionen Basen (MB) umfassen können. Nennenswerte Vertreter dieser Untergruppe sind Deletionen (Verlust eines Chromosomenabschnitts), Duplikationen (Verdoppelung bestimmter Abschnitte), Insertionen (zusätzlich vorhandenes Material) oder Translokationen (Umlagerung eines Abschnitts von einem auf ein anderes Chromosom).
- (iii) Des Weiteren können pathologische Veränderungen auf ein oder mehrere benachbarte Nukleotide begrenzt sein. In diesem Fall spricht man von **Genmutationen**, die für die klinische Genetik bei Erwachsenen vermutlich die wichtigste Art von Mutationen darstellen. Hier kann es wie bei den strukturellen Aberrationen auch auf Nukleotidebene sowohl zu Deletionen oder Duplikationen kleinerer Bereiche innerhalb eines Gens kommen. Wenn nur ein einzelnes Nukleotid betroffen ist, spricht man dabei von Punktmutationen. Je nach Veränderung der genetischen Sequenz kommt es zu unterschiedlichen Konsequenzen. Wenn eine Mutation innerhalb eines kodierenden Bereiches zu einem Aminosäure-Austausch führt, spricht man von einer Missense-Mutation, wenn die direkte Folge der Mutation ein Stopp-Codon ist, bezeichnet man diese als Nonsense-Mutation. Wenn sich das Leseraster des genetischen Codes verschiebt, spricht man von Frameshift-Mutationen. Oft ist nicht klar, ob eine Basenabweichung von der Normsequenz pathologische Konsequenzen hat, in diesem Fall spricht man auch häufig nur von Varianten oder **Polymorphismen** (anstatt von Mutationen), bzw. SNV („single nucleotide variants“) oder SNP („single nucleotide polymorphisms“).

Eine bestimmte Gruppe an wichtigen neurogenetischen Erkrankungen zeichnet sich durch Wiederholungen der gleichen Sequenz aus (zumeist Triplet-Repeats, d.h. drei Basen sind wiederholt, z. B. Chorea Huntington, myotone Dystrophie, spinocerebelläre Ataxien etc.). Diese Erkrankungen werden folglich auch als (Trinukleotid-) **Repeaterkrankungen** bezeichnet.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt besteht in der Korrelation zwischen der Veränderung auf Genebene (Genotyp) und dem dadurch entstehenden klinischen Bild (Phänotyp). Es gilt zunächst zu beachten, welche Auswirkung eine genetische Variante auf die Entstehung eines bestimmten Proteinproduktes hat.

Tabelle 1: Wichtige Vertreter neurogenetischer Erkrankungen unterteilt nach Mendel'schen Erbgängen

Autosomal-dominant	Autosomal-rezessiv	X-chromosomal
Chorea Huntington Myotone Dystrophie Typ 1 und 2 Neurofibromatose Typ 1 und 2 HMSN I (Charcot-Marie-Tooth) Tuberoöse Sklerose Typ 1 und 2	Morbus Wilson Spinale Muskelatrophie Friedreich-Ataxie Morbus Gaucher Metachromatische Leukodystrophie	Duchenne-Muskeldystrophie Becker-Kiener-Muskeldystrophie Morbus Fabry X-Adrenoleukodystrophie

Einerseits entstehen durch manche Mutationen Produkte, die eine schädliche Auswirkung haben („**toxic gain of function**“), andererseits können Mutationen zu einem Funktionsverlust des Proteins führen („**loss of function**“).

Mendel-Erbgänge und komplexe Genetik

Im 19. Jahrhundert konnte Johann Gregor Mendel erstmals anhand seiner Experimente mit Erbsen zeigen, dass bestimmte genetisch determinierte Charakteristika in der Vererbung von einer Generation auf die nächste festen Regeln folgen, den sogenannten Mendel'schen Gesetzen. Diese lassen sich heute auf die Vererbung monogener Erkrankungen – also Erkrankungen, bei denen Veränderungen in einem Gen bereits zur klinischen Symptomatik führen – umsetzen.

Dazu gilt es zu verstehen, dass jedes Gen in Form zweier Varianten vorliegt (eine vom Vater und eine von der Mutter). Diese Varianten eines Gens bezeichnet man als **Allele**. Wenn die beiden Allele eines Gens in gleicher Form vorliegen, ist der Träger dafür homozygot, im Falle eines Unterschiedes der beiden Allele heterozygot. Wenn ein Allel im heterozygoten Zustand bereits im Stande ist, den Phänotyp zu bestimmen, spricht man von einem dominanten Allel. Dies trifft in analoger Form auch auf genetische Erkrankungen zu. So sind im Umkehrschluss in bestimmten Fällen Mutationen auf einem Allel ausreichend, um zur Erkrankung zu führen (Tabelle 1). Als Konsequenz ergibt sich für **autosomal-dominante** Erkrankungen eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, die Pathologie an seine Nachfahren weiter zu vererben. **Autosomal-rezessive** Erkrankungen hingegen führen nur dann zu einem klinisch manifesten Syndrom, wenn beide Allele in veränderter Form vorliegen. Wenn es sich dabei nicht um die gleiche Art der Veränderung handelt, sondern auf jedem Allel eine andere Mutation, spricht man von „compound“-heterozygoter Vererbung. Sollten beide Eltern heterozygote Träger des krankheitsverursachenden Allels sein (und somit klinisch gesund), liegt die Wahrscheinlichkeit, ein manifest krankes Kind zu bekommen, bei 25 %.

Autosomal-rezessiv werden zahlreiche Stoffwechselerkrankungen vererbt, ein besonders hohes Risiko besteht naturgemäß bei konsanguinen (blutsverwandten) Partnerschaften. Betrachtet man Stammbäume von Familien mit autosomal-rezessiven Erkrankungen, werden typischerweise in Bezug auf manifeste Erkrankung Generationen übersprungen. Abgesehen von den Autosomen können krankheitsverursachende Mutationen auch am X-Chromosom liegen. So sind bei X-chromosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen (wie der Duchenne-Muskeldystrophie) Frauen stets Überträgerinnen, aufgrund des immer vorhandenen zweiten X-Chromosoms kommt es jedoch üblicherweise nicht zum Ausbruch der Erkrankung. Da Männer hingegen kein zweites X-Chromosom besitzen (Hemizygotie), wird bei ihnen die Erkrankung

schließlich manifest. Die Y-chromosomale Vererbung ist im klinischen Kontext vernachlässigbar, da de facto kaum krankheitsverursachende Gene am Y-Chromosom liegen.

Im klinischen Alltag sind die Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp häufig deutlich komplexer und die erwähnten Mendel'schen Regeln sind nicht eins zu eins umsetzbar. Vor allem häufige Erkrankungen wie Epilepsien oder neurodegenerative Erkrankungen unterliegen einer **komplexen genetischen Architektur**, oft mit polygener oder multifaktorieller (auch nicht-genetische Faktoren sind entscheidend für den Ausbruch) Ätiologie. Häufig sind mehrere Träger einer Mutation klinisch unterschiedlich schwer betroffen, in diesen Fällen spricht man von **variabler Expressivität**. Wenn manche Träger einer grundsätzlich krankheitsauslösenden Mutation überhaupt keine klinischen Symptome ausprägen, wird dies als reduzierte oder **unvollständige Penetranz** bezeichnet. In manchen Fällen kann die Penetranz auch alters- oder generationsabhängig sein. So zeigen beispielsweise Patienten mit einer Huntington-Krankheit in der Regel im Kindesalter keinerlei Beschwerden und die Symptomatik nimmt mit dem fortschreitenden Alter zu. Ebenso sind Folgegenerationen schwerer betroffen, weil die Anzahl der Triplet- (CAG-) Repeats von einer Generation zur nächsten zunimmt, man spricht vom Phänomen der **Antizipation**.

Die bisher erwähnten Beispiele setzen voraus, dass die Eltern eines genetisch kranken Kindes entweder auch an einer genetischen Erkrankung leiden oder zumindest Anlageträger für diese sind. Allerdings beobachtet man immer wieder, dass Kinder (sowohl genetisch als auch klinisch) gesunder Eltern an einem autosomal-dominanten genetischen Syndrom leiden. In diesem Fall könnte die Veränderung in dieser Generation neu entstanden sein, man spricht von einer **de novo-Mutation**. Eine andere Erklärung für die erwähnte Beobachtung gesunder Eltern trotz dominanter Mutation ist das Phänomen der inkompletten oder reduzierten Penetranz, d.h. dass die Mutation zwar vorhanden ist, aber nicht zwangsläufig zum Ausbruch der Erkrankung führt. Man vermutet, dass Umweltfaktoren oder andere Gene eine modifizierende Rolle spielen.

■ 2. Genetische Tests in der klinischen Praxis

Allgemeine Punkte zur Wahl genetischer Tests

Aus der oben dargestellten Komplexität des molekularbiologischen Substrats für neurogenetische Erkrankungen ergibt sich auch die Notwendigkeit für sehr unterschiedliche diagnostische Methoden für deren Nachweis. Tabelle 2 gibt einen kurzen Überblick über die wichtigsten Methoden. Es ist für den Kliniker wichtig, die wesentlichen Indikationen und Grenzen der einzelnen Testmethoden zu kennen, um so, je nach der

Tabelle 2: Wichtige Techniken in der genetischen Diagnostik**Real-Time-PCR**

Detektion einer vorher definierten einzelnen Punktmutation oder Einzelbasenvariation. Am gebräuchlichsten ist die so genannte „Taqman“-Technologie. Nachteil: Die Methode muss auf jede Mutation angepasst und ausgetestet werden. Vorteil: Wenn, etabliert, ist die Mutationsdetektion sehr schnell, verlässlich und günstig.

Repeat-primed-PCR

Spezielle Anwendung der PCR-Technologie, um Repeatwiederholungen zu detektieren. Die Technik muss für jede Repeatmutation eigens angepasst werden. Es kann nur das Vorhandensein einer pathologischen Verlängerung, nicht jedoch die genaue Größe der Verlängerung detektiert werden. Die Größe einer Repeatwiederholung kann mittels Southern Blot ermittelt werden.

Southern Blot

Erlaubt die Detektion von jedweder chromosomaler Abberation inkl. CNVs in einer Auflösung von wenigen hundert bp bis ca. 20 kb. Nachteil: sehr aufwendiges Verfahren; muss an jede Mutation eigens angepasst werden. Diagnostischer Einsatz in erster Linie bei der exakten Bestimmung der Größe von Repeatwiederholungen.

Sanger-Sequenzierung

Gold-Standard der Sequenzierung einer DNA-Sequenz, geeignet für Einzel-Gen-Analysen. Vorteil: Etablierte verlässliche Technologie. Nachteil: Sehr teuer, wenn viele exonische Bereiche sequenziert werden müssen.

NGS (Next generation Sequencing)

Überbegriff für alle Formen der „massiven Parallelsequenzierung“. Mit NGS können das gesamte Genom oder große Teile des Genoms in wenigen Tagen komplett sequenziert werden. Unterschiedliche Technologien werden hier zusammengefasst; wobei jedoch Illumina mit ihrer Technologie eine marktführende Stellung einnimmt.

Exom-Sequenzierung

Spezielle Anwendung der NGS, bei der nur die proteinkodierenden Anteile (Exons) der DNA sequenziert werden. In den Exons finden sich am wahrscheinlichsten die Mutationen für schwere Mendelsche Phänotypen.

Panelsequenzierung

Es werden eine vorher ausgewählte Gruppe von Kandidatengenen auf Mutationen getestet. Meist werden unterschiedliche Techniken kombiniert, z. B. Exom, NGS und „repeat primed-PCR“, um Gene mit vermuteten Punktmutationen als auch Gene mit Repeatmutationen zu detektieren.

Array-CGH (comparative genomic hybridization)

Erlaubt die Detektion von Deletionen und Duplikationen (CNVs). Wird ergänzend zu FISH diagnostisch häufig in der Pränataldiagnostik eingesetzt. Auflösungsvermögen ca. 100 kb aufwärts.

FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung)

Erlaubt die Detektion von größeren chromosomalen Abberationen und CNVs. Vorteil: Chromosomale Abberationen werden direkt am Chromosom sichtbar gemacht. Einsatz v.a. in der Pränataldiagnostik.

MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)

Erlaubt die Detektion von kleinen CNVs (wenige 100 bp). Wird z. B. bei Verdacht auf CNVs einzelner Exons eingesetzt. z. B. *Parkin*- oder *APP*-Mutationen. Nachteil: Die Methode muss für jedes Gen eigens angepasst werden.

klinischen Fragestellung, den geeigneten Test anfordern zu können. Dabei muss aber bedacht werden, dass sämtliche diagnostische Methoden einem rasanten Wandel unterliegen, wie die grundlegenden Veränderungen der letzten Jahre mit der Entwicklung der Next-Generation-Sequencing-Technologie (NGS) gezeigt haben. Es empfiehlt sich daher, bei Unsicherheiten Rücksprache mit dem Diagnoselabor über die jeweils aktuellen diagnostischen Möglichkeiten zu halten. Im Wesentlichen lassen sich folgende unterschiedliche Typen einer genetischen Diagnostik unterscheiden:

- Einzelmutations-Analyse,
- Einzelgen-Analyse,
- Multi-Gen-Analytik mit der NGS-Technologie (Panel-Diagnostik, Exomsequenzierung, Whole-Genome-Sequenzierung etc.),
- Analysen zur Detektion subchromosomaler und chromosomaler struktureller Variationen.

Einzelmutations-Analyse

Manchmal stellt sich die Frage, ob eine spezifische Punktmutation oder kleine Insertion oder Deletion in einem bestimmten Kandidatengen vorliegt. Technisch kommen hierfür u.a. ein „allelic discrimination assay“ (Real-Time-PCR) oder eine Sanger-Sequenzierung eines kleinen DNA-Abschnittes zur Anwendung. Einzelmutations-Analysen sind sehr schnell, kostengünstig, verlässlich und gut verfügbar. Mögliche Mutationen in anderen Bereichen desselben Gens oder in anderen Genen werden mit dieser Methodik jedoch nicht

erfasst. Daher kommt diese Methodik vor allem dann zur Anwendung, wenn *a priori* eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer ganz bestimmten Mutation besteht, wie etwa bei einer *LRRK-G2019S*-Mutation in einem Parkinsonpatienten aschkenasisch-jüdischer Herkunft oder bei der Suche nach dem ApoE4-Allel bei Alzheimer-Patienten. Die Einzelmutations-Analyse kann auch zur Segregationstestung von Mutationen in Familien angewandt werden, d.h. zur Frage, ob eine bekannte ursächliche Mutation in einem Indexpatienten auch bei weiteren Familienmitgliedern zu finden ist.

Zur Detektion von Nukleotid-Repeat-Erkrankungen (z. B. Morbus Huntington) kommen unterschiedliche, auf die spezielle Wiederholungssequenz bzw. das Gen abgestimmte Techniken (PCR, Southernblot, repeat-primed-PCR) zum Einsatz. Es ist für den Kliniker wichtig zu wissen, dass Nukleotid-Repeats im Gegensatz zu den Punktmutationen mit den klassischen Sequenzierungstechniken wie der Sanger-Sequenzierung oder auch den NGS-Methoden (siehe unten) in der Regel nicht detektiert werden können.

Einzelgen-Analyse

Hier wird aufgrund eines charakteristischen klinischen Phänotyps eine Mutation in einem ganz bestimmten Gen vermutet, ohne sich auf eine bestimmte Mutation innerhalb des Gens festlegen zu können. Bei dieser Art der Analyse werden entweder nur spezifische Abschnitte, meist aber alle exonischen Bereiche eines Gens untersucht. Eine Einzelgen-Analyse wird be-

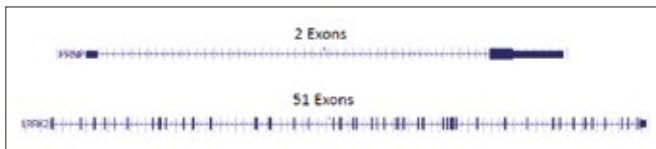


Abbildung 1: Exons sind als Querbalken dargestellt. Die Bereiche zwischen den Exons sind Introns und werden in der Regel nicht sequenziert. Exons und Introns sind nicht maßstabsgetreu abgebildet. Intronische Bereiche sind im Durchschnitt etwa 10–50 x größer als exonische Abschnitte.

vorzugt in jenen Fällen angeordnet, bei der ein Kandidatengen sehr eng mit dem jeweiligen klinischen Phänotyp verknüpft ist und bei der ein anderes Gen als Ursache sehr unwahrscheinlich ist. Beispiele hierfür wären das Dravet-Syndrom (*SCN1A*), der Morbus Wilson (*ATP7B*) oder die zerebrotendinöse Xanthomatose (*CYP27A1*). Methodisch kommen je nach Art der Mutation unterschiedliche Techniken zu Anwendung.

Bei einer Sanger-Sequenzierung werden nur die einzelnen Exons amplifiziert, sequenziert und pro Exon in einer Kapillare aufgetrennt (Kapillarsequenzierung) (Abb. 1). Das bedeutet, dass der Aufwand einer Sequenzierung sehr stark von der Anzahl der Exons eines Gens abhängt. Als Vorteil einer konventionellen Sanger-Sequenzierung im Vergleich zu NGS-Methoden wird die höhere Verlässlichkeit der Testung angesehen.

MultiGen-Analytik mit der NGS-Technologie

Die genetische Diagnostik hat, wie erwähnt, in den letzten Jahren eine grundlegende Veränderung erfahren. Dies hat in erster Linie mit der Entwicklung der „Next Generation Sequencing“- (NGS-) Technologie zu tun. Mit dieser Technologie ist es mittlerweile möglich geworden, das gesamte humane Genom innerhalb weniger Tage komplett zu sequenzieren.

Eine besondere Anwendung der NGS-Technologie ist die Exom-Sequenzierung („Whole-Exome Sequencing“, WES). Hierbei werden nur die proteinkodierenden Anteile des Genoms sequenziert und einer diagnostischen Analyse unterzogen. (Die Analyse des gesamten Genoms in der Whole-Genome-Sequenzierung spielt in der klinischen Diagnostik noch keine Rolle.) Technisch werden bei der NGS mehrere hundert Millionen kleine DNA-Fragmente des Patienten mit einer Länge von 100–300 Basenpaaren (bp) auf einem Kunststoffträger aufgebracht und mit einer sehr ausgeklügelten Chemie parallel sequenziert, deshalb auch die Bezeichnung „massives Parallelsequenzieren“ für diese Technik. Nach Ablesen der Basensequenzen werden die Einzelsequenzen (oder „reads“) nach überlappenden Bereichen durchsucht und entsprechend einer Referenzsequenz zusammengesetzt.

Durch die enorme Anzahl der detektierten Varianten steigt aber auch die Schwierigkeit der Interpretation. Ein durchschnittlicher Mensch besitzt mehrere hunderttausend Varianten, davon mehrere hundert proteinverändernde Varianten, die möglicherweise nur bei wenigen anderen Patienten weltweit vorkommen. Eine Aussage darüber, ob solche Varianten pathogen sind, lässt sich daher nicht ohne Weiteres treffen. Solche unsicheren Varianten können auch als **VUS** („variants of unknown significance“) in den Befunden angeführt werden. Öffentlich zugängliche Datenbanken zu genetischen Varianten, wie ClinGen, OMIM, ClinVar oder ExAC, sind wichtige

Ressourcen, um Varianten hinsichtlich ihrer möglichen Pathogenität zu beurteilen. Die Sequenzdaten eines Patienten können auch nach der Primäranalyse ein- oder zweijährig neu analysiert werden, um sie mit den laufend aktualisierten Datenbanken abzugleichen.

Gewarnt werden muss vor einer Überinterpretation von vermeintlich positiven Befunden ohne ausreichende Beweise für die Kausalität im klinischen Kontext. Unterstützend für eine Kausalität wären (publizierte) funktionelle Untersuchungen der Pathogenität einer Mutation oder Segregationsanalysen in der Patientenfamilie. Diese schwierige Interpretation liegt letztlich in der Verantwortung des betreuenden klinischen Spezialisten.

Ein wichtiger ethischer Aspekt der WES betrifft die Tatsache, dass neben den Kandidatengen (jene Gene, die für den gesuchten Phänotyp relevant sind) auch Krankheitsgene untersucht werden können, die unabhängig von der eigentlichen Fragestellung sind. Solche Veränderungen können z. B. mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen oder für Tumorerkrankungen verknüpft sein. Varianten in diesen Genen, die gewissermaßen als Zufallsbefund gefunden werden, können für den Patienten sehr wichtig sein, vor allem dann, wenn diese Varianten mit zukünftigen Risiken im Zusammenhang stehen und eine Behandlung oder Vorsorge nach sich ziehen sollten („actionable variants“). Eine spezielle Aufklärung und das Einholen des Einverständnisses, ob der Patient über solche Befunde informiert werden will, ist vor der Testung notwendig.

Bei einer „Panel“-Analyse wird nicht das gesamte Exom, sondern nur ausgewählte Gene analysiert, die eben für einen bestimmten Phänotyp in Frage kommen. Die Auswahl der Gene wird vorher festgelegt, oft werden unterschiedliche Techniken kombiniert. Ein typisches Beispiel sind Demenzpanels, bei denen mit der NGS-Technik jene Gene untersucht werden, bei denen Punktmutationen als Ursache vermutet werden (z. B. *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *MAPT*, *GRN* etc.). Zusätzlich wird mit einer Repeatanalyse die typische *C9orf72*-Variante untersucht. Der Vorteil einer Panel-Analyse besteht zweifellos in der Einfachheit und Klarheit auf Seiten des Einsenders. Alle „wichtigen“ Gene für einen bestimmten Phänotyp werden von einem Anbieter analysiert und interpretiert. Der Nachteil einer Panel-Analyse im Vgl. zur WES besteht darin, dass nur jene Gene erfasst werden, die auch vorher definiert wurden und neue Krankheitsgene somit nicht wahrgenommen werden können.

Die Kosten für eine WES oder Panel-Sequenzierung sind im Vergleich zu einer Einzel-Gen-Sangersequenzierung in den letzten Jahren so stark gesunken, dass es mittlerweile billiger sein kann, eine NGS durchzuführen, als 2 bis 3 Gene sequenziell mit der Sanger-Methode zu testen.

Andere genetische Tests

Zum Nachweis subchromosomaler oder chromosomaler struktureller Varianten (CNVs) wie Deletionen oder Duplikationen, also zur hochauflösenden Karyotypisierung eignet sich die Methode der Array-CGH. Dabei wird das fluoreszenzmarkierte Genom des Patienten und das einer Referenzprobe auf einem Array (Objekträger) hybridisiert und miteinander verglichen.

Eine alternative Methode ist die hochauflösende Karyotypisierung mit der FISH- (Fluoreszenz in situ-Hybridisierung-) Technik. Beide Techniken werden vor allem bei Verdacht auf syndromale Erkrankungen eingesetzt oder bei hohem Verdacht auf eine monogene Erkrankung, wenn die zuvor erfolgte molekulargenetische Untersuchung unauffällig war.

■ 3. Die wichtigsten neurogenetischen Erkrankungen im Überblick

Mit dem besseren Verständnis der genetischen Grundlagen wird die enorme Komplexität und Vielfältigkeit genetischer Erkrankungen zunehmend klar. Mittlerweile sind tausende neurogenetische Erkrankungen bekannt, die für sich einzeln genommen zwar sehr selten sind, aber in der Summe einen relevanten Anteil aller neurologischen Patienten betreffen. All diese Erkrankungen zu kennen, würde die Fähigkeiten auch des besten Kliniklers übersteigen, aber ein gezieltes Nachlesen ist dank der enorm verbesserten Online-Wissensressourcen mittlerweile jedem Kundigen leicht möglich (z. B. in der frei zugänglichen Online-Artikelserie GeneReviews des NCBI, National Centre for Biotechnology Information).

In den Tabellen 3–11 (siehe Anhang) werden die wichtigsten neurogenetischen Erkrankungen aus der subjektiven Sicht der Autoren jeweils mit einigen wenigen wissenschaftlichen Fakten aufgelistet. Eine detailliertere Darstellung der Syndrome würde den Umfang des Artikels sprengen.

Praktischer Ablauf einer genetischen Diagnostik

Vor Beginn einer genetischen Diagnostik sollte Klarheit über die Ziele der Testung bestehen, welche auf alle Fälle im Einklang mit den Wünschen des Patienten festgelegt werden müssen. Vorteile einer (erfolgreichen) genetischen Diagnostik liegen

- (i) in der diagnostischen Sicherheit, womit weitere unnötige oder belastende Abklärungen vermieden werden können,
- (ii) im sozialen und psychologischen Benefit, den Patienten aus einer klaren Diagnose ziehen können,
- (iii) in der Möglichkeit einer gezielten Prognoseerstellung für den weiteren Krankheitsverlauf,
- (iv) in der Beratung zur Familienplanung und
- (v) natürlich sind dann Vorteile gegeben, wenn sich therapeutische Konsequenzen ergeben, entweder durch eine vorhandene Therapie oder durch das rechtzeitige Erkennen von Sekundärkomplikationen (z. B. kardiale Rhythmusstörungen bei manchen genetischen Myopathien).

Keinesfalls sollte aber direktiv und gegen den informierten Wunsch des Patienten eine Diagnostik veranlasst werden, zumal sich bei nicht behandelbaren Erkrankungen auch negative psychologische Konsequenzen für die Patienten oder deren Angehörige ergeben könnten (Verletzung des Rechts auf Nichtwissen).

Nach dem gefassten Entschluss zur genetischen Diagnostik sollte die genaue Phänotypisierung, also die Charakterisierung der verschiedenen klinischen Merkmale erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass viele genetische Erkrankungen Systemerkrankungen sind und neben den Hauptsymptomen unbemerkte Nebensymptome in anderen Funktionssystemen existieren

und diagnostisch sehr hilfreich sein können (zum Beispiel Nachweis einer Neuropathie bei verschiedenen spinocerebellären Ataxien).

Außerdem sollte man eine Arbeitshypothese über den möglichen oder wahrscheinlichen Vererbungsmodus aus dem Studium der Familienanamnese bilden können, um so die Gensuche einengen zu können, was besonders bei Multi-Gen-Analysen wichtig ist.

In weiterer Folge sollte aus der Klinik und den Befunden eine grobe Vorauswahl an möglichen genetischen Differentialdiagnosen erstellt werden, um so die geeigneten genetischen Tests auswählen zu können. Insbesondere erfordern Repeat-Erkrankungen und strukturelle Variationen spezielle Testverfahren.

Zuletzt müssen die genetischen Ergebnisse gerade bei Multigen-Analysen immer im Kontext der Klinik interpretiert werden, um eine falsch-positive Befundung (d.h. eine falsche kausale Zuordnung einer irrelevanten genetischen Variante zur Krankheit des Patienten) möglichst zu vermeiden.

■ 4. Gesetzliche Rahmenbedingungen in Österreich

Das Gentechnikgesetz

Das österreichische Gentechnikgesetz (GTG) wurde 1994 erlassen und 2005 umfangreich novelliert. Es regelt genetische Analysen zu medizinischen Zwecken bzw. für Forschungszwecke und schreibt die gesetzlichen Rahmenbedingungen zu personellen und sachlichen Qualitätserfordernissen, Patientenaufklärung und -beratung sowie zu Datenschutzmaßnahmen im Zusammenhang mit genetischen Analysen fest.

Typen genetischer Analysen

Genetische Analysen sind Laboranalysen, die der Untersuchung konkreter Eigenschaften hinsichtlich Anzahl, Struktur oder Sequenz von Chromosomen, Genen, DNA-Abschnitten oder DNA-Produkten und deren chemischen Modifikationen dienen. Damit erlauben sie Aussagen über einen Überträgerstatus, ein Krankheitsrisiko, eine bestehende Krankheit oder Krankheits- bzw. Therapieverläufe (§4 GTG). Es werden vier Typen genetischer Analysen unterschieden (§65 GTG) (Tab. 12):

- Typ 1 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, der Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufs und basiert auf Aussagen über konkrete somatische Veränderung von Anzahl, Struktur, Sequenz oder deren konkrete chemische Modifikationen von Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten.
- Typ 2 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, welche auf einer Keimbahnmutation beruht.
- Typ 3 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Prophylaxe oder Therapie möglich sind.
- Typ 4 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte

Tabelle 12: Typen genetischer Analysen und damit assoziierte rechtliche Vorgaben

	Testung manifest erkrankter Personen		Prädiktive Testung (präsymptomatische Diagnostik)	
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Was wird festgestellt?	Bestehende Erkrankung, die auf einer somatischen Mutation beruht (z. B. Genotypisierung von Tumorzellen)	Bestehende Erkrankung, die auf einer Keimbahnmutation beruht (z. B. Hereditäre sensorimotorische Neuropathien)	Prädisposition für eine Krankheit oder Überträgerstatus Betrifft Erkrankungen, für die Prophylaxe od. Therapie möglich sind (z. B. Morbus Pompe)	Betrifft Erkrankungen, für die Prophylaxe od. Therapie NICHT möglich sind (z. B. Chorea Huntington)
Verfahrensrechtliche Vorschriften		Keine	Nur in behördlich zugelassenen Einrichtungen. Nur auf Veranlassung eines in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharztes oder eines für das Indikationsgebiet zuständigen Facharztes	
Beratung, Einverständnis	Nein	Gesetzlich verpflichtend		
Dokumentation der Ergebnisse (Krankengeschichten, Arztbriefe)	Keine Einschränkungen	Nur dann, wenn der Patient nicht schriftlich widersprochen hat	Automationsunterstützte Verarbeitung in der erhebenden Einrichtung; gesonderte Aufbewahrung, Speicherung, und Zugriffsmöglichkeit	

Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik keine Prophylaxe oder Therapie möglich ist.

Verfahrensrechtliche Vorgaben

Während für Typ 1- und Typ 2-Analysen keine speziellen Vorgaben gelten, dürfen Analysen des Typs 3 und 4 nur auf Veranlassung eines in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharztes oder eines für das Indikationsgebiet zuständigen behandelnden oder diagnosestellenden Facharztes und nur in speziellen (vom Bundesministerium zugelassenen) Einrichtungen mit entsprechenden Qualitätsstandards erfolgen (§68 GTG). Hierzu zählen die Einhaltung der Datenschutzaufgaben, die adäquate sachliche und personelle Ausstattung sowie strenge Kriterien hinsichtlich der beruflichen Qualifikation des Laborleiters. Letzterer ist auch für Maßnahmen der Qualitätssicherung (z. B. Teilnahme an Ringversuchen) verantwortlich und unterliegt bestimmten Meldepflichten gegenüber den Behörden (z. B. die einmal jährliche Übermittlung einer Zusammenfassung der durchgeführten Typ 3- und 4-Analysen) hat.

Einwilligung und Beratung

Die Ergebnisse genetischer Analysen erfordern aus mehreren Gründen eine spezielle Betrachtungsweise. Sie betreffen mitunter nicht nur die untersuchte Person selbst, sondern auch deren Familienmitglieder und können gravierende Implikationen für die Lebensplanung (z. B. reproduktive Entscheidungen) haben. Zudem besteht die Möglichkeit, dass die Ergebnisse einer genetischen Analyse ohne unmittelbare medizinische bzw. therapeutische Konsequenz sind. Diesen spezifischen Umständen trägt §69 des GTG Rechnung. Demnach dürfen genetische Analysen des Typs 2, 3 oder 4 (sowie pränatal-diagnostische genetische Analysen) nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung (Einverständnis) und nach entsprechender Aufklärung und Beratung der zu untersuchenden Person (bzw. des vertretungsbefugten Erziehungsberechtigten oder Sachwalters) durch einen in Humangenetik/medizinischer Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt erfolgen.

Die genetische Beratung umfasst ein Beratungsgespräch vor Durchführung der Analyse, in dem ausführlich über Wesen, Tragweite und Aussagekraft einer genetischen Analyse aufgeklärt werden muss und ein weiteres Gespräch nach der Analyse, in dem die Untersuchungsergebnisse (inklusive deren mögliche Konsequenzen auf medizinischer, sozialer und psychischer Ebene) erörtert werden. Hierbei soll auch über nichtmedizinische Beratung (Unterstützung durch Psychologen, Psychotherapeuten, Sozialarbeiter, Selbsthilfegruppen etc.) informiert werden. Wenn die Beurteilung des Ergebnisses einer genetischen Analyse die Einbeziehung von Verwandten der untersuchten Person erfordert oder sich Hinweise auf eine ernste Gefahr einer Erkrankung von Verwandten der untersuchten Person ergeben, so ist der untersuchten Person zu empfehlen, ihren möglicherweise betroffenen Verwandten zu einer humangenetischen Untersuchung und Beratung zu raten (§70 GTG). Die Beratungsgespräche sind nicht-direktiv, ergebnisoffen und wertneutral zu führen. Das Recht auf Wissen ist ebenso zu berücksichtigen wie das Recht auf Nicht-Wissen der betroffenen Person. Bereits bei Beginn der Beratung ist darauf hinzuweisen, dass der Betroffene jederzeit (auch nach erfolgter Einwilligung) mitteilen kann, dass er das Ergebnis der Analyse und die daraus ableitbaren Konsequenzen nicht erfahren möchte.

Beratungen vor und nach einer genetischen Analyse sind mit einem individuellen Beratungsbrief an den Ratsuchenden abzuschließen, in dem die wesentlichen Inhalte des Beratungsgesprächs in (auch für den medizinischen Laien) allgemein verständlicher Weise zusammengefasst sind.

Datenschutz und Dokumentation

Arbeitgebern und Versicherern sowie deren Beauftragten und Mitarbeitern ist es gemäß §67 GTG verboten, Ergebnisse genetischer Analysen von ihren Arbeitnehmern, Arbeitssuchenden oder Versicherungsnehmern oder -erwerbern zu erheben, verlangen, anzunehmen oder sonst zu verwerten. Dieses Verbot beinhaltet auch das Verlangen nach Abgabe und die Annahme von Körpersubstanz für genanalytische Zwecke.

Die Geheimhaltung personenbezogener Daten und die Dokumentation von Ergebnissen genetischer Analysen sind in §71 GTG geregelt. Demnach ist der untersuchten Person Einsicht in alle sie betreffenden Daten zu gewähren. Erhobene Ergebnisse dürfen ausschließlich an die untersuchte Person (oder deren gesetzlichen Vertreter), an die mit der Ermittlung, Verarbeitung oder Auswertung der Daten unmittelbar befassten Personen, den die genetische Analyse veranlassenden Arzt oder den behandelnden Arzt übermittelt werden. Zudem muss der Schutz der Daten gegen unbefugten Zugriff gewährleistet werden.

Ergebnisse von Typ 1-Analysen dürfen in Arztbriefen und Krankengeschichten dokumentiert werden. Ergebnisse aus Analysen des Typs 2 und 3 dürfen hingegen nur dann dokumentiert werden, wenn der Patient dem nicht schriftlich widersprochen hat, wobei auf die Möglichkeit des Widerspruches in der genetischen Beratung hinzuweisen ist. Ergebnisse von Typ 4-Analysen (und jene des Typs 2 oder 3, wenn wegen Widerspruches des Patienten die Dokumentation in Arztbriefen und Krankengeschichten unzulässig ist) dürfen nur in der Einrichtung, in der sie erhoben worden sind und nur auf Veranlassung des behandelnden Arztes automationsunterstützt verarbeitet werden. Zusätzlich müssen sie von anderen Datenarten gesondert aufbewahrt oder gespeichert werden und dürfen nur von jenen Personen, die in der Einrichtung mit der Ermittlung, Verarbeitung oder Auswertung der Daten unmittelbar befasst sind, bearbeitet werden und nur mit gesonderter Zugriffsmöglichkeit abrufbar sein.

Für genetische Analysen am Menschen für wissenschaftliche Zwecke und zur Ausbildung (§66 GTG) gilt, dass diese nur mit schriftlicher Zustimmung des Probenspenders oder an anonymisierten Proben durchgeführt werden dürfen. Die Ergebnisse dürfen nur dann vernetzt oder veröffentlicht werden, wenn durch geeignete Maßnahmen sichergestellt ist, dass der Probenspender nicht bestimmbar ist. Ein schriftlicher Widerruf der Zustimmung ist jederzeit möglich (ab dem Zeitpunkt des Widerrufs dürfen die Daten nicht mehr für neue Verwendungszwecke herangezogen werden).

Neue Entwicklungen

Mit der Entwicklung neuer Untersuchungsformate hat sich die humangenetische Diagnostik in den letzten Jahren in revolutionärer Weise verändert. Während bislang aufgrund einer definierten Fragestellung lediglich eine bestimmte Region im Erbgut untersucht wurde, ist es mittels moderner Analysemethoden („Next-Generation Sequencing“) möglich, das gesamte menschliche Genom oder große Teile davon zu erfassen. Im Zuge dieses „Überangebots“ an genetischen Informationen besteht die Möglichkeit, dass Informationen (z. B. über eine Erkrankungssuszeptibilität oder einen Überträgerstatus für autosomal-rezessive Erkrankungen) extrahiert werden, die mit der ursprünglichen Fragestellung nicht unmittelbar zu tun haben.

Es ist davon auszugehen, dass Next-Generation-Sequenzierungen (die bislang v. a. für Forschungsfragen eingesetzt wurden) in naher Zukunft ein etablierter Bestandteil der humangenetischen Routinediagnostik sein werden. Dies führt zu einer veränderten Aufklärungs- bzw. Beratungssituation und wirft neue

Fragen bzw. ethische Aspekte auf. Es wird notwendig werden, in der Beratung darüber aufzuklären, dass nicht nur ein (oder einige wenige) Gen(e), sondern gleich „alle“ erfasst werden, dass eine „Sequenzierung“ jedoch nicht gleichbedeutend mit einer „detaillierten Analyse“ ist (d. h. dass in diagnostischen Fällen zahlreiche, für die eigentliche Fragestellung irrelevante Gene gezielt nicht untersucht werden).

Ein vom Bundesministerium in Auftrag gegebenes Expertenpapier listet hier eine Reihe von Änderungsvorschlägen des aktuellen Gesetzestextes auf. Unter anderem wird vorgeschlagen, künftig zwischen „einfachen“ und komplexen genetischen Analysen zu unterscheiden und §65 durch einen weiteren Punkt zu ergänzen, wonach „komplexe genetische Analysen wie z. B. GWAS und NGS, welche zusätzliche, über die eigentliche Fragestellung hinausgehende Informationen über den genetischen Status der Untersuchten liefern, einer speziellen Aufklärung in der genetischen Beratung und einer speziellen Einverständniserklärung bedürfen“. Angeregt wird auch, angesichts der rasanten Fortschritte auf dem Gebiet der Humangenetik die Ausbildungs- und Erfahrungsanfordernisse der beratenden Fachärzte neu zu definieren. Etliche Fragen sind allerdings ungeklärt, etwa inwiefern nicht doch die Pflicht besteht, unabhängig von der eigentlichen Fragestellung nach Mutationen/Varianten zu suchen, die Hinweise für eine Erkrankungssuszeptibilität enthalten, wie lange Sequenzinformation aufbewahrt werden sollen oder ob Patienten (oder Erziehungsberechtigte) die Sequenzinformation bestimmter Gene auf Verlangen einfordern können.

Derzeit dürfte auch diskutiert werden, in einer künftigen Novelle des GTG einen neuen Typ genetischer Analysen (Typ 5, sog. Risikoanalysen) zu definieren. Diese haben zum Ziel abzuklären, „ob genetische Eigenschaften vorliegen, die zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren oder Fremdstoffe eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung auslösen können, oder den Eintritt einer möglichen Erkrankung oder gesundheitlichen Störung ganz oder teilweise verhindern können, wobei aus medizinischer Sicht derzeit keine aktuelle klinische Relevanz ersichtlich ist“. Auch hier liegt ein Expertengutachten vor, das sich mit möglichen Anpassungsanforderungen der aktuellen GTG-Datenschutzregelungen an die neuen Analysetypen und an das allgemeine Datenschutzgesetz beschäftigt.

Weiterführende Literatur:

1. Alberts B. et al. Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie. Wiley-VCH Verlag. 3. Auflage, 2005.
2. Brown TA. Genomes 4. Garland Science. 4th Edition, 2018.
3. Murken J et al. Taschenlehrbuch Humangenetik. Thieme Verlag. 7. Auflage, 2006.
4. Read A et al. New Clinical Genetics 3. Scion Publishing Ltd. 3rd Edition, 2015.
5. Woods NW. Neurogenetics: A Guide for Clinicians. Cambridge University Press, 2012.
6. Cooper DN, Ball EV, Stenson PD, Phillips PD et al. The Human Gene Mutation Database. (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)
7. GeneReviews (<http://www.genereviews.org/>)
8. <http://www.gentechnik.gv.at/gentechnik/gesetz/aenderungsgesetz.html>
9. Satzinger G. Genetische Analysen – Die Rechtslage in Österreich. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006; 7 (4): 14–8.
10. https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/7/1/8/CH1053/CMS1174377097784/cms1200654209249/leitfaden_genetische_betreuung.pdf
11. https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/.../genetischeanalyse_20130320.pdf
12. https://www.bmgf.gv.at/cms/home/.../gentechnikdatenschutz_-_band_1_2013.pdf

Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Zimprich

Medizinstudium in Wien, 1988–1991 Institut für Experimentelle Neuropathologie, Wien. 1991 Turnus in Südafrika. 1992–1996 PhD in Neurophysiologie, University College London. 1996 Assistenzarzt, Southampton General Hospital, UK. Seit 1997 Universitätsklinik für Neurologie, Wien. Habilitation 2001, Leiter des Neuromuskulären Bereiches der Klinik. Schwerpunkte: Neuromuskuläre Erkrankungen, Epilepsie und Genetik

Dr. med. Martin Krenn

Jahrgang 1990. 2009–2015 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien mit Auslandsaufenthalt an der University of Liverpool (2013) und am University College London (2015). Seit 2015 Facharztausbildung für Neurologie an der Universitätsklinik für Neurologie in Wien und PhD-Studium im Bereich Epilepsiegenetik mit derzeit laufendem Auslandsaufenthalt an der Technischen Universität München. Wissenschaftlicher Schwerpunkt: genetische Grundlagen von Epilepsien und neuromuskulären Erkrankungen.

Assoc. Prof. PD Dr. med. Alexander Zimprich

Medizinstudium in Wien, 1990–1993 Institut für Molekularbiologie, Wien. 1993–1996 Institut für Pharmakologie, München. 1996 Arzt im Praktikum an der Universitätsklinik für Psychiatrie, LMU München. 1997–1999 Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Magdeburg. 1998–2003 Universitätsklinik für Neurologie, München. 2003 Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen. Seit 2003 Universitätsklinik für Neurologie, Wien. 2007 Habilitation (neurologische Genetik). Forschungsschwerpunkt: Genetik von Bewegungsstörungen.

Assoc. Prof. PD Dr. med Eva Hilger

Studium in Wien, Promotion 1998. 1998–2002 wissenschaftliche Tätigkeit und Tätigkeit als Assistenzärztin an der Univ.-Klinik für Psychiatrie, Wien. Nachfolgend Facharztausbildung an der Univ.-Klinik für Neurologie, Wien. Fachärztin für Neurologie seit 2008, Habilitation 2014. Oberärztin an der Univ.-Klinik für Neurologie, Wien.

■ **Anhang: Tabellen 3 bis 11**

Abkürzungen: AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, mtDNA: mitochondriale DNA, DD: Differentialdiagnose

Tabelle 3: Muskelerkrankungen

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)	Proteinzerstörende Mutationen im <i>Dystrophin</i> -Gen (meist Deletionen)	X-chromosomal rezessiv; fast ausschließlich Knaben betroffen, Frauen sind Überträger; 1 in 33.000 Geburten, häufigste erbliche Myopathie (1:5000), genetische Therapien zugelassen und in Entwicklung
Becker-Kiener-Muskeldystrophie	Mutationen im <i>Dystrophin</i> -Gen mit besser erhaltener Proteinfunktion (z. B. Mutationen mit erhaltenem Leserahmen)	X-chromosomal rezessiv; 1 in 27.000 männliche Geburten, späterer Beginn, langsamerer Verlauf als bei DMD, auch Frauen potenziell betroffen
Myotone Dystrophie Typ I (Curschmann-Steinert)	Expansion von CTG-Repeats ($n > 34$) im <i>DMPK</i> -Gen	AD, volle Penetranz ab $n > 50$, kongenitale Formen bei $n > 1000$, Antizipation, Klinik korreliert mit Länge der Expansion. Prävalenz 1:8.000, häufigste Myopathie bei Erwachsenen.
Myotone Dystrophie Typ II (proximale myotone Myopathie, PROMM)	CCTG-Repeat Expansion im <i>ZNF9</i> -Gen ($n: 75\text{--}11.000$)	AD, häufig, genaue Prävalenz bei oft milder Klinik unbekannt
Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD 1)	Verkürzung einer Repeat-Sequenz im <i>D4Z4</i> -Locus (Chr. 4) mit pathologischer Expression des Gens <i>DUX4</i>	AD, Prävalenz 1:20.000
Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD)	GCG-Repeat-Expansion im <i>PABPN1</i> -Gen	AD, selten AR, Prävalenz von 1:10.000 bis 1:100.000
Myotonien und periodische Lähmungen bei Ionenkanalerkrankungen	Heterogene Genetik: Chloridkanalmyotonien (<i>CLCN1</i> -Gen), Natriumkanalmyotonien (<i>SCN4A</i> -Gen), hypokaliämische periodische Paralysen (<i>CACNL1S</i>) u.a.	AD und AR, Prävalenzschätzungen von 1:10.000 bis 1:100.000
Gliedergürtel-Muskeldystrophien	Heterogene Genetik: Über 50 Loci bekannt: <i>Sarkoglykan</i> -Gene, <i>Calpain</i> -Gen, <i>Dysferlin</i> -Gen u.a.	autosomal dominante (LGMD1) und rezessive Formen (LGMD2); Prävalenz von 1:15.000 bis 1:120.000
Distale Myopathien	Heterogene Genetik, z. B. tibiale Muskeldystrophie (Udd): <i>TTN</i> -Gen, u.a.	Autosomal-dominante und rezessive Formen, selten, mit lokaler Häufung, z. B. Udd-Myopathie 1:10.000 in Finnland
Andere genetische Muskelerkrankungen	Maligne Hyperthermie (<i>RYR1</i>), kongenitale Myastheniesyndrome (<i>CHRNE</i> , <i>DOK7</i> u.a.), myofibrilläre Myopathien (Desmin u.a.), kongenitale Myopathien (Emerin) und viele andere	

Tabelle 4: Mitochondriopathien

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO) oder Kearns-Sayre-Syndrom	Heterogene Genetik: meist Deletionen, seltener Punktmutationen der mtDNA; unterschiedliche Mutationen in vielen nukleären Genen (z. B. <i>POLG</i> -Gen)	oft spontan; maternale Transmission bei Defekten der mtDNA oder AD/AR-Vererbung bei nukleären Genen, Prävalenz aller mitochondrialen Erkrankungen geschätzt auf 11,5: 100.000, Phänomen der Heteroplasmie: variable Penetranz durch ungleiche Vererbung der Mitochondrien
MELAS-Syndrom (mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und „stroke-like episodes“)	Punktmutation der mtDNA (zu 80 % Position 8344), seltener nukleäre Gene	meist maternale Transmission (bei mtDNA-Mutation)
MERRF-Syndrom (Myoklonusepilepsie mit Ragged-red Fasern)	Punktmutation der mtDNA (zu 80 % Position 3243), seltener nukleäre Gene	meist maternale Transmission (bei mtDNA-Mutation)
Hereditäre Leber-Optikus-Neuropathie (LHON)	Punktmutationen der mtDNA (drei häufige)	maternale Transmission mit variabler Penetranz
Weitere mitochondriale Syndrome: NARP-Syndrom, MNGIE-Syndrom, maternaler Diabetes mellitus mit Taubheit, Leigh-Erkrankung, u.a.		

Tabelle 5: Neuropathien

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1 oder HMSN 1) demyelinisierende hereditäre Neuropathien	zu 70 % <i>CMT1A</i> : Duplikation auf 17p11.2 (<i>PMP22</i> -Gen), seltener <i>MPZ</i> -Gen (<i>CMT1B</i>), <i>CMTX1</i> (<i>GJB1</i> -Gen) u.a.	<i>CMT1A</i> : AD, $\frac{1}{3}$ de novo, Prävalenz ~1:10.000; <i>CMTX1</i> : X-chromosomal, keine Vater-Sohn Übertragung
Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareisen (HNPP)	Deletionen des <i>PMP22</i> -Gens, seltener andere Mutationen	AD, Prävalenz ~16:100.000
Charcot-Marie-Tooth 2 (CMT2 oder HMSN2) axonale hereditäre Neuropathien	sehr heterogene Genetik: bis zu 30 % <i>MFN2</i> (Mitofusin-2 Gen), Genetik bleibt oft unentschlüsselt	meist AD, seltener AR, Prävalenz ~3:10.000
Hereditäre sensible und autonome Neuropathien (HSAN)	sehr heterogene Genetik	AD, AR, X-chromosomal, sehr selten
Hereditäre neuralgische Amyotrophie (HNA)	zu 55 % Mutationen im <i>SEPT9</i> -Gen	AD, deutlich seltener als die idiopathische neuralgische Amyotrophie, aber relevant zur DD
Morbus Fabry	Mutationen im <i>GLA</i> -Gen (Alpha-Galaktosidase A)	X-chromosomal, Prävalenz ~1:50.000, Enzymsubstitution mit Agalsidase
Morbus Refsum (HMSN4)	Genetisch heterogen, <i>PHYH</i> -Gen, <i>PEX7</i> u.a.	AR, selten, aber behandelbar durch Phytansäurediät
Familiäre Transthyretin-Amyloidose (TTR)	<i>TTR</i> -Gen (Transthyretin)	AD, selten aber behandelbar (Tafamidis, Gentherapien zugelassen)

Tabelle 6: Ataxien

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Friedreich-Ataxie	homozygote GAA-Expansion in einem Intron des Frataxin-Gens. Seltener Compound-Heterozygotie (ein Allel mit Punktmutation, am anderen GAA-Expansion)	AR, Prävalenz ~ 3:100.000
Autosomal-dominante zerebelläre Ataxien (ADCA) (auch spinozerebelläre Ataxien, SCA)	Sehr heterogene Genetik, viele davon CAG-Trinukleotid-Repeat Erkrankungen, z. B. SCA1 (Ataxin1-Gen), SCA2 (Ataxin2-Gen), SCA3 (Machado-Joseph-Erkrankung, Ataxin3-Gen), SCA6 (CACNA1A-Gen) und DRPLA (dentato-rubro-pallido-luysianische Atrophie (ATN1-Gen)	AD, Prävalenz ~ 1–5:100.000. In Europa häufig: SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6, seltener SCA7, 8, 17. Phänomen der Antizipation und Korrelation der Klinik mit Länge der Expansion
Episodische Ataxien	Genetisch heterogen. Meist Mutationen im CACNA1A-Gen (EA1), auch CACNB4 und KCNA1 (EA2)	AD, EA2 allelisch mit SCA6 und der familiären hemiplegischen Migräne
Fragiles X-Syndrom und Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)	CGG-Trinukleotid-Expansion im FMR1-Gen	X-chromosomal, inkomplette Penetranz, klinisches Vollbild ab 200 Repeats mit fragilem X-Syndrom (mentale Retardierung), Prävalenz ~ 16–25:100.000 in Männern FXTAS bei Prämutationen < 200 Repeats (2–4 % aller sporadischen Erwachsenen-Ataxien), Überträgerfrequenz in Frauen ~1,3 %

Tabelle 7: Motoneuronerkrankungen und spinale Erkrankungen

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Familiäre ALS	Zu 20–30 % C9orf72-Gen assoziiert (Expansion eines nicht kodierenden Hexanukleotids). Zu 20 % SOD1-Gen-Mutationen, seltener FUS/TLS-Gen und TARDBP-Gen, u.a.	10 % der ALS-Fälle familiär. Meist AD oder scheinbar sporadisch, seltener AR oder X-chromosomal. Überlappungen zur frontotemporalen Demenz
Proximale spinale Muskelatrophie (Chr. 5q-assoziiert)	homozygote Deletionen (oder compound heterozygote Mutationen) im SMN1-Gen	Zweithäufigste AR-Erkrankung im Kindesalter (1:10.000). SMN2-Gen ist wichtigster Modulator der Erkrankung. Genetische Therapien zugelassen und in Entwicklung
Andere proximale und distale Formen der SMA	Heterogene Genetik	AD oder AR, häufig erst im Erwachsenenalter manifest
Spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom, SBMA)	Hemizygotie Trinukleotid-Repeat-Expansion (>35 CAGs) im AR-Gen (Androgenrezeptor)	X-chromosomal, >38 Repeats volle Penetranz. Prävalenz ~ 1:300.000 bei Männern
Hereditäre spastische Paraplegien (oder Spinalparalysen) (HSP, Strümpell-Lorrain-Syndrom)	Heterogene Genetik, > 80 Loci, AD: zu 40 % Mutationen im SPG4- (Spastin-) Gen, AR: zu 50 % SPG11-Gen-Mutationen	AD, AR (und selten X-chromosomal), Prävalenz bis zu 10:100.000

Tabelle 8: Andere ausgewählte metabolische Erkrankungen mit neurologischer Symptomatik

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Morbus Gaucher	<i>GBA</i> -Gen-Mutationen (Enzym Glukocerebrosidase)	AR, häufigste lysosomale Speicherkrankheit (Frequenz heterozygoter Träger 1:200) komplexe neurologische Symptomik, evtl. Assoziation mit M. Parkinson. Enzyersatztherapie
Adrenoleukodystrophie (X-ALD)	Mutationen im <i>ABCD1</i> -Gen,	X-chromosomal, variable Penetranz, durch Störung der Beta-Oxidation langkettiger Fettsäuren (VLCFA), Ablagerung in Peroxisomen (v.a. weiße Substanz betroffen), Frauen Überträger und evtl. späte spastische Paraparese
Morbus Krabbe	Mutationen im <i>GALC</i> -Gen (Beta-Galaktocerebrosidase)	AR, lysosomale Speicherkrankheit, Leukodystrophie, Prävalenz ~ 1:100.000
Morbus Pompe (Glykogenose Typ II, Saure-Maltase-Mangel)	<i>GAA</i> (lysosomale alpha-Glukosidase)	AR, lysosomale Speicherkrankheit (Glykogen), Prävalenz ~ 1:60.000 (adulte Form), Enzyersatztherapie
McArdle-Erkrankung (Glykogenose Typ V, Myophosphorylase-Mangel)	<i>PYGM</i> -Gen (muskuläres Isoenzym der Glykogen-Phosphorylase)	AR, Prävalenz ~ 1:100.000, Glykogenablagerung, DD bei Belastungsintoleranz
Metachromatische Leukodystrophie	<i>ARSA</i> -Gen (Arylsulfatase A)	AR, Sulfatidakkumulation, Prävalenz ~ 1:40.000–160.000
Morbus Niemann-Pick C	zu 90 % <i>NCP1</i> -Gen	AR, Fettsäurestoffwechsel (Cholesterin), Prävalenz ~ 1:150.000
Neuronale Ceroidlipofuszinosen	heterogene Genetik, häufigste: <i>CLN3</i>	meist AR, lysosomale Speicherkrankheit, häufigste hereditäre progressive neurodegenerative Erkrankung mit 1–7:100.000 Geburten
Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)	Mutationen im <i>CYP27A1</i> -Gen (Sterol-27-Hydroxylase)	AR, Ablagerung von Cholestanol, selten, aber behandelbar (Chenodeoxycholsäure). Prävalenz ~ 1:50.000

Tabelle 9: Hereditäre Demenzen und neurodegenerative Erkrankungen

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Familiäre Alzheimer-Demenz (FAD)	Early-Onset FAD: zu 20–70 % <i>PSEN1</i> (Presenilin-1), 10–15 % <i>APP</i> (Amyloid-beta-A4-Protein), selten <i>PSEN2</i> u.a., Late-Onset FAD komplexe, heterogene Genetik, <i>APOE</i> e4-Allel Risikofaktor, Chromosomale Ursache (Down-Syndrom) in < 1 %	Ca. 25 % aller Alzheimer-Patienten familiär, Early-Onset FAD < 60–65. Lj
Familiäre frontotemporale Demenz (FTD, Morbus Pick)	<i>MAPT</i> -Gen (Microtubule associated protein tau) assoziierte FTDP 17, <i>C9orf72</i> -Gen assoziierte ALS/FTD (siehe ALS-Eintrag), Progranulin-Gen (<i>GRN</i>) assoziierte FTD mit <i>TDP-43</i> -Ablagerungen <i>VCP</i> - (Valosin-containing protein-) Gen-FTD	25–40 % der FTD-Fälle familiär AD; Überlapung mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie ALS, corticobasale Degeneration, progressive supranukleäre Blickparese
Familiäre Parkinson-Erkrankungen	Heterogene Genetik, AD: <i>LRKK2</i> -Gen am häufigsten, seltener <i>SNCA</i> -Gen (alpha-Synuklein), <i>VPS35</i> -Gen, u.a. AR: <i>Parkin</i> -Gen, <i>PINK1</i> u.a	AD, AR, selten X-chromosomal. Bekannte Gene erklären ca. 30 % der familiären und 3–5 % der sporadischen Parkinsonerkrankungen
Morbus Wilson Hepatolentikuläre Degeneration	<i>ATP7B</i> -Gen (Kupfer-Transport-ATPase), > 800 Mutationen bekannt	Prävalenz ~ 1:30.000 (Trägerfrequenz 1:90 in Bevölkerung)
Chorea Huntington	<i>HTT</i> -Gen (Huntingtin), CAG-Repeat-Expansion mit n > 36	AD, Korrelation der Repeatlänge mit Schweregrad und Alter bei Onset, volle Penetranz ab n > 40, Antizipation, Prävalenz ~ 3–7:100.000
Hereditäre Dystonien	Sehr heterogene Genetik, zahlreiche Gene z. B. <i>DYT-TOR1A</i> -Gen (frühe beginnende generalisierte Dystonie); <i>DYT-GCH1</i> (DYT5a) (DOPA-responsive Dystonie), <i>DYT-SGCE</i> (Myoklonus-Dystonie) u.v.a	AD, AR, X-chromosomal, Prävalenz primärer (oft genetischer) Dystonien ~ 16,4:100.00

Tabelle 10: Epilepsien

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen + (GEFS+) (<i>SCN1A</i> -assoziierte Epilepsien)	<i>SCN1A</i> (Natriumkanal- $\alpha 1$ -Untereinheit-Gen), heterogene Genetik. Bei klinisch identen/ähnlichen Epilepsien sind auch viele andere Ionenkanal-Gene und Neurotransmitter-Rezeptor-Gen relevant: z. B. <i>SCN1B</i> , <i>SCN2A</i> , <i>GABRG2</i> u.v.a.	AD, de-novo-Mutationen, inkomplette Penetranz und variable Expressivität (d. h. zum Teil überlappende Phänotypen von isolierten Fieberkrämpfen bis hin zu schweren epileptischen Enzephalopathien möglich)
Dravet-Syndrom (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI)	<i>SCN1A</i> , v.a. Protein-trunkierende Mutationen	Beispiel für eine genetisch bedingte frühkindliche epileptische Enzephalopathie
DEPDC5-assoziierte Epilepsien (familiäre fokale Epilepsie mit variablen Foci und andere Phänotypen)	<i>DEPDC5</i> Heterogene Genetik bei klinisch überlappenden Epilepsien, z. B. <i>NPRL2</i> , <i>AChR</i> -Gene wie <i>CHRNA4</i> , <i>KCNT1</i> , <i>LGII</i> u.a.	Wichtiges Gen für eine Reihe idiopathischer fokaler Epilepsien (20 % der Familien je nach Studie und Phänotyp)
PRRT2-assoziierte Phänotypen	<i>PRRT2</i> -Gen Heterogene Genetik bei klinisch überlappenden Phänotypen	AD, variable Klinik von benignen infantilen Anfällen zu paroxysmalen kinesiogenen Dyskinesien oder hemiplegischer Migräne reichend
GLUT1-Defizienz	<i>SLC2A1</i> (Glukosetransporter)	AD, Prävalenz: ~1:90.000, wichtig zu erkennen, weil mit ketogener Diät behandelbar
GRIN2A-assoziierte Epilepsien	<i>GRIN2A</i> (Glutamatrezeptor)	AD, wichtiges Gen für idiopathische fokale Epilepsien des Kindesalters (Rolando-Epilepsie bis Landau-Kleffner-Syndrom)
Progressive Myoklonusepilepsien (EPM)	Heterogene Genetik, z. B. <i>EPM1</i> (Unverricht-Lundborg Erkrankung) mit instabiler 12-Nukleotid-Expansion im <i>CSTB</i> -Gen u.a.	AR, <i>EPM1</i> , Prävalenz 1:20.000 in manchen Regionen
Neuronale Migrationsstörungen	Heterogene Klinik und Genetik, z. B. <i>DCX</i> -Gen (Doublecortin) oder <i>LIS1</i> -Gen u.a. bei Lissenzephalie, subkortikale Bandheterotopien, <i>FLNA</i> -Gen (Filamin-A) bei periventrikulärer nodulärer Heterotopie	<i>DCX</i> : X-chromosomal, <i>LIS1</i> : AD, <i>FLNA</i> : X-chromosomal
15q13.3 Mikrodeletionssyndrom	2MB Deletion, rekurrent, d.h. an einer Deletions-Prädilektionsstelle. Heterogene Klinik und Genetik: weitere CNVs an anderen Loci für überlappende Phänotypen	AD, variable Penetranz und Expressivität. Für ca. 1–2 % der genetisch generalisierten Epilepsien verantwortlich. Assoziiert mit anderen neuropsychiatrischen Phänotypen

Tabelle 11: Sonstige neurogenetische Erkrankungen

Erkrankung	Genetische Ursache	Bemerkungen
Familiäre hemiplegische Migräne (FHM)	<i>CACNA1A</i> (7 % der FHM), <i>ATP1A2</i> (7 %), <i>SCN1A</i> und weitere unbekannte	AD, <i>CACNA1A</i> : allelische Erkrankungen: <i>EA2</i> und <i>SCA6</i>
CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)	zu 95 % Mutationen im <i>NOTCH3</i> -Gen	AD, altersabhängige Penetranz, Prävalenz: ~ 2–4:100.000
Neurofibromatose 1 (NF1) (Morbus von Recklinghausen)	<i>NF1</i> -Gen (Neurofibromin)	AD, zu 50 % de-novo-Mutationen, variable Penetranz, Prävalenz: ~ 1:10.000. (<i>NF1</i> weist eine der höchsten Mutationsraten aller Gene auf)
Neurofibromatose 2 (NF2)	<i>NF2</i> -Gen (Merlin)	AD, 50 % de-novo-Mutationen, Mosaizismus, Prävalenz: ~1:60.000
Tuberöse Sklerose (TSC) (tuberous sclerosis complex) (Morbus Bourneville-Pringle)	<i>TSC1</i> -Gen (Hamartin) (~ 24 %) und <i>TSC2</i> -Gen (Tuberin) (~66%)	AD, 100 %-Penetranz pathogener Varianten, 1 : 5.800 Geburten $\frac{2}{3}$ der Patienten haben de-novo-Mutationen (v.a. <i>TSC2</i>)



Blockade von CGRP kann Migräne-Attacken verhindern

Möglichkeiten und Herausforderungen in der oralen Antikoagulation*

M. Rohla

Kurzfassung: Die Nicht-Vitamin-K-Antagonisten oralen Antikoagulanzen (NOAKs) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban bieten gegenüber dem bisherigen „goldenen Standard“, den Vitamin-K-Antagonisten, Vorteile sowohl in der Anwendung, als auch hinsichtlich Sicherheit und Effektivität. In diesem Artikel werden klinische Aspekte bzgl. der korrekten Dosierung bei Patienten mit und ohne begleitende Plättchenaggregationshemmung, bei Kardioversion und perioperativ praxisnah diskutiert. Des Weiteren finden Sie eine konzi-

se Zusammenfassung relevanter Wechselwirkungen.

Schlüsselworte: Nicht-Vitamin-K-Antagonisten Orale Antikoagulanzen, orale Antikoagulation, Vorhofflimmern, venöse Thromboembolie

Abstract: Chance and challenge in oral anticoagulation. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban have been shown to be simple to use, and are at least non-inferi-

or compared to vitamin K antagonists in terms of efficacy and safety. In the present article we summarize clinical aspects regarding the correct dosing of NOACs with and without concomitant use of antiplatelet agents, in the setting of cardioversion, and perioperatively. Also, relevant interactions are presented in a concise fashion. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (1): 20–4.**

Key words: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, oral anticoagulation, atrial fibrillation, venous thromboembolism

■ Einleitung

In Österreich sind gegenwärtig 4 Vertreter der Nicht-Vitamin-K-Antagonisten oralen Antikoagulanzen (NOAKs; in alphabetischer Reihenfolge: Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban; auch als direkte orale Antikoagulantien bezeichnet) verfügbar. Die Substanzen werden hauptsächlich zur Schlaganfallprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF) und in der Prophylaxe und Therapie von venösen Thromboembolien (VTE) eingesetzt [1–4]. Eine geringe, aber auf Basis rezenter Studien zunehmende Bedeutung gewinnt der Einsatz nach akuten Koronarsyndromen und bei Patienten mit stabiler atherosklerotischer Gefäßerkrankung, jeweils begleitend mit einer Plättchenaggregationshemmung [5, 6]. Nachfolgend werden einige Möglichkeiten und Herausforderungen in der Anwendung dieser Substanzen praxisnah beleuchtet.

■ Möglichkeiten

Eine Frage der Dosierung

Gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) bieten NOAKs Vorteile im Bereich der Anwendung, jedoch auch hinsichtlich Effektivität und Sicherheit [7, 8]. Um dieses Potenzial auszuschöpfen, ist die korrekte Dosierung der NOAKs essenziell, um eine effektive und sichere Therapie zu gewährleisten. Wie in der ENGAGE-AF-Studie gezeigt werden konnte, war die vordefinierte Strategie zur Dosisreduktion von Edoxaban 60 mg auf 30 mg mit einer vergleichbaren Rate von Schlaganfällen oder systemischen Embolien und einer signifikanten Reduktion schwerer Blutungen gegenüber einem VKA assoziiert [9, 10]. Auch Dabigatran 110 mg und Apixaban reduzierten schwere Blutungsereignisse gegenüber einem VKA signifikant, wobei in der ARISTOTLE-Studie nur 428 Patienten (4,7 %) die reduzierte Dosis von Apixaban 2,5 mg erhielten (Sub-Analyse

nicht verfügbar) [11, 12]. Unter Rivaroxaban 15 mg und 20 mg vs. einem VKA war die Inzidenz von ischämischen Ereignissen und schweren Blutungen vergleichbar [13].

„Real World“-Daten großer Versicherungsträger zeigen, dass NOAKs bei einem beträchtlichen Anteil von Patienten in der falschen Dosis angewendet werden [14, 15]. Paradoxerweise waren bis zu 25 % der Patienten mit besonders hohem ischämischen Risiko ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} \geq 4$) unterdosiert, also jene Patienten mit dem größten klinischen Nettonutzen einer adäquaten oralen Antikoagulation [15–18]. Andererseits erhielten etwa 40–50 % der Patienten mit einer Indikation zur Dosisreduktion die jeweils höhere Dosis des NOAK, was mit einer Verdopplung des Blutungsrisikos und ohne Vorteil hinsichtlich der Schlaganfallprophylaxe einherging [15].

In Tabelle 1 sind die gegenwärtig empfohlenen Kriterien zur Dosisreduktion je nach Indikationsstellung zusammengefasst.

NOAK und Plättchenaggregationshemmer bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Bei Patienten mit Indikation zur OAK und akutem Koronarsyndrom oder elektiver Stent-Implantation sollte die antithrombotische Kombinationstherapie anhand des individuellen ischämischen und Blutungsrisiko an spezialisierten Zentren ausgestaltet werden. Für die allgemeine klinische Praxis ist Folgendes zu beachten [19, 20]:

- Die neuen ESC-Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung (2018) empfehlen, bei Kombination mit Plättchenaggregationshemmern die jeweils niedrigste zur Schlaganfallprävention zugelassene Dosis des NOAK einzusetzen [19, 20]. In der Praxis bedeutet dies, dass die für Apixaban und Edoxaban jeweiligen Dosisreduktionskriterien der Substanzen zu beachten sind, unabhängig von der begleitenden Plättchenaggregationshemmung (Tab. 1) [1, 4]. Dies gilt ebenso für Rivaroxaban, jedoch kann auf Basis der PIONEER-AF-PCI-Studie eine Dosisreduktion auf 15 mg 1× täglich erwogen werden (Empfehlungsgrad IIB B) [2, 21]. Aufgrund der vergleichbaren Inzidenz von kardialen Ereignissen (Myokardinfarkt, Stent-Thrombose) gegenüber einem VKA sollte Dabigatran 2 × 150 mg anstatt 2 × 110 mg erwogen werden (Empfehlungsgrad IIB B) [20].

*Nachdruck aus J Kardiologie 2018; 25 (3–4): 65–9.

Eingelangt am 02. Februar 2018, angenommen 12. März 2018.

Aus der 3. Medizinischen Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital und Karl-Landsteiner-Institut für Kardiometabolik, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Miklos Rohla, 3. Medizinische Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: miklos.rohla@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Dosierungsstrategien der NOAKs je nach Behandlungsindikation. Mod. nach [1–4, 22, 30].

Behandlungsdauer	Schlaganfallprophylaxe bei nv-VHF	Behandlung tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien, sowie Sekundärprophylaxe von venösen Thromboembolien			Dosisreduktionskriterien
	Lebenslang	Initial	Therapiephase (≥ 3 Monate)	Sekundärprophylaxe	
Apixaban (Eliquis®)	2× 5 mg	2× 10 mg für 7 Tage	2× 5 mg	2× 2,5 mg nach 6 Monaten	Schlaganfallprävention bei nv-VHF 2× 2,5 mg immer wenn eGFR 15–29 ml/min oder bei 2 der folgenden Kriterien – Alter ≥ 80 Jahre – Körpergewicht ≤ 60 kg – Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl Therapie und Prophylaxe von VTE keine Dosisreduktionskriterien
Dabigatran (Pradaxa®)	2× 150 mg	Heparine ≥ 5 Tage	2× 150 mg	2× 150 mg	Beide Indikationen 2× 110 mg bei – Alter ≥ 80 Jahre – Begleittherapie mit Verapamil bei erhöhtem Blutungsrisiko auch wenn – eGFR 30–50 ml/min – Alter 75–80 Jahre – Patienten mit Gastritis, Ösophagitis, gastroösophagealem Reflux
Edoxaban (Lixiana®)	1× 60 mg	Heparine ≥ 5 Tage	1× 60 mg	1× 60 mg	Beide Indikationen 1× 30 mg bei – eGFR 15–50 ml/min – Gewicht ≤ 60 kg – Begleittherapie mit Dronedaron, Erythromycin, Ciclosporin, Ketokonazol
Rivaroxaban (Xarelto®)	1× 20 mg	2× 15 mg für 21 Tage	1× 20 mg*	1× 20 mg* oder 1× 10 mg [§] nach 6 Monaten	Schlaganfallprävention bei nv-VHF 1× 15 mg bei eGFR 15–49 ml/min Therapie und Prophylaxe von VTE *Reduktion von 1× 20 mg auf 1× 15 mg bei eGFR 15–49 ml/min und erhöhtem Blutungsrisiko [§] je nach Rezidivrisiko

- Maximal ein Jahr nach akutem Koronarsyndrom oder elektiver Stent-Implantation ist eine Monotherapie mit einem oralen Antikoagulans empfohlen. Das Blutungsrisiko kann durch die Beendigung der begleitenden Plättchenaggregationshemmung in etwa halbiert werden [19, 22].
- Die neuen P2Y₁₂-Hemmer Prasugrel und Ticagrelor sollten nicht gemeinsam mit oralen Antikoagulanzen eingesetzt werden [19, 22, 23].

Perioperative Anwendung von NOAKs

Mit NOAKs ist im perioperativen Setting kein „Bridging“, d. h. eine überbrückende Therapie mit Heparinen indiziert. Eine prospektive Registerstudie untersuchte Patienten, welche für einen chirurgischen Eingriff vorgesehen waren und unter Antikoagulation mit einem NOAK standen. Der perioperative Einsatz von Heparinen war nicht mit einer Reduktion von ischämischen Ereignissen jedoch mit einer 5-fachen Zunahme von schweren Blutungen assoziiert [24, 25].

Der Zeitpunkt der Therapieunterbrechung ist von

- der jeweiligen Substanz,
- der Nierenfunktion und
- der Invasivität des Eingriffs

abhängig zu machen. Die von einer Expertengruppe empfohlenen Strategien zur Therapieunterbrechung sind in Abbildung 1 und 2, das zu erwartende Blutungsrisiko häufiger Eingriffe in Tabelle 2 dargestellt [22].

Tabelle 2: Zu erwartendes Blutungsrisiko bei elektiven Eingriffen. Mod. nach [22, 25].

Interventionen, welche nicht zwangsläufig eine Unterbrechung der Therapie erfordern [§]	Endoskopie ohne Abtragung/Biopsie Oberflächliche chirurgische/dermatologische Eingriffe (Abszessinzipion, Exzision) Zahnärztliche Eingriffe Extraktion von 1–3 Zähnen Parodontale Eingriffe Abszessinzipion Einsatz von Zahn-Implantaten Ophthalmologische Eingriffe Eingriff für Katarakt oder Glaukom
Eingriffe mit geringem Blutungsrisiko	Endoskopie mit Abtragung/Biopsie Prostata oder Blasenbiopsie Elektrophysiologische Untersuchungen oder Ablationen ohne transseptale Punktion Nicht-koronare Angiographien Schrittmacher oder Defibrillator-Implantation
Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko	Thorax- oder Abdominalchirurgie Größere orthopädische Eingriffe Transurethrale Resektion der Prostata Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie Leber- oder Nierenbiopsie Spinale oder epidurale Anästhesie Ablation mit transseptaler Punktion*

[§]Der Eingriff sollte im Talspiegel erfolgen, Einnahme 6 Stunden nach Eingriff

*komplexe linksseitige Ablationen mit hohem ischämischen Risiko (Pulmonalvenenisolation, komplexe Ablation ventrikulärer Tachykardien) erfordern unter Umständen eine Weiterführung der Antikoagulation.

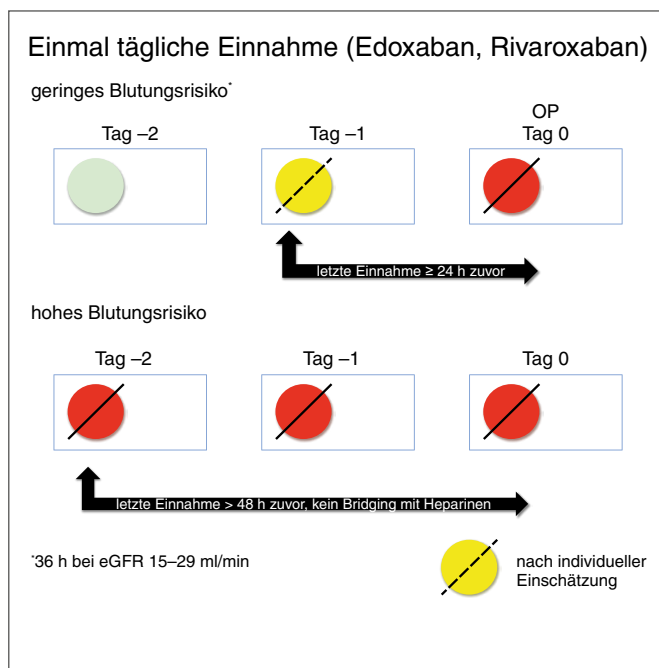


Abbildung 1: Perioperative Strategie zur Therapieunterbrechung bei NOAKs mit 1x tägl. Einnahme. Mod. nach [22]. © M. Rohla.

NOAKs bei Kardioversion

Gegenwärtig sind 3 prospektive randomisierte Studien verfügbar, welche die Effektivität und Sicherheit von NOAKs bei Kardioversion untersuchten [26–28]. Es sei erwähnt, dass es sich im Vergleich zu den Phase-III-Studien um moderate Fallzahlen handelt (1500–2199 Patienten pro Studie).

In der EMANATE- (Apixaban), ENSURE-AF- (Edoxaban) und X-Vert- (Rivaroxaban) Studie erhielten OAK-naïve Patienten die jeweilige Substanz zumindest 2 Stunden (Apixaban, Edoxaban) bzw. 4 Stunden (Rivaroxaban) vor Kardioversion [26, 27, 29]. In der Kontrollgruppe wurde eine standardmäßige Therapie mit Heparinen überlappend mit VKA eingesetzt. In allen 3 Studien traten klinisch relevante oder schwere Blutungsereignisse in vergleichbarer Häufigkeit zwischen einem VKA und dem jeweiligen NOAK auf [26–28]. Die Inzidenz von ischämischen Ereignissen (Insult, systemische Embolie, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod) war mit 0,5–1 % gering und zwischen dem VKA vs. Edoxaban und Rivaroxaban vergleichbar [26, 27]. In der EMANATE-Studie trat im Apixaban-Studienarm kein Insult auf, weswegen ein formal signifikantes Ergebnis zugunsten des NOAK verzeichnet werden konnte (0 vs. 6 Ereignisse, $p = 0,015$) [28].

Leitlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) zum Management von Patienten mit VHF empfehlen, die Antikoagulation unabhängig vom Insultrisiko und Art der Kardioversion (pharmakologisch oder elektrisch) für 4 Wochen fortzusetzen. Eine lebenslange orale Antikoagulation sollte entsprechend des CHA₂DS₂-VASc-Score etabliert werden [23, 25].

■ Herausforderungen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Alle NOAKs werden zu einem gewissen Grad nierenfunktionsabhängig ausgeschieden. So ist bei allen NOAKs eine tempo-

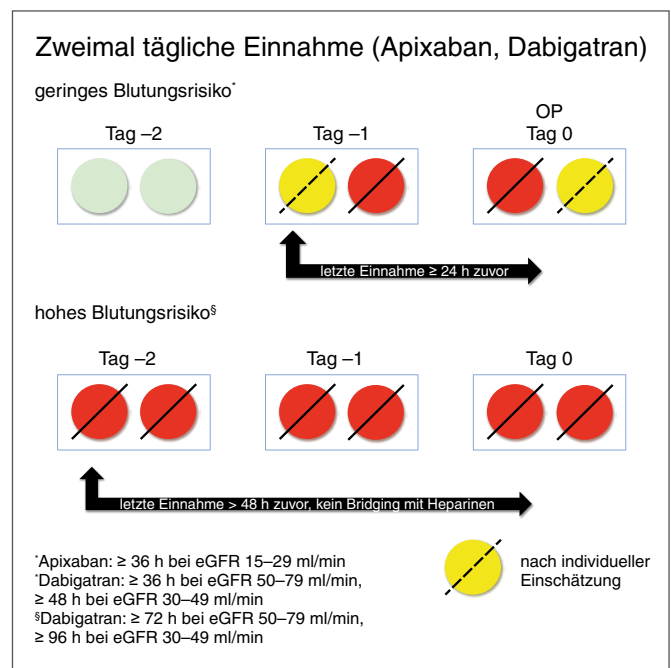


Abbildung 2: Perioperative Strategie zur Therapieunterbrechung bei NOAKs mit 2x tägl. Einnahme. Mod. nach [22]. © M. Rohla.

räre oder dauerhafte Einschränkung der Nierenfunktion mit einer potenziellen Indikation zur Dosisreduktion verknüpft (Tab. 1) [1–4].

Dabigatran wird zu 80 % renal eliminiert und ist mangels klinischer Daten bei einer eGFR < 30 ml/min kontraindiziert [3, 22].

Die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban sind bis zu einer eGFR von 15 ml/min zugelassen, jedoch ohne Evidenz aus klinischen Endpunktstudien [1, 2, 4]. Experten empfehlen bei einer eGFR < 30 ml/min bevorzugt Apixaban oder Edoxaban einzusetzen, da bei diesen Substanzen die Dosis halbiert wird (von 5 auf 2,5 mg bzw. von 60 auf 30 mg), während die relative Dosisreduktion bei Rivaroxaban geringer ausfällt [22].

Klinisch relevante Wechselwirkungen der NOAKs

Relevante Wechselwirkungen entstehen vorwiegend über 2 Mechanismen: Alle NOAKs werden aus dem intestinalen Epithel über das P-Glykoprotein (P-Gp) in das Darmlumen sezerniert. Folglich führt eine Begleittherapie mit Hemmern des P-Gp zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration der NOAKs [22].

Andererseits besteht bei den Faktor-Xa-Hemmern Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban eine Cytochrom-P450-abhängige Metabolisierung in der Leber [2, 4, 22]. Bei Edoxaban ist diese gering ausgeprägt (CYP3A4/5 < 10 %), Dabigatran wird nicht über das Cytochrom-P450-System metabolisiert [1, 3, 22]. Plättchenaggregationshemmer, nicht-steroidale Antirheumatika und systemische Steroide erhöhen über verschiedene Mechanismen das Blutungsrisiko und sollten nach Möglichkeit nicht, oder so kurz wie möglich mit oralen Antikoagulantien verabreicht werden [22, 23].

In Tabelle 3 sind die für den klinischen Einsatz relevanten Nahrungs- und Arzneimittelinteraktionen zusammengefasst.

Tabelle 3: Klinische relevante Wechselwirkungen der NOAKs. Mod. nach [1–4, 22].

	Mechanismus	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Nahrungsmittel-interaktionen, Verabreichung über Magensonde		Nahrungsmittel-unabhängig, kann über Magensonde verabreicht werden	Nahrungsmittel-unabhängig, Kapsel sollte nicht geöffnet werden, somit keine Anwendung über Magensonde	Nahrungsmittel-unabhängig, Information für zerstoßene Form nicht verfügbar	Sollte mit Nahrung eingenommen werden. Kann über Magensonde verabreicht werden
Azol-Antimykotika wie z. B. Ketoconazol, Itriconazol, Voriconazol, Posaconazol	CYP- bzw. P-Gp-Inhibition	nicht empfohlen (zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nv-VHF: Anwendung mit Vorsicht)	nicht empfohlen, systemische Anwendung von Ketoconazol und Itriconazol kontraindiziert	Dosisreduktion auf 1× 30 mg bei Begleittherapie mit Ketoconazol	nicht empfohlen
Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin)	P-Gp-Interaktion, CYP-Inhibition		Begleittherapie mit Clarithromycin: engmaschige klinische Kontrolle, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion	Dosisreduktion auf 1× 30 mg bei Begleittherapie Erythromycin	Interaktion als klinisch nicht relevant eingestuft
HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir)	CYP-Inhibition, P-Gp-Induktion	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht untersucht/nicht empfohlen	nicht empfohlen
Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut	CYP- und P-Gp-Induktion	nicht empfohlen	nicht empfohlen	Anwendung mit Vorsicht	nicht empfohlen
Verapamil	P-Gp-Interaktion		Dosisreduktion auf 2× 110 mg		
Amiodaron	P-Gp-Interaktion	Als klinisch nicht relevant eingestuft	Als klinisch nicht relevant eingestuft	Als klinisch nicht relevant eingestuft	Als klinisch nicht relevant eingestuft.
Dronedaron	CYP- bzw. P-Gp-Inhibition		kontraindiziert	Dosisreduktion auf 1× 30 mg	
Tacrolimus, Ciclosporin	P-Gp-Interaktion		Ciclosporin kontraindiziert, Tacrolimus nicht empfohlen	Dosisreduktion auf 1× 30 mg bei Begleittherapie mit Ciclosporin	

■ Interessenkonflikt

Der Autor erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Daiichi Sankyo sowie Vortragshonorare von Takeda Pharma und Biotronik.

Dieser Artikel wurde als DFP-Beitrag im Journal für Kardiologie 2018, Nr. 3–4 publiziert: <http://www.kup.at/kup/pdf/14168.pdf>

Literatur:

- Fachinformation Lixiana® 60 mg (Stand: Juli 2017).
- Fachinformation Xarelto® (Stand: August 2018).
- Fachinformation Pradaxa® 150 mg Hartkapseln (Stand: September 2017).
- Fachinformation Eliquis® 5 mg (Stand: März 2016).
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
- van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968–75.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385: 2288–95.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–94.
- Steinberg BA, Holmes DN, Piccini JP, Ansell J, Chang P, et al. Early adoption of dabigatran and its dosing in US patients with atrial fibrillation: results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000535.
- Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2779–90.
- Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoj O, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemostasis* 2011; 106: 739–49.
- Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemostasis* 2012; 107: 584–9.
- Friborg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; 125: 2298–307.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–60.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.

21. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New Engl J Med* 2016; 22; 375: 2423–34.
22. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018; 20: 1231–42.
23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
24. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebert F, Kohler C, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 1888–96.
25. Weiss TW, Rohla M, Dieplinger B, Domanovits H, Fries D, et al. Practical considerations on the use of edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism: an interdisciplinary position paper. *J Kardiologie* 2018; 25: 16–24.
26. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016; 388: 1995–2003.
27. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346–55.
28. Ezekowitz MD, Pollack CV, Jr., Halperin JL, England RD, Van Pelt Nguyen S, Spahr J, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 2959–71.
29. Ezekowitz MD, Pollack CV, Sanders P, Halperin JL, Spahr J, et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J* 2016; 179: 59–68.
30. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.

Fachkurzinformation zur Titelflappe

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

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

Hirnbildgebung im forensischen Kontext – Möglichkeiten und Grenzen

A. Komorowski, A. Kautzky, T. Vanicek, R. Lanzenberger, S. Kasper

Kurzfassung: In den Neurowissenschaften hat in den vergangenen Jahren die Anzahl von bildgebenden Studien stark zugenommen, sodass der Einsatz der Neurobildgebung mittlerweile auch im Bereich des Zivil- oder Strafrechts diskutiert wird. Anwendungsgebiete bestehen unter anderem im Rahmen forensischer Begutachtungen oder Therapieevaluationsen, im wissenschaftlichen Kontext oder auch bei der Lügendetektion.

Unter den modernen Verfahren stellt die Magnetresonanztomographie (MRT), bei vernachlässigbaren Nebenwirkungen, die vielversprechendste Methode dar. Es bieten sich zahlreiche Untersuchungsmöglichkeiten, beispielsweise strukturelle oder funktionelle Aufnahmen des Gehirns, welche auch die Täuschungserkennung durch funktionelle MRT einschließen. Im Gegensatz zu der erheblichen Wissenszunahme in den Neurowissenschaften konnte sich die Bildgebung im forensischen Kontext bisher nicht etablieren – vor allem weil der Nachweis neurobiologischer Marker nicht zwangsläufig delinquentes Verhalten bedingt bzw. deren Fehlen Straffälligkeit ausschließt. Ebenfalls wurden bisher noch keine international akzeptierten juristischen oder medizinischen Richtlinien bzw. Qualitätsstandards zur Durchführung von Messungen definiert.

Grundlagen der Neurobildgebung sowie relevante Limitationen der Anwendungsbereiche werden folgend beschrieben und diskutiert. Neben der Notwendigkeit der Validierung und Replikation bisheriger Studien ist letztendlich die adäquate Übertragung neurowissenschaftlicher Forschungsergebnisse in juristisch-normative Klassifikationen entscheidend, um bildgebende Verfahren im forensischen Kontext anwenden zu können.

Schlüsselwörter: Forensische Psychiatrie, Neurobildgebung, Lügendetektor, Psychopathie, Aggression

Abstract: Neuroimaging in the forensic context – possibilities and limitations. In recent years, an increasing number of neuroimaging studies has resulted in a wide range of methodologies probably allowing to decode the human brain and to translate imaging results into legal contexts. Suggested applications include diagnostic procedures and evaluation of therapy for psychiatric disorders, gain of scientific knowledge or detection of deception.

Among numerous neuroimaging methods, magnetic resonance imaging (MRI) seems to

be the most promising technique, given its insignificant side effects. Using MRI, both structural as well as functional measurements can be conducted. In particular, functional MRI techniques for lie detection have been investigated and developed within the last years. Despite substantial neuroscientific advances, neuroimaging methods have not been established during legal proceedings. Most notably, imaging results are not reflective of human behavior in real life situations or determining offending behaviour. Furthermore, internationally accepted medical or legal guidelines for implementation of current methods or standards of quality have not been defined yet.

In this article neurobiological basics as well as recent studies are presented and possible applications and limitations within the legal context are discussed. In general, validation and replication of existing results as well as an adequate translation between neurobiological results and the legal system is crucial for the application of neuroimaging in the forensic field. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (1): 25–33.**

Keywords: forensic psychiatry, neuroimaging, deception, psychopathy, aggression

■ Stand der Neurowissenschaften im forensischen Kontext

Mit der Erkenntniszunahme im Bereich der klinischen Neurowissenschaften, zu großen Teilen gefördert durch die neuronale Bildgebung, hat in den letzten Jahren auch das Interesse am Einsatz bildgebender Befunde im Rahmen von komplexen rechtlichen Fragestellungen zugenommen [1–4]. Dabei wurden bereits seit Beginn des neuen Jahrtausends, hauptsächlich in den USA, neurowissenschaftliche Befunde sowohl zur Unterstützung einer Anklage als auch zur Verteidigung vor dem Gericht zugelassen [5, 6]. Während die wissenschaftlichen Erkenntnisse der Neurobildgebung im Hinblick auf Ursachen oder Therapiemöglichkeiten von psychischen Erkrankungen unbestritten sind, erscheinen mögliche Anwendungsgebiete im forensischen Kontext jedoch sowohl im deutschsprachigen, als auch im internationalen Raum noch unzureichend definiert. Hindernisse ergeben sich v.a. durch Unterschiede im Verständnis und Sprachgebrauch psychischer Erkrankungen zwischen den Natur- und Rechtswissenschaften, dimensionalen Erkenntnissen einerseits und normativen Zuordnungen

andererseits [3, 7]. Im Zivil- oder Strafrecht eindeutige Grenzwerte für pathologische Zustände zu beschreiben, erscheint aus neurowissenschaftlicher Sicht schwierig, da Studienergebnisse größtenteils auf empirischen Untersuchungen von Gruppen basieren, eine gewisse Unschärfe aufweisen und daher Schlussfolgerungen auf Einzelpersonen nur eingeschränkt zulassen.

Im Gegensatz zu Aussagen von gerichtlichen Sachverständigen oder angeklagten Personen wecken neurobiologische Verfahren, von der Magnetresonanztomographie (MRT) über die Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und die Positronenemissions-Tomographie (PET) bis hin zur Elektroenzephalographie (EEG), als vermeintliche Quellen objektiver Befunde, die Hoffnung auf eine verständliche Darstellung komplexer psychischer Zustandsbilder. Unter den derzeit gängigen Verfahren stellt die MRT bei fehlender Strahlenbelastung und breiter Anwendungsmöglichkeit die vielversprechendste Methode dar. Sowohl strukturelle als auch funktionelle Aufnahmen, die Rückschlüsse auf Morphologie, neuronale Aktivierungen sowie neuronale Netzwerke zulassen, können aufgezeichnet werden. Aufgrund eines steigenden Interesses an prädiktiven Verfahren in den vergangenen Jahren wurde auch der Lügendetektion mithilfe der funktionellen MRT (fMRT) großes Potential zugeschrieben. Dagegen gehen sowohl PET- als auch SPECT-Untersuchungen mit einer Strahlenbelastung und einem hohen Kostenfaktor einher, während beim klassischen EEG die räumliche Auflösung und mangelnde topologische Zuordnung limitierende Faktoren darstellen.

Eingelangt am: 17.04.2018, angenommen nach Überarbeitung am: 18.07.2018, Pre-Publishing Online am 12.12.2018

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: o. Univ.-Prof. Dr. Siegfried Kasper, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: gen-psychiatry@meduniwien.ac.at

Im Gegensatz zum großen Enthusiasmus der Anfangsjahre wird der Einsatz der Neurobildgebung im forensischen Rahmen mittlerweile kritisch hinterfragt, da sich eine relevante Überlegenheit hinsichtlich Treffsicherheit im Vergleich zu anderen Methoden nicht zwangsläufig ergibt. Unbestritten zeigen die modernen Verfahren ein großes Potential auf, jedoch bestehen wesentliche Einschränkungen bei der Anwendung unter Realbedingungen und die statistische und technische Komplexität kann naturwissenschaftliche oder medizinische Laien bisweilen überfordern [8, 9]. Zentral erscheint daher die adäquate Translation zwischen biologischen Befunden und Anforderungen des Rechtswesens, um letztendlich die Rolle und den Gültigkeitsbereich zu definieren.

In den folgenden Kapiteln soll vor diesem Hintergrund zunächst ein kurzer Überblick über die forensische Relevanz (neuro-) biologischer Befunde sowie die Stufen der Hirnentwicklung gegeben werden, um schließlich sowohl die Möglichkeiten, z. B. im Rahmen der Gewaltprädiktion oder Lügendetektion, als auch die Limitationen der Neurobildgebung zu verdeutlichen.

■ Beitrag biologischer Faktoren und potentieller Determinanten zur Delinquenz

Während der Umgang mit straffälligen Personen einerseits ein relevantes gesellschaftliches Problem darstellt, verdeutlicht andererseits die hohe Prävalenz von psychischen Erkrankungen in Justizanstalten, z. B. das etwa 10 x häufigere Vorkommen der antisozialen Persönlichkeitsstörung, die Notwendigkeit der Forschungstätigkeit in diesem Bereich, insbesondere zur Entwicklung präventiver Therapieansätze [10]. Forschungsfragen ergeben sich dadurch, dass beispielsweise gewalttätige Verhaltensweisen nicht ausschließlich von Populationen mit dissozialen Persönlichkeitsmerkmalen gezeigt werden, sondern im longitudinalen Verlauf auch im Rahmen von anderen Erkrankungen, wie einer Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oder demenziellen Prozessen, gehäuft auftreten. Es wurden zwar mehrfach mögliche biologische Ursachen von deviantem Verhalten beschrieben, in individuellen Fällen zeigt sich aber, dass hirnmorphologische Veränderungen nicht zwingend eine Einschränkung der Einsichts- bzw. Urteilsfähigkeit oder gar Delinquenz bedingen [11]. Potentielle Determinanten im Rahmen von Straffälligkeit, wie z. B. bei Gewaltanwendung, sollen folgend erläutert werden, wenngleich sich die meisten durchgeführten Untersuchungen nur auf Korrelations- und Querschnittstudien bei männlichen Probanden beschränken. Auf die limitierte Aussagekraft der Studien, v.a. durch den überwiegenden Anteil von Männern im Strafvollzug bedingt, wird hingewiesen. Auch wurden Begrifflichkeiten häufig nicht klar definiert, sodass z. B. keine Unterscheidung zwischen delinquentem oder gewalttätigem Verhalten erfolgte.

Im Hinblick auf den Einfluss von Nervenüberträgerstoffen wie den modulatorischen Neurotransmittern Dopamin, Serotonin und Norepinephrin sind die Forschungsergebnisse teilweise divergierend, mehrfach wurden jedoch genetische Faktoren sowie die Rolle des präfrontalen Kortex (PFC) im Zusammenhang mit verminderten Serotoninspiegeln und einem Ansprechen auf Dopamin-Antagonisten bei aggressivem Verhalten hervorgehoben [12, 13]. Der Einfluss des serotonergen Systems

wurde in Studien mit über 100 Probandinnen und Probanden untersucht, in denen funktionelle Genvarianten des Enzyms Monoaminoxidase-A (MAO-A) sowie des Serotonintransporters mit gewalttätigem Verhalten assoziiert waren, insbesondere bei Vorhandensein von widrigen sozialen Bedingungen [14–16]. Dabei konnten veränderte Konzentrationen der MAO-A bei bestimmten Genvarianten mit der PET nachgewiesen werden. Ebenfalls zeigte sich, dass Probanden mit dem für Gewaltanwendung assoziierten Risikoallel der MAO-A eine Hyperreagibilität des Mandelkerns (Amygdala) sowie eine verminderte Aktivität in präfrontalen Hirnregionen aufwiesen und dass die Aktivität des Enzyms einen negativen Zusammenhang mit einer Aggressionskala zeigte [17, 18].

Genetische Untersuchungen beschrieben zwar vorrangig die Rolle von MAO-A, in einer Meta-Analyse zum Einfluss von Kandidatengenen, allerdings mit vergleichsweise kleinen Stichproben, konnte dagegen kein einzelner signifikanter genetischer Marker gefunden werden, welcher mit aggressivem oder gewalttätigem Verhalten assoziiert war [19]. Es wird daher von einem Kontinuum ausgegangen, in welchem einzelne Genvarianten jeweils nur geringe Effekte, zumeist < 1 %, zeigen und es erst in Verbindung mit (sozialen) Umweltfaktoren zu einem signifikanten Einfluss auf der Handlungsebene kommt [20–22]. In der Vergangenheit erfolgten im Rahmen von Strafverfahren zwar bereits mehrfach Genuntersuchungen hinsichtlich Polymorphismen von MAO-A, insgesamt erscheinen die Mechanismen der Gen-Umweltinteraktion im breiten Kontext derzeit aber noch unzureichend untersucht, um Genotypisierungen bei forensischen Fragestellungen empfehlen zu können [23].

Neben genetischen Faktoren wurden ebenfalls prä- sowie perinatale Einflüsse auf eine spätere Delinquenz beschrieben, beispielsweise ein Zusammenhang zwischen Geburtskomplikationen und späterem externalisierendem Verhalten bei Kindern [24, 25]. Auch ein mütterlicher Substanzkonsum während der Schwangerschaft und die Ernährung im Kindesalter sowie der Kortisol- oder Testosteronlevel bzw. Belastungen durch Schadstoffe wie Alkohol, Nikotin oder Blei korrelierten in Studien mit antisozialem Verhalten in der Adoleszenz [26–30]. Replikationen dieser Befunde waren jedoch entweder inkonsistent oder es zeigte sich vorrangig das familiäre Umfeld relevant und weniger die Noxen selbst, wie z. B. im Fall von Nikotinbelastung [31, 32]. Physiologische Marker, die bei Probanden mit antisozialem Verhalten assoziiert wurden, wie Herzfrequenzmessungen in Ruhe und Veränderungen von EEG oder Hautleitfähigkeit [33] implizieren verminderte autonome Reaktionen auf angstauss lösende Reize, welche durch Hirnstrukturen wie die Amygdala, die Inselrinde oder auch den anterioren cingulären Kortex (ACC) reguliert werden [34]. Insgesamt lassen die bisherigen Studienergebnisse lediglich auf eine medierende Funktion von Entwicklungsfaktoren mit geringen Effektstärken und weitestgehend unspezifischen physiologischen Markern schließen [3, 35].

■ Relevante Aspekte der Hirnentwicklung und -topographie

Bereits seit Jahrzehnten wird nach spezifischen Hirnregionen oder -aktivierungen gesucht, die aggressives oder gewalttätiges Verhalten beeinflussen. Im Falle einer Zuordnung psychopa-

thologischer Symptome zu bildgebenden Befunden erscheinen dabei zunächst Kenntnisse über die Hirnentwicklung und -topographie von besonderer Relevanz. Das einzigartige Vermögen des Menschen, sich fortwährend auf neue Situationen anzupassen, wird vom zentralen Nervensystem gewährleistet, welches sich zwar während der gesamten Lebensspanne in einem Prozess der Reorganisation befindet, aber gerade in den ersten zwei bis drei Lebensdekaden grundlegende Veränderungen der grauen und weißen Substanz zeigt [36].

Aus Längsschnittstudien, welche mehr als hundert Probanden inkludieren, geht hervor, dass während des Erwachsenwerdens deutliche strukturelle sowie funktionelle Anpassungen bis weit in das dritte Lebensjahrzehnt messbar sind [37, 38]. Während der Fetalzeit kommt es zu einer Hyperplasie von Neuronen in kortikalen und subkortikalen Hirnregionen sowie zu einer Zunahme von Synapsen, wobei das Maximum an grauer Substanz in den ersten Jahren nach der Geburt erreicht wird. Im weiteren Verlauf der Kindheit und Adoleszenz nimmt die graue Substanz schließlich ab und die weiße Substanz, als Träger der Leitungsbahnen, stetig zu [39, 40]. Nervenzellen und Synapsen, die nicht maßgeblich zur Hirnleistung beitragen, werden im Rahmen des „Prunings“ (Beschnitt) abgebaut, während aktivere Neurone erhalten bleiben [41].

Bemerkenswert ist, dass diese Umbauprozesse in verschiedenen Hirnarealen, entsprechend ihrer Funktion, in einem unterschiedlichen zeitlichen und räumlichen Muster voranschreiten [42]. So kommt es im visuellen, akustischen und im sensomotorischen Kortex, welcher für die Prozessierung haptischer Wahrnehmungen verantwortlich ist, bereits sehr früh zur maximalen Synapsen- und Neuronendichte. Höhere Assoziationsareale wie beispielsweise der PFC erreichen dagegen erst zu einem späteren Zeitpunkt ihr Maximum an grauer Substanz.

Die Zeit der Adoleszenz, in welcher sich der Mensch am Höhepunkt seiner körperlichen Belastbarkeit befindet, aber sein moralisches und ethisches Verständnis noch nicht vollständig entwickelt ist, stellt in diesem Zusammenhang eine besonders vulnerable Lebensspanne dar. Neben essentiellen Aufgaben wie der Entwicklung einer eigenen Identität sowie dem Vermögen, intime Beziehungen einzugehen und sozial adäquat interagieren zu können, erfolgen gleichzeitig grundlegende neurobiologische Prozesse, u.a. die relativ späte Reifung der Assoziationsareale [43]. Das Verhalten während der Adoleszenz ist dabei durch impulsive und riskante Handlungen charakterisiert, welche vorrangig durch den PFC und dessen reziproke Verbindungen zu kortikalen und subkortikalen Hirnregionen reguliert werden [4, 44]. Dies spiegelt sich in einer erhöhten Mortalität aufgrund von Unfällen, aber auch vermehrter Gewalttätigkeit sowie dem Konsum von Alkohol und illegalen Substanzen wider und unterstreicht die forensische Relevanz der neurobiologischen Hirnentwicklung in der Adoleszenz [45]. Diesbezügliche Daten stammen u.a. aus longitudinalen Untersuchungen aus Deutschland, wo über 3000 Kinder und Jugendliche über mehrere Jahre hinweg zu straffälligem Verhalten befragt wurden [46]. Beobachtet wurde dabei eine Zunahme der Delinquenz gegen Ende des Kindesalters, wobei bis zu 25 % aller befragten 14-jährigen Jungen angaben, Gewaltdelikte begangen zu haben, und eine anschlie-

ßende Abnahme der Delinquenz im Jugendalter auf ca. 10 % der befragten nunmehr 18-Jährigen.

Eine mechanistische Sichtweise, welche den Menschen lediglich zum Vollstrecker neurobiologischer Abläufe erklärt, greift sicherlich zu kurz, dennoch wurden in der Vergangenheit mehrfach Fallbeispiele über Zusammenhänge zwischen sozial inadäquatem Verhalten und strukturellen Schädigungen des Gehirns publiziert, wie im prominenten Fall der Kopfverletzung von Phineas Gage [47]. In der Folge wurde in epidemiologischen Studien mit mehreren tausend Teilnehmern aus Schweden und Finnland über erhöhte Wahrscheinlichkeiten für Straftaten nach traumatischen Hirnverletzungen berichtet [48, 49]. Rezenterer Untersuchungen belegen ein häufigeres Vorliegen von hirnmorphologischen Veränderungen bei Häftlingen und forensisch-psychiatrischen Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [50, 51] bzw. eine Zunahme von delinquenten Handlungen nach Schädel-Hirn-Traumata, insbesondere bei Frontallappenbeteiligung, zuvor bestehender psychischer Erkrankung oder erhöhter Impulsivität [52–54].

Hirntopographisch wurden überwiegend Veränderungen im Frontallappen des Neokortex, insbesondere im Bereich des PFC, mit aggressivem, gewalttätigem oder antisozialem Verhalten assoziiert, wie beispielsweise in einer Studie an Vietnam-Veteranen in den USA, in welcher erhöhte Werte in Aggressionsskalen in Verbindung mit Läsionen des PFC gebracht wurden [55]. Bezüglich aggressiver Handlungen wird im Allgemeinen zwischen reaktiver/impulsiver, durch Angst oder Ärger motivierter und proaktiver/instrumenteller, also vorsätzlicher Aggression unterschieden [56–58]. Nach Bogerts & Möller-Leimkühler werden aufkommende aggressive Impulse subkortikaler Hirnstrukturen durch neokortikale Kontrollmechanismen an die jeweilige Umweltsituation adaptiert [59]. In Untersuchungen zur Täuschung wurde konkreter beschrieben, dass beim Lügen u.a. Regionen wie der ACC, der dorso-laterale PFC (dlPFC), der Thalamus und der Nucleus caudatus im Sinne einer spezifischen neuronalen Aktivierung beteiligt sind [60, 61]. Die Involvierung der genannten Hirnareale konnte dabei unabhängig von gewählten Täuschungsszenarien sowie, nach aktuellen Erkenntnissen, unbeeinflusst von Geschlecht, Händigkeit und Sprache gezeigt werden.

Schließlich wiesen Yang et al. in einer umfassenden Meta-Analyse auf veränderte strukturelle und funktionelle Parameter im Bereich des rechten orbitofrontalen Kortex (OFC), des ACC sowie des linken dlPFC in Populationen mit antisozialem Verhalten hin [62]. Eine besondere Rolle wird dabei dem OFC bei der Emotionsregulation und bei Lernprozessen und dem ACC im Rahmen des Konfliktmanagements sowie beim Fehlerverarbeiten und Vermeidungslernen zugeschrieben [13, 63]. Probanden mit Veränderungen des rechten OFC zeigten im Gegensatz zu linksseitigen Läsionen Schwierigkeiten im Sozialverhalten und bei Entscheidungsprozessen [64], während Läsionen des ACC, vorrangig der rechten Gehirnhälfte, mit verminderter Inhibitionskontrolle und eingeschränkter Emotionsverarbeitung, aber auch enthemmten und aggressiven Verhaltensweisen assoziiert waren [65–69]. Der dlPFC ist assoziiert mit Aufmerksamkeit, kognitiver Flexibilität, schlussfolgerndem Denken sowie Impulskontrolle, weshalb ebenfalls eine Rolle in Rahmen der Verhaltensregulierung angenommen wird [62, 70, 71].

Die Amygdala wurde als weitere Schlüsselstruktur im Kontext von delinquentem, besonders von aggressivem Verhalten beschrieben, jedoch zumeist in Populationen mit hoher „Psychopathy“-Ausprägung (im Sinne des „Psychopathy“-Konzepts nach Robert D. Hare [72], abzugrenzen vom deutschen Begriff der Psychopathie), sodass hierbei vermutlich von einem indirekten Zusammenhang zwischen Gewalt und Hirnfunktion ausgegangen werden muss. Gezeigt wurde beispielsweise eine verminderte Aktivität der Amygdala bei proaktiver, jedoch eine erhöhte bei impulsiver Aggression [73–75]. Im Falle von bilateralen Läsionen wurde außerdem eine Verschlechterung im Erkennen potentieller Gefahrensituationen oder ängstlicher Gesichtsausdrücke beschrieben [76, 77].

Im Bereich der Sexualdelinquenz liegen insgesamt weniger bildgebende Befunde vor, da die Durchführung von Studien durch die Heterogenität der Tätergruppen erschwert wird und bisher überwiegend Fallstudien publiziert wurden, wie z. B. über die Ausbildung pädophiler Präferenzen und Handlungen aufgrund von Hirntumoren des Frontalhirns und dem anschließenden Sistieren der Symptomatik nach erfolgter Operation [78–80]. Schiffer et al. konnten in einer größeren Studie mit über 200 Probanden verminderte Hirnvolumina im Bereich des dorso-medialen PFC und des ACC bei pädophilen Sexualstraftätern nachweisen [81].

Im Kontext vorliegender Studien bleibt der kausale Zusammenhang zwischen bildgebenden Befunden und delinquentem Verhalten jedenfalls fraglich, v.a. da teilweise gegenteilige Effekte bestehen, wie im Bereich der Wirtschaftskriminalität, wo eine Vergrößerung und vermehrte Aktivität des PFC im Vergleich zu Kontrollprobanden beschrieben wurde [82]. Einschränkend muss auch darauf hingewiesen werden, dass ähnliche Veränderungen auch bei chronischem Alkoholkonsum nachgewiesen werden konnten [83]. Um die genannten biologischen Marker unter der Rücksichtnahme von Komorbiditäten zukünftig entsprechend zuordnen zu können, sind weitere symptomorientierte Untersuchungen notwendig.

■ Forensische Anwendungsbereiche der Neurobildgebung

Generell sollten bei schwerwiegenden Entscheidungen wie z. B. der Frage der (weiteren) Unterbringung von Straftätern oder der Anordnung einer Strafe alle verfügbaren Methoden berücksichtigt werden [84, 85]. Etablierte Konzepte der Risikoeinschätzung inkludieren eine Vielzahl von klinischen, biographischen und historischen Variablen, die in unterschiedlicher Form in standardisierte Prognoseinstrumente einfließen. Diese führen zwar zu einer Verbesserung der Prognosen im Vergleich zur klinisch-psychiatrischen Einschätzung, insgesamt ist die Prognosegenauigkeit jedoch weiterhin nicht zufriedenstellend [86]. Als Konsequenz entstanden Erwartungen auf eine Verbesserung von Risikoeinschätzungen unter Einbeziehung bildgebender Verfahren [9, 87], die aufgrund des derzeitigen Wissenstandes (s.u.) allerdings verfrüht erscheinen.

Wegen der Praxisrelevanz für Legalprognosen besteht ein besonderes Interesse für psychologische und bildgebende Erkenntnisse zum spezifisch antisozialen Verhalten im Sinne der „Psychopathy“, welches anhand der „Psychopathy Checklist-

Revised“ (PCL-R) erhoben wird und als wesentlicher statischer Prädiktor für Gewalt gilt [88–90]. Auf klinischer Ebene zeigen Personen mit hohen Werten in der PCL-R u.a. ein übersteigertes Selbstwertgefühl, betrügerisch-manipulatives Verhalten, fehlende Empathie, mangelnde Beziehungsfähigkeit sowie häufige Missachtungen von Weisungen und Auflagen [72, 91]. Insbesondere besteht auch eine Korrelation zwischen der Ausprägung der „Psychopathy“ und dem Risiko gewalttätiger Rückfälle nach Haftentlassung [92].

Von Seiten der Neurobildgebung wurden dabei vorrangig Dysfunktionen in kortikolimbischen und kortikostriatalen Schaltkreisen beschrieben sowie die Relevanz des ventro-medialen PFC und der Mandelkerne hervorgehoben [74, 93–95]. Letztere zeigten bei Individuen mit hohen Werten in der PCL-R verminderte Volumina und eine reduzierte Aktivität. Eine praxisorientierte Anwendung präsentierten Steele et al. in einer rezenten Arbeit, in welcher anhand struktureller MRT-Befunde ein statistisches Modell erstellt wurde, um zwischen Individuen mit niedriger und hoher Ausprägung einer „Psychopathy“ sowie zwischen Inhaftierten und Nichtinhaftierten unterscheiden zu können [96]. In der Studie konnten entsprechend dem Vorhersagemodell, anhand von Veränderungen in 13 Hirnregionen, Probanden mit einer Treffsicherheit von bis zu 82,6 % einer der Gruppen zugeordnet werden.

In den letzten Jahren wurden ebenfalls prospektive Untersuchungen publiziert, in welchen bildgebende Befunde und Delinquenzraten in Beziehung gesetzt wurden. Pardini et al. untersuchten bei gewalttätigen Männern die Vorhersage von späterem gewalttätigem Verhalten sowie die Ausprägung der „Psychopathy“ anhand verminderter Volumina der Amygdala [97]. Aharoni et al. führten zusätzlich zu (statischen) Prognoseinstrumenten fMRT-Untersuchungen durch, um die funktionelle Aktivität im ACC von Gefängnisinsassen während eines Go / NoGo-Paradigmas zu messen [98]. Die Gruppe, die anfangs eine im Vergleich zum Median verminderte ACC-Aktivierung zeigte, hatte 3 Jahre nach Haftentlassung ein 60 %iges Risiko einer erneuten Festnahme, während es bei vermehrter ACC-Aktivierung nur 40 % waren. In diesem Kollektiv konnte bei multimodaler Analyse (durch die Hinzunahme elektrophysiologischer Parameter) sogar noch eine verbesserte Vorhersage erneuter Festnahmen erzielt werden [99, 100].

Möglichkeiten und v.a. Grenzen der Integration bildgebender Befunde in gängige Prognoseverfahren werden durch diese Studien deutlich. Hier können lediglich grobe Risikoeinschätzungen gemacht werden, nicht jedoch für die Praxis notwendige Einzelfallprognosen, für welche die Einbeziehung sämtlicher (auch dynamischer) Risikofaktoren erforderlich ist. Unlängst wurde sogar eine Unterlegenheit der Neurobildgebung gegenüber einfachen persönlichen Daten bei der Diagnose von ADHS berichtet [101, 102].

Als weitere Anwendungsmöglichkeit der Neurobildgebung wurde die Evaluation von medikamentösen oder psychotherapeutischen Therapien sowie Rehabilitationsmaßnahmen genannt [103]. Erfolgreich hat sich bei freiwilligen Probanden z. B. die Echtzeit-fMRT (Real-Time-fMRT, rtfMT) gezeigt, bei welcher, ähnlich dem Neurofeedback, während der Untersuchung eine direkte Rückmeldung des Messsignals erfolgt. In

mehreren Studien konnte so in trainierten Hirnregionen eine veränderte Reaktion auf emotionale Stimuli mit dem Ziel einer Adaptation bestimmter Aktivierungsmuster erreicht werden [104–106]. Eine Anwendung der rtfMRT im forensischen Bereich erscheint zwar prinzipiell durchführbar, in einer kleinen Studie war es jedoch nur bei einem von insgesamt vier Teilnehmern mit hoher „Psychopathy“-Ausprägung möglich, die erwünschte Hochregulierung der anterioren Inselrinde zu erreichen [107]. Aufgrund der kleinen Stichprobe und den bekannten motivationalen Problemen bei der zu untersuchenden Klientel können die bisherigen Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilt werden, sodass in forensischen Populationen die rtfMRT derzeit keine realistische Therapiealternative darstellt [108].

■ Exkurs: Täuschungserkennung und fMRT-basierte Lügendetektion

Die einfachste Form der Täuschung, die Lüge, ist der aktive Versuch einer Person, jemanden von der Wahrheit einer Behauptung zu überzeugen, deren Unwahrheit dieser Person selbst bewusst ist. Einem Täuschenden ist die Wahrheit bekannt, jedoch wird diese durch Lügen, Unterlassen von Informationen oder Übertreibungen verzerrt bzw. unterschlagen. Als mögliche Motivationen zum Lügen gemäß der gängigen interpersonellen Täuschungstheorie („interpersonal deception theory“, IDT) nach Buller and Burgoon gelten das Vermeiden von Strafen oder Gesichts- bzw. Selbstwertverlust, das Aufrechterhalten von zwischenmenschlichen Beziehungen und der Schutz von Ressourcen [109]. Ein etabliertes Testverfahren, welches ursprünglich 1957 für den Polygraphen entwickelt wurde, ist der „Guilty Knowledge“- bzw. „Concealed Information“-Test (CIT). Dieser beruht darauf, dass wesentliche Informationen zu Tathergang, -ort, -zeit oder -umständen nur dem Täter zugänglich sind und daher damit verbundene Fragen nur beim Täter zu einer Lüge führen [110, 111]. Neben dem CIT hat sich im wissenschaftlichen Bereich auch der „Differentiation of Deception“-Test etabliert, bei dem mehrmals gestellte Fragen sowohl wahrheitsgemäß als auch unwahr beantwortet werden sollen [112]. Die Fragen beziehen sich dabei üblicherweise auf ein Testszenario, welches beispielsweise ein nachgespieltes Delikt oder den Diebstahl eines Gegenstandes betreffen kann [113].

Bemerkenswert ist, dass falsche Behauptungen für die Durchschnittsbevölkerung ebenso wie für vermeintlich in der Lügenerkennung erfahrenere Berufsgruppen nur schwer zu

durchschauen sind. Untersuchungen haben Lügendetektionsraten beschrieben, die kaum von der Zufallsrate abweichen und wenig trainiert werden konnten [114–116]. Gestützt auf psychologische Theorien wie das Vier-Faktoren-Modell nach Zuckerman oder die IDT werden beim Lügen, neben einer Beteiligung von kognitiver Verhaltenskontrolle sowie Emotionen, auch physiologische Veränderungen postuliert. Diese können ohne großen technischen Aufwand registriert werden, wie z. B. Blinzeln, Pupillenerweiterung, Stimmlagenveränderung, Herzfrequenzerhöhung, widersprüchliche (Körper-) Sprache sowie vermehrtes Schwitzen [117]. Der klassische Polygraph soll dabei Auslenkungen der Messparameter beim Lügen erkennen. Mit einer Trefferquote von unter 70 % und konzeptuellen Schwächen konnte sich diese Methode im forensischen Bereich jedoch nicht durchsetzen [118]. Vor allem begleitende physiologische Auslenkungen aufgrund von Angst, Erinnerungen, Wut oder anderen Gründen können polygraphisch nicht ausgeschlossen werden. Alternativ wurden Konzepte wie das „Brain Fingerprinting“ durch EEG-Untersuchungen propagiert, welche sich aber aufgrund der mangelnden räumlichen Auflösung nicht erfolgreich zeigten.

Die Verwendung der fMRT als Lügendetektor fußt auf der Idee einer Diskriminierung von Lüge und Wahrheit als Abbild einer Hirnaktivierung, vergleichbar dem neuronalen Korrelat beim Betrachten von weißen und schwarzen Quadraten. Die Unterdrückung einer wahrheitsgemäßen Antwort, welche auch beim Lügen zunächst gedacht wird, setzt eine kognitive Kontrolle voraus. Dabei ähneln Aktivierungsmuster beim Lügen jenen des Stroop-Tests, der ebenfalls auf einer Antwortunterdrückung basiert [119]. Dagegen erfordern komplexere Täuschungsparadigmen von den Teilnehmern beispielsweise wahrheitsgemäße Antworten, wenn diese davon ausgehen, dass das Gegenüber mit einer Lüge rechnet.

Nach Integration von Testverfahren zur Lügendetektion in entsprechende fMRT-Paradigmen sowie unter Anwendung multivariater Datenauswertung konnte bereits 2004 das Lügen von Testpersonen mit hoher Treffsicherheit vorhergesagt werden (Tab. 1) [120–123]. Unterschiedliche Täuschungsszenarien wie z. B. ob eine Uhr bzw. ein Ring aus einem Schrank gestohlen worden waren oder ob eine Testperson im Besitz einer bestimmten Spielkarte war, wurden in weiterer Folge sogar mit einer Trefferquote von 90 % bestimmt und mehrfach repliziert [124]. Im Rahmen des Versuches, die Bedingungen realitätsnäher zu gestalten, wurden Teilnehmer während der Untersuchung mit einem scheinbar realen und zum überwiegenden

Tabelle 1: Individuelle Vorhersagemodelle für Lügen unter Studienbedingungen

Autor	Publikationsjahr	Paradigma	Teilnehmer	Trefferquote
Langleben et al. [143]	2005	Guilty Knowledge Test	26	78 %
Kozel at al. [121]	2005	Simple Mock Crime	61	über 90 %
Davatzikos et al. [120]	2005	Guilty Knowledge Test	22	88 %
Kozel at al. [124]	2009	Simple Mock Crime	29	90 %
Kozel at al. [125]	2009	Complex Mock Crime	36	71 %
Ganis et al. [131]	2011	Guilty Knowledge Test	26	100 % (33 % mit Sabotage*)
Cui et al. [144]	2014	Complex Mock Crime	32	87–94 %
Langleben et al. [118]	2016	Guilty Knowledge Test	28	über 90 %

Alle Modelle basieren auf logistischer Regression oder „machine learning“ mit fMRT Daten. * Sabotage durch gezielte Bewegungsartefakte.

Teil als glaubwürdig empfundenen Störfall konfrontiert, wonach die korrekte Zuordnung zu Lügner und wahrheitsgemäß aussagenden Probanden auf nur ca. 70 % fiel [125]. Obwohl es in den USA mehrmals zu Versuchen kam, bildgebende Verfahren zur Glaubwürdigkeit von Angeklagten vor Gericht geltend zu machen, kann die fMRT-basierte Lügendetektion aufgrund der wissenschaftlichen Unzulänglichkeiten im forensischen Bereich derzeit noch nicht empfohlen werden [126].

■ Voraussetzungen und Limitationen

Bei der Anwendung der Neurobildgebung im Rahmen forensischer Begutachtungen können einzelne potentielle Determinanten von antisozialem bzw. delinquentem Verhalten zwar objektiviert werden, die Herausforderung besteht allerdings darin, zu beschreiben, inwieweit diese Determinanten tatsächlich handlungsrelevant waren oder werden können.

Darüber hinaus fehlen trotz detaillierter Darstellungen von Neuronenverbindungen und -aktivitäten valide empirische Daten über den Zusammenhang zwischen messbaren biologischen Befunden und einwirkenden Umweltfaktoren. Morphologische oder funktionelle Veränderungen von Hirnregionen alleine erlauben noch keine juristisch-normative Einordnung von Pathologien, denn zahlreiche Normabweichungen zeigen sich auch in der Allgemeinbevölkerung. Beispielsweise wurden in einer Onlinebefragung pädophile Neigungen von bis zu 10 % der Männer und 4 % der Frauen berichtet [127]. Die fehlende Kausalität bildgebender Befunde wird nicht zuletzt dadurch deutlich, dass Straftaten auch ohne strukturelle oder

funktionelle Hirnveränderungen begangen werden. Neurobiologische Befunde unterliegen immer einer gewissen Unschärfe und beschreiben jeweils nur aktuelle Zustände, die möglicherweise zuvor, z. B. zum Zeitpunkt eines Delikts, nicht relevant waren. Normabweichende Parameter können sich gleichermaßen durch neuroplastische Prozesse im Rahmen deprivierter Umgebungen oder jahrelanger krimineller Verhaltensweisen ergeben [128].

In neurowissenschaftlichen Studien beschreiben statistische Auswertungen meist Gruppenunterschiede messbarer Zielgrößen, die jedoch nicht automatisch eine Übertragung auf den Einzelfall erlauben [129]. Die Vorhersage erneuter Straffälligkeit bzw. definierte Grenzwerte, welche auf spezifische Verhaltensweisen hinweisen, existieren in der forensischen Neurobildgebung bislang nicht. Voraussetzung für den Einsatz bildgebender Verfahren im forensischen Kontext wären ausreichend große und replizierbare Studien mit adäquaten Kontrollgruppen, die bezüglich relevanter Einflussfaktoren (z. B. sozioökonomischer Status, Schulbildung etc.) vergleichbar sind. Um neurowissenschaftliche Erkenntnisse im Rahmen von Gerichtsverhandlungen zu berücksichtigen, wurden im amerikanischen Sprachraum entsprechende Qualitätskriterien definiert, die auch als Daubert-Standard bezeichnet werden. Dazu zählen u.a. die Prüf- und Reproduzierbarkeit einer Methode, die Publikation in einer Fachzeitschrift, die Angabe der Fehlerraten sowie die Akzeptanz in der Wissenschaftsgemeinschaft [1, 130]. Wenngleich die fMRT-basierte Lügendetektion, mit einer reproduzierbaren Fehlerrate von weniger als 10 %, die Bedingungen des Daubert-Standards hinreichend erfüllte, waren die berichteten Ergebnisse eng an die experimentellen Bedingungen geknüpft. Zum einen war der persönliche Anreiz zur Täuschung in einer wissenschaftlichen Untersuchung unvergleichlich geringer als bei realen Gerichtsprozessen, zum anderen wurde bislang nicht geklärt, ob Aktivierungsmuster in der fMRT unter Studienbedingungen auch juristischen Fragestellungen entsprechen. Problematisch ist auch die Möglichkeit, durch mentale oder physische Maßnahmen Messwerte zu verfälschen, sodass beispielsweise die Trefferquote zur Erkennung von Lügen bezüglich des eigenen Geburtsdatums von fast 100 % auf weniger als 33 % fällt. Erreicht wird diese Manipulation u.a. durch minimale Bewegungen des Kopfes oder auch aktives Vorstellen diverser Gedankeninhalte während der Aufgaben im Scanner [131].

Als weitere Einschränkungen sollen hier die Kontraindikationen für gewisse Verfahren (z. B. Metallimplantate für die MRT) sowie der Einfluss willkürlicher statistischer Grenzwerte bei der Datenauswertung und -interpretation erwähnt werden. Daneben erwecken Abbildungen von Gehirnaktivierungen oftmals den Eindruck gravierender anatomischer Veränderungen und weniger von statistischen Wahrscheinlichkeiten, was auch als „Christmas tree phenomenon“ bezeichnet wurde (Abb. 1) [2, 132, 133]. Dahingehend zeigten Weisberg et al. außerdem, dass medizinische Laien oder Studierende unzureichende Erklärungsmodelle bei Hinzunahme (irrelevanter) neurowissenschaftlicher Befunde eher akzeptieren, während Experten sich in dieser Hinsicht deutlich weniger beeinflussen lassen und die Relevanz von Zusatzinformationen adäquat bewerten können [134, 135]. Aus diesen Gründen erscheint es notwendig, eine adäquate Übersetzung und Erklärung neurowissenschaftlicher

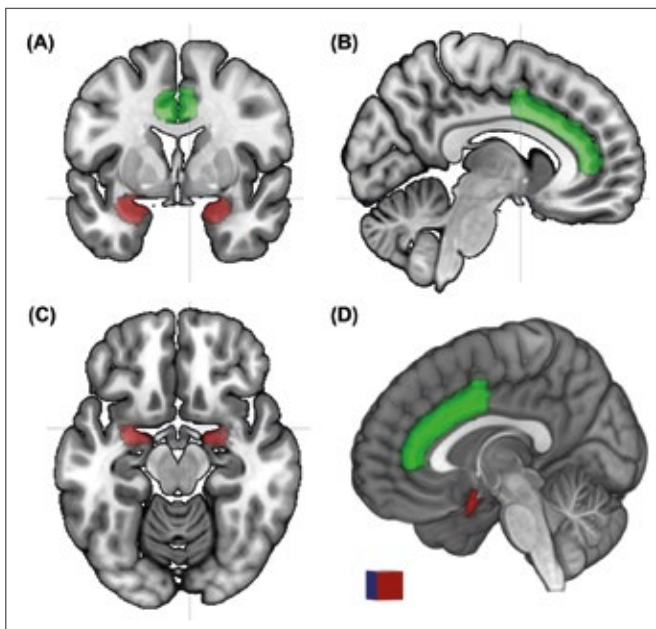


Abbildung 1: Visuell ansprechende Darstellungen struktureller oder funktioneller Befunde erwecken bei unerfahrenen Beobachtern oftmals den Eindruck eindeutiger Veränderungen und können so zu verzerrten Bewertungen führen – ein Effekt, der auch als „Christmas tree phenomenon“ beschrieben wurde [2]. Im Rahmen rechtlicher Fragestellungen erscheint es daher notwendig, dass Sachverständige die adäquate Translation und Interpretation neurowissenschaftlicher Befunde ermöglichen. Dargestellt werden Hirnregionen, welche in mehreren Studien mit delinquentem Verhalten assoziiert wurden: Der linke und rechte Mandelkern (Amygdala; rot) bzw. anteriore cinguläre Kortex (ACC; grün) in der Koronar- (A; 1), Sagittal- (B; 7) und Axialebene (C; -15) sowie in dreidimensionaler Rekonstruktion (D).

Befunde durch fachkundige Sachverständige zu gewährleisten, um möglichen Fehlinterpretationen bildgebender Befunde zu begegnen [85].

■ Fazit und Ausblick

In den letzten 15 Jahren kam es zu einer Zunahme von Publikationen im Überschneidungsbereich der Rechts- und Neurowissenschaften, was zunächst eine Anwendung in Strafverfahren nahelegt, um in zweifelhaften Fällen eine möglichst objektive Beurteilung anzustreben (*in dubio pro reo*) [85, 128]. Allerdings können bildgebende Verfahren bei strafrechtlich relevanten Fragenstellungen das psychopathologische Referenzsystem als Entscheidungsgrundlage nicht ersetzen.

Im forensischen Kontext wurden vielfach Dysfunktionen in den Hirnregionen beschrieben, die maßgeblich bei Regulations- und Exekutivfunktionen involviert sind. Zwar wurden dabei divergente neuronale Entwicklungen oder auch Traumata (inklusive struktureller und funktioneller Veränderungen) mit einer erhöhten Prävalenz antisozialer Verhaltensweisen in Verbindung gebracht, jedoch stehen zum heutigen Zeitpunkt noch zuwenig validierte und reliable Daten zur Verfügung. Entsprechend den Erkenntnissen im Bereich der Genetik kann auch im Fall veränderter Hirnmorphologie, -funktion oder -konnektivität davon ausgegangen werden, dass die Befunde lediglich einen geringen Anteil der Varianz für delinquentes Verhalten erklären [9]. Wie erwähnt, ist der Schluss von Gruppenergebnissen auf Einzelfälle nicht zulässig, das Fehlen definierter Mindeststandards von Messparametern schränkt das forensische Potential der Neurobildgebung zusätzlich ein [3, 8]. Ähnliches gilt für den Nachweis von Täuschung und Lüge. Aufgrund der Möglichkeit zur Manipulation bleibt die tatsächliche Trefferquote im Gerichtssaal, bei hoher persönlicher Motivation zu lügen, unbekannt [118, 136, 137].

Fraglich erscheint ebenfalls eine Ausweitung des Anwendungsbereichs auf die Sexualdelinquenz, z. B. im Bereich der Pädophilie. Zwar besteht die Möglichkeit zur Objektivierung sexueller Präferenzen mittels fMRT, die eine weniger belastende Alternative etwa zur Phallometrie darstellt [128, 138], allerdings bilden die bisher durchgeführten Studien an Pädophilen das Spektrum forensisch relevanter Störungen des Sexualverhaltens nicht ausreichend ab, um die Anwendung in der Praxis empfehlen zu können [139].

Neben der Frage der Kosten bzw. der Verfügbarkeit von bildgebenden Verfahren ist die Bereitschaft und Kooperation der Betroffenen eine wesentliche Voraussetzung, da zwangsweise Untersuchungen weder technisch möglich, noch ethisch oder rechtlich zu rechtfertigen sind. Problematisch erweist sich

außerdem, dass nach wie vor unklar ist, welche (technischen) Qualitätskriterien und Standards an die Verfahren gestellt werden müssen bzw. wie mit Befunden umgegangen werden sollte, die durch starkes Rauschen, eine geringe Signalstärke oder Artefakte in ihrer Gültigkeit eingeschränkt sind. Der Einsatz der Bildgebung im Rahmen forensischer Fragestellungen ist daher nur dann zu erwägen, wenn dadurch tatsächlich ein Erkenntniswert zu erwarten ist [140–142]. Im Gerichtssaal besteht für Sachverständige die Herausforderung anschließend darin, auf ethische, wissenschaftliche und juristische Schwierigkeiten einzugehen sowie eine gemeinsame Sprache aller beteiligten Parteien zu finden.

■ Relevanz für die Praxis

- Die Verwendung bildgebender Befunde im Rahmen von Strafprozessen oder psychiatrischen Begutachtungen erscheint derzeit lediglich als Hilfsmittel bei diagnostischen Überlegungen oder im Rahmen der Hypothesengenerierung indiziert.
- Die meisten publizierten Untersuchungen erfolgten an männlichen Straftätern, die Übertragung von Studienergebnissen auf andere Populationen ist daher problematisch.
- Die Durchführung von Messungen erfordert zur Generierung verwertbarer Befunde das Einverständnis sowie die Kooperation der Probanden, insbesondere bei der fMRT.
- Die Komplexität realer forensischer Fragestellungen schränkt die Anwendung bereits etablierter fMRT-Paradigmen erheblich ein, v.a. im Rahmen der Täuschungserkennung.
- Die Etablierung internationaler Richtlinien und Gütekriterien ist notwendig, um im Anwendungsfall möglichst standardisierte Befundinterpretationen zu ermöglichen.
- Insbesondere (psychiatrische) Sachverständige müssen daher zwischen Rechts- und Naturwissenschaften vermitteln können, um ihre Expertise bei der Interpretation von Befunden einzubringen.

Dr. med. univ. Arkadiusz Komorowski



Absolvierung des Medizinstudiums an der Medizinischen Universität Wien. Seit 2013 in Ausbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie sowie in der Justizanstalt Göllersdorf.

Wissenschaftliche Tätigkeit: Forensisch-psychiatrische Forschung sowie Anwendung von bildgebenden Verfahren, insbesondere im Bereich der Gen- und Proteinexpression.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Jones OD, Wagner AD, Faigman DL, et al. Neuroscientists in court. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 730–6.
2. Mobbs D, Lau HC, Jones OD, et al. Law, Responsibility, and the Brain. *PLoS Biology* 2007; 5: e103.
3. Buckholz JW, Faigman DL. Promises, promises for neuroscience and law. *Curr Biol* 2014; 24: R861–7.
4. Steinberg L. The influence of neuroscience on US Supreme Court decisions about adolescents' criminal culpability. *Nature Rev Neurosci* 2013; 14: 513–8.
5. Feresin E. Italian court reduces murder sentence based on neuroimaging data. *Nature News Blog* 2011; 1–272.
6. Feresin E, Hand E, Kaplan M, et al. News Lighter sentence for murderer with „bad genes“. *Nature* 2009; 461: 1171.
7. Nedopil N. Juristische Schwellenvorgaben, psychiatrische Diagnostik und psychopathologisches Erkennen. *Forens Psychiatr Psychol Kriminal* 2015; 9: 171–8.
8. Müller J. Forensische Psychiatrie im Zeitalter der „neuroscience“. *Nervenarzt* 2009; 80: 241–51.
9. Poldrack RA, Monahan J, Imrey PB, et al. Predicting violent behavior: What can neuroscience add? *Trends Cogn Sci* 2018; 22: 111–23.
10. Fazel S, Danesh J. Serious mental disorder in 23 000 prisoners: a systematic review of 62 surveys. *Lancet* 2002; 359: 545–50.
11. Schlem S. Brains in context in the neuro-law debate: the examples of free will and „dangerous“ brains. *Int J Law Psychiatry* 2012; 35: 104–11.
12. Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 536–46.

13. Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggression and violent behavior* 2008; 13: 383–95.
14. Reif A, Rosler M, Freitag CM, et al. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32: 2375–83.
15. Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, et al. Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behavioral Sci Law* 2004; 22: 415–25.
16. Buckholtz JW, Meyer-Lindenberg A. Genetic Perspectives on the Neurochemistry of Human Aggression and Violence. *The Oxford Handbook of Molecular Psychology*, 2014.
17. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 6269–74.
18. Alia-Klein N, Goldstein RZ, Kriplani A, et al. Brain monoamine oxidase A activity predicts trait aggression. *J Neurosci* 2008; 28: 5099–104.
19. Vassos E, Collier DA, Fazel S. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies of violence and aggression. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 471–7.
20. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297: 851–4.
21. Ouellet-Morin I, Côté SM, Vitaro F, et al. Effects of the MAOA gene and levels of exposure to violence on antisocial outcomes. *Br J Psychiatry* 2016; 208: 42–8.
22. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 903–13.
23. Chiarrella J, Tremblay RE, Szyl M, et al. Impact of Early Environment on Children's Mental Health: Lessons From DNA Methylation Studies With Monozygotic Twins. *Twin Res Hum Genet* 2015; 18: 623–34.
24. Raine A. The anatomy of violence: The biological roots of crime; Vintage, 2013.
25. Mednick SA, Kandel ES. Congenital determinants of violence. *J Am Acad Psychiatry Law* 1988; 16: 101–9.
26. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics* 2001; 108: e34.
27. Brennan PA, Grekin ER, Mortensen EL, et al. Relationship of maternal smoking during pregnancy with criminal arrest and hospitalization for substance abuse in male and female adult offspring. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 48–54.
28. Olympio KPK, Gonçalves C, Günther WMR, et al. Neurotoxicity and aggressiveness triggered by low-level lead in children: a review. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2009; 26: 266–75.
29. Liu J, Raine A, Venables PH, et al. Malnutrition at age 3 years and externalizing behavior problems at ages 8, 11, and 17 years. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2005–13.
30. Shoal GD, Giancola PR, Kirillova GP. Salivary cortisol, personality, and aggressive behavior in adolescent boys: a 5-year longitudinal study. *J Am Acad Child Adol Psych* 2003; 42: 1101–7.
31. Jaffee SR, Strait LB, Odgers CL. From correlates to causes: can quasi-experimental studies and statistical innovations bring us closer to identifying the causes of antisocial behavior? *Psych Bull* 2012; 138: 272.
32. D'Onofrio BM, Singh AL, Iliadou A, et al. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and offspring criminality: a population-based study in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 529–38.
33. Armstrong TA, Keller S, Franklin TW, et al. Low resting heart rate and antisocial behavior: a brief review of evidence and preliminary results from a new test. *Crim Justice Behavior* 2009; 36: 1125–40.
34. Sehlmeier C, Schöning S, Zwitterlood P, et al. Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PLoS one* 2009; 4: e5865.
35. Archer J, Graham-Kavan N, Davies M. Testosterone and aggression: A reanalysis of Book, Starzyk, and Quinsey's (2001) study. *Aggression Violent Behav* 2005; 10: 241–61.
36. Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. *Trends Neurosci* 2006; 29: 148–59.
37. Dennis EL, Jahanshad N, McMahon KL, et al. Development of brain structural connectivity between ages 12 and 30: a 4-Tesla diffusion imaging study in 439 adolescents and adults. *Neuroimage* 2013; 64: 671–84.
38. Raznahan A, Shaw PW, Lerch JP, et al. Longitudinal four-dimensional mapping of subcortical anatomy in human development. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2014; 111: 1592–7.
39. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2004; 101: 8174–9.
40. Schmithorst VJ, Yuan W. White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI. *Brain Cognition* 2010; 72: 16–25.
41. Chechik G, Meilijon I, Ruppel E. Synaptic pruning in development: a computational account. *Neural Computation* 1998; 10: 1759–77.
42. Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP, et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 2008; 28: 3586–94.
43. Crone EA, Dahl RE. Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 636–50.
44. Harden KP, Tucker-Drob EM. Individual differences in the development of sensation seeking and impulsivity during adolescence: further evidence for a dual systems model. *Develop Psychol* 2011; 47: 739.
45. Snyder H. Arrest in the United States, 1990–2010. NCJ 239423. Department of Justice Office of Justice Programs, Bureau of Justice Statistics, Washington DC, 2012; 26.
46. Boers K, Reinecke J, Bentrup C, et al. Jugendkriminalität – Altersverlauf und Erklärungszusammenhänge: Ergebnisse der Duisburger Verlaufsstudie Kriminalität in der modernen Stadt. *Neue Kriminalpolitik* 2010; 22: 58–66.
47. Damasio H, Grabowski T, Frank R, et al. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994; 264: 1102–5.
48. Fazel S, Lichtenstein P, Grann M, et al. Risk of violent crime in individuals with epilepsy and traumatic brain injury: a 35-year Swedish population study. *PLoS Med* 2011; 8: e1001150.
49. Timonen M, Miettinen J, Hakko H, et al. The association of preceding traumatic brain injury with mental disorders, alcoholism and criminality: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychiatry Res* 2002; 113: 217–26.
50. Schiltz K, Witzel JG, Bausch-Hölterhoff J, et al. High prevalence of brain pathology in violent prisoners: a qualitative CT and MRI scan study. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2013; 263: 607–16.
51. Witzel JG, Bogerts B, Schiltz K. Increased frequency of brain pathology in inmates of a high-security forensic institution: a qualitative CT and MRI scan study. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2016; 266: 533–41.
52. Tateno A, Jorge RE, Robinson RG. Clinical correlates of aggressive behavior after traumatic brain injury. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2003; 15: 155–60.
53. Perron BE, Howard MO. Prevalence and correlates of traumatic brain injury among delinquent youths. *Crim Behav Ment Health* 2008; 18: 243–55.
54. Huw Williams W, Cordan G, Mewse AJ, et al. Self-reported traumatic brain injury in male young offenders: A risk factor for re-offending, poor mental health and violence? *Neuropsych Rehab* 2010; 20: 801–12.
55. Grafman J, Schwab K, Warden D, et al. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the vietnam head injury study. *Neurology* 1996; 46: 1231–31.
56. Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 429–42.
57. Krug EG, Mercy JA, Dahlberg LL, et al. The world report on violence and health. *Lancet* 2002; 360: 1083–8.
58. Weierstall R, Elbert T. Formen und klassifikation menschlicher aggression. In: Interventionen bei Gewalt- und Sexualstraftätern: Risk-Management, Methoden und Konzepte der forensischen Therapie 2012; 3–14.
59. Bogerts B, Moller-Leimkuhler AM. Neurobiologische Ursachen und psychosoziale Bedingungen individueller Gewalt. *Nervenarzt* 2013; 84: 1329–44.
60. Spence SA, Hunter MD, Farrow TF, et al. A cognitive neurobiological account of deception: evidence from functional neuroimaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 359: 1755–62.
61. Spence SA, Kaylor-Hughes C, Farrow TF, et al. Speaking of secrets and lies: the contribution of ventrolateral prefrontal cortex to vocal deception. *Neuroimage* 2008; 40: 1411–8.
62. Yang Y, Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatr Res Neuroimaging* 2009; 174: 81–8.
63. Glenn AL, Raine A. Neurocriminology: implications for the punishment, prediction and prevention of criminal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 54–63.
64. Blair R. The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cognition* 2004; 55: 198–208.
65. Tranel D, Bechara A, Denburg NL. Asymmetric functional roles of right and left ventromedial prefrontal cortices in social conduct, decision-making, and emotional processing. *Cortex* 2002; 38: 589–612.
66. Danckert J, Maruff P, Ymer C, et al. Goal-directed selective attention and response competition monitoring: evidence from unilateral parietal and anterior cingulate lesions. *Neuropsychol* 2000; 14: 16.
67. Hornak J, Bramham J, Rolls ET, et al. Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain* 2003; 126: 1691–712.
68. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118: 279–306.
69. Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger JB. Error processing and the rostral anterior cingulate: An event-related fMRI study. *Psychophysiol* 2000; 37: 216–23.
70. Bunge SA. How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cog Affect Behav Neurosci* 2004; 4: 564–79.
71. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Ann Rev Neurosci* 2001; 24: 167–202.
72. Hare RD. The Hare psychopathy checklist-revised: Manual. Multi-Health Systems Inc., 1991.
73. Yang Y, Raine A, Narr KL, et al. Localization of deformations within the amygdala in individuals with psychopathy. *Arch Gen Psychiatr* 2009; 66: 986–94.
74. Birbaumer N, Veit R, Lotze M, et al. Deficient fear conditioning in psychopathy: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatr* 2005; 62: 799–805.
75. Coccaro EF, McCloskey MS, Fitzgerald DA, et al. Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 168–78.
76. Tranel D, Gullickson G, Koch M, et al. Altered experience of emotion following bilateral amygdala damage. *Cog Neuropsychiatr* 2006; 11: 219–32.
77. Adolphs R, Gosselin F, Buchanan TW, et al. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature* 2005; 433: 68–72.
78. Burns JM, Swerdlow RH. Right orbitofrontal tumor with pedophilia symptom and constructional apraxia sign. *Arch Neurol* 2003; 60: 437–40.
79. Sartori G, Scarpazza C, Codognotto S, et al. An unusual case of acquired pedophilic behavior following compression of orbitofrontal cortex and hypothalamus by a Clivus Chordoma. *J Neurol* 2016; 263: 1454–5.
80. Aigner M, Eher R, Fruehwald S, et al. Brain abnormalities and violent behavior. *J Psychol Hum Sexual* 2000; 11: 57–64.
81. Schiffer B, Amelung T, Pohl A, et al. Gray matter anomalies in pedophiles with and without a history of child sexual offending. *Translat Psychiatr* 2017; 7: e1129.
82. Raine A, Lauder WS, Yang Y, et al. Increased executive functioning, attention, and cortical thickness in white-collar criminals. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2932–40.
83. Laakso MP, Gunning-Dixon F, Vaurio O, et al. Prefrontal volumes in habitually violent subjects with antisocial personality disorder and type 2 alcoholism. *Psychiatr Res Neuroimaging* 2002; 114: 95–102.
84. Nadelhoffer T, Bibas S, Grafton S, et al. Neuroprediction, Violence, and the Law: Setting the Stage. *Neuroethics* 2012; 5: 67–99.
85. Merkel R. Neuroimaging and Criminal Law. In: *Handbook of Neuroethics*. Springer Netherlands, 2015; 1335–62.
86. Yang M, Wong SC, Coid J. The efficacy of violence prediction: a meta-analytic comparison of nine risk assessment tools. *Psychol Bull* 2010; 136: 740.
87. Meynen G. A neurolaw perspective on psychiatric assessments of criminal responsibility: decision-making, mental disorder, and the brain. *Int J Law Psychiatry* 2013; 36: 93–9.

88. Müller JL, Sommer M, Döhnel K, et al. Disturbed prefrontal and temporal brain function during emotion and cognition interaction in criminal psychopathy. *Behav Sci Law* 2008; 26: 131–50.
89. Müller JL, Sommer M, Wagner V, et al. Abnormalities in emotion processing with in cortical and subcortical regions in criminal psychopaths: evidence from a functional magnetic resonance imaging study using pictures with emotional content. *Biol Psychiatr* 2003; 54: 152–62.
90. Monahan J, Steadman HJ, Silver E, et al. Rethinking risk assessment: The MacArthur study of mental disorder and violence. Oxford University Press, 2001.
91. Hare RD. Psychopathy as a risk factor for violence. *Psychiatr Quarter* 1999; 70: 181–97.
92. Hare RD, Clark D, Grann M, et al. Psychopathy and the predictive validity of the PCL-R: An international perspective. *BehavSci Law* 2000; 18: 623–45.
93. Gordon HL, Baird AA, End A. Functional differences among those high and low on a trait measure of psychopathy. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 516–21.
94. Blair RJR. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex in morality and psychopathy. *Trends Cogn Sci* 2007; 11: 387–92.
95. Viding E, Seara-Cardoso A, McCrory EJ. Antisocial and callous behaviour in children. In: *Neuroscience of Aggression*. Springer, Berlin-Heidelberg, 2013; 395–419.
96. Steele VR, Rao V, Calhoun VD, et al. Machine learning of structural magnetic resonance imaging predicts psychopathic traits in adolescent offenders. *NeuroImage* 2015; 145: 265–73.
97. Pardini DA, Raine A, Erickson K, et al. Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 73–80.
98. Aharoni E, Vincent GM, Harenski CL, et al. Neuroprediction of future rearrest. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 6223–8.
99. Aharoni E, Mallett J, Vincent GM, et al. Predictive accuracy in the neuroprediction of rearrest. *Social Neurosci* 2014; 9: 332–6.
100. Steele VR, Claus ED, Aharoni E, et al. Multimodal imaging measures predict rearrest. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 425.
101. Kroner DG, Mills JF, Reddon JR. A coffee can, factor analysis, and prediction of antisocial behavior: The structure of criminal risk. *Int J Law Psychiatr* 2005; 28: 360–74.
102. Brown MR, Sidhu GS, Greiner R, et al. ADHD-200 Global Competition: diagnosing ADHD using personal characteristic data can outperform resting state fMRI measurements. *Front Syst Neurosci* 2012; 6: 69.
103. Cornet LJ, de Kogel CH, Nijman HL, et al. Neurobiological factors as predictors of cognitive-behavioral therapy outcome in individuals with antisocial behavior: a review of the literature. *Int J Offender Ther Comp Criminol* 2014; 58: 1279–96.
104. Weiskopf N, Sitaram R, Josephs O, et al. Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications. *Magn Res Imag* 2007; 25: 989–1003.
105. Caria A, Sitaram R, Veit R, et al. Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatr* 2010; 68: 425–32.
106. Caria A, Veit R, Sitaram R, et al. Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage* 2007; 35: 1238–46.
107. Sitaram R, Caria A, Veit R, et al. Volitional control of the anterior insula in criminal psychopaths using real-time fMRI neurofeedback: a pilot study. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 344.
108. Salekin RT, Worley C, Grimes RD. Treatment of psychopathy: A review and brief introduction to the mental model approach for psychopathy. *Behav Sci Law* 2010; 28: 235–66.
109. Buller DB, Burgoon JK. Interpersonal deception theory. *Commun Theor* 1996; 6: 203–42.
110. MacLaren VV. A quantitative review of the guilty knowledge test. *J Appl Psychol* 2001; 86: 674–83.
111. Rosenfeld JP, Cantwell B, Nasman VT, et al. A modified, event-related potential-based guilty knowledge test. *Int J Neurosci* 1988; 42: 157–61.
112. Furedy JJ, Davis C, Gurevich M. Differentiation of Deception as a Psychological Process - a Psychophysiological Approach. *Psychophysiol* 1988; 25: 683–8.
113. Langleben DD, Moriarty JC. Using brain imaging for lie detection: where science, law and research policy collide. *Psychol Public Policy Law* 2013; 19: 222–34.
114. Ekman P, O'Sullivan M. Who can catch a liar? *Am Psychol* 1991; 46: 913–20.
115. Bond CF Jr, DePaulo BM. Accuracy of deception judgments. *Pers Soc Psychol Rev* 2006; 10: 214–34.
116. Vrij A. Credibility judgments of detectives – the impact of nonverbal behavior, social skills, and physical characteristics on impression-formation. *J Soc Psychol* 1993; 133: 601–10.
117. Zuckerman M, Koestner R, Alton AO. Learning to detect deception. *J Pers Soc Psychol* 1984; 46: 519–28.
118. Langleben DD, Hakun JG, Seelig D, et al. Polygraphy and functional magnetic resonance imaging in lie detection: a controlled blind comparison using the concealed information test. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 1372–80.
119. Spence SA, Farrow TF, Herford AE, et al. Behavioural and functional anatomical correlates of deception in humans. *Neuroreport* 2001; 12: 2849–53.
120. Davatzikos C, Ruparel K, Fan Y, et al. Classifying spatial patterns of brain activity with machine learning methods: application to lie detection. *Neuroimage* 2005; 28: 663–8.
121. Kozel FA, Johnson KA, Mu Q, et al. Detecting deception using functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatr* 2005; 58: 605–13.
122. Kozel FA, Padgett TM, George MS. A replication study of the neural correlates of deception. *Behav Neurosci* 2004; 118: 852–6.
123. Kozel FA, Revell LJ, Lorberbaum JP, et al. A pilot study of functional magnetic resonance imaging brain correlates of deception in healthy young men. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 295–305.
124. Kozel FA, Laken SJ, Johnson KA, et al. Replication of functional MRI detection of deception. *Open Forensic Sci J* 2009; 2: 6–11.
125. Kozel FA, Johnson KA, Grenesko EL, et al. Functional MRI detection of deception after committing a mock sabotage crime. *J Forensic Sci* 2009; 54: 220–31.
126. Meijer EH, Verschuere B, Gamer M, et al. Deception detection with behavioral, autonomic, and neural measures: Conceptual and methodological considerations that warrant modesty. *Psychophysiol* 2016; 53: 593–604.
127. Wurtele SK, Simons DA, Moreno T. Sexual interest in children among an online sample of men and women: prevalence and correlates. *Sex Abuse* 2014; 26: 546–68.
128. Schiltz K, Schöne M, Bogerts B. Beitrag der Neurowissenschaften zur forensischen Psychiatrie. *Forens Psychiatr Psychol Kriminol* 2016; 10: 274–83.
129. Faigman DL, Monahan J, Slobogin C. Group to individual (G2i) inference in scientific expert testimony. *The University of Chicago Law Review* 2014: 417–80.
130. Faigman DL. The Daubert revolution and the birth of modernity: Managing scientific evidence in the age of science. *UC Davis Law Review* 2012; 46: 893.
131. Ganis G, Rosenfeld JP, Meixner J, et al. Lying in the scanner: covert countermeasures disrupt deception detection by functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2011; 55: 312–9.
132. Greene E, Cahill BS. Effects of neuroimaging evidence on mock juror decision making. *Behav Sci Law* 2012; 30: 280–96.
133. Saks MJ, Schweitzer N, Aharoni E, et al. The impact of neuroimages in the sentencing phase of capital trials. *J Empir Legal Stud* 2014; 11: 105–31.
134. Weisberg DS, Keil FC, Goodstein J, et al. The seductive allure of neuroscience explanations. *J Cogn Neurosci* 2008; 20: 470–7.
135. Trout J. Scientific explanation and the sense of understanding. *Philos Sci* 2002; 69: 212–33.
136. Farah MJ, Hutchinson JB, Phelps EA, et al. Functional MRI-based lie detection: scientific and societal challenges. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 123–31.
137. Spence SA, Kaylor-Hughes CJ. Looking for truth and finding lies: the prospects for a nascent neuroimaging of deception. *Neurocase* 2008; 14: 68–81.
138. Ponseti J, Granert O, Jansen O, et al. Assessment of pedophilia using hemodynamic brain response to sexual stimuli. *Arch Gen Psychiatr* 2012; 69: 187–94.
139. Müller JL, Fromberger P. Bildgebende Befunde bei Sexualstraftätern. *Forens Psychiatr Psychol Kriminol* 2010; 4 (S1): 3–7.
140. Müller J, Fromberger P, Jordan K. Wie können psychophysiologische Techniken zu Diagnose und Prognose beitragen am Beispiel der Pädophilie? *Forens Psychiatr Psychol Kriminol* 2015; 9: 130–9.
141. Boetticher A, Kröber H-L, Müller-Isberner R, et al. Mindestanforderungen für Prognosegutachten. *Forens Psychiatr Psychol Kriminol* 2007; 1: 90–100.
142. Müller J, Saimeh N, Briken P, et al. Standards für die Behandlung im Maßregelvollzug nach §§ 63 und 64 StGB. *Nervenarzt* 2017; 88: 1–29.
143. Langleben DD, Loughhead JW, Bilker WB, et al. Telling truth from lie in individual subjects with fast event-related fMRI. *Hum Brain Mapp* 2005; 26: 262–72.
144. Cui Q, Vanman EJ, Wei D, et al. Detection of deception based on fMRI activation patterns underlying the production of a deceptive response and receiving feedback about the success of the deception after a mock murder crime. *Social Cogn Affect Neurosci* 2013; 9: 1472–80.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 37

ABILIFY MAINTENA 300mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. ATC Code: N05AX12. Antipsychotikum. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Aripiprazol. Jede Fertigspritze enthält 400mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oralem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Niederlande. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

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

Stand der Information: 10/2018

■ Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA

Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 215–25.

Abstract

Background: Combination antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin may reduce the rate of recurrent stroke during the first 3 months after a minor ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA). A trial of combination antiplatelet therapy in a Chinese population has shown a reduction in the risk of recurrent stroke. We tested this combination in an international population. **Methods:** In a randomized trial, we assigned patients with minor ischemic stroke or high-risk TIA to receive either clopidogrel at a loading dose of 600 mg on day 1, followed by 75 mg per day, plus aspirin (at a dose of 50 to 325 mg per day) or the same range of doses of aspirin alone. The dose of aspirin in each group was selected by the site investigator. The primary efficacy outcome in a time-to-event analysis was

the risk of a composite of major ischemic events, which was defined as ischemic stroke, myocardial infarction, or death from an ischemic vascular event, at 90 days.

Results: A total of 4881 patients were enrolled at 269 international sites. The trial was halted after 84 % of the anticipated number of patients had been enrolled because the data and safety monitoring board had determined that the combination of clopidogrel and aspirin was associated with both a lower risk of major ischemic events and a higher risk of major hemorrhage than aspirin alone at 90 days. Major ischemic events occurred in 121 of 2432 patients (5.0 %) receiving clopidogrel plus aspirin and in 160 of 2449 patients (6.5 %) receiving aspirin plus placebo (hazard ratio, 0.75;

95 % confidence interval [CI], 0.59 to 0.95; $P = 0.02$), with most events occurring during the first week after the initial event. Major hemorrhage occurred in 23 patients (0.9 %) receiving clopidogrel plus aspirin and in 10 patients (0.4 %) receiving aspirin plus placebo (hazard ratio, 2.32; 95 % CI, 1.10 to 4.87; $P = 0.02$).

Conclusions: In patients with minor ischemic stroke or high-risk TIA, those who received a combination of clopidogrel and aspirin had a lower risk of major ischemic events but a higher risk of major hemorrhage at 90 days than those who received aspirin alone. (Funded by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke; POINT ClinicalTrials.gov number, NCT00991029)

Clopidogrel und Aspirin bei ischämischem Schlaganfall und TIA mit hohem Rezidivrisiko

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine Kombinationstherapie mit den Thrombozytenaggregationshemmern Clopidogrel und Aspirin könnte das Rezidivrisiko eines ischämischen Schlaganfalls nach kleinem Schlaganfall (Minor Stroke) oder TIA (Transienter ischämischer Attacke) vermindern, wie es in einer chinesischen Population gezeigt wurde.

Methoden: In dieser randomisierten kontrollierten Studie (POINT-Studie) erhielten die Teilnehmer entweder 600 mg Clopidogrel am ersten Tag und danach Clopidogrel 75 mg pro Tag plus Aspirin oder Aspirin plus Placebo vom ersten Tag an. Die Dosis von Aspirin sollte in beiden Gruppen bei 50–325 mg pro Tag liegen und wurde vom Untersucher festgelegt. Es wurde eine Dosis von 162 mg Aspirin täglich für die ersten 5 Tage gefolgt von 81 mg täglich empfohlen. Der Beobachtungszeitraum der Studie lag bei 90 Tagen. Es wurden Patienten mit Minor Stroke, die definitionsgemäß einen NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ≤ 3 hatten oder Patienten mit TIA mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen, die einen ABCD2-Score (siehe Tabelle) von ≥ 4 hatten. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod durch ein ischämisches vaskuläres Ereignis (kombinierter Endpunkt). Der primäre Sicherheitsoutcome war das Risiko einer großen Blutung (major hemorrhage), die folgende Ereignisse inkludierte: symptomatische intrakranielle Blutung, intraokuläre

Blutung mit Sehverlust, transfusionspflichtige Blutung, Hospitalisation oder Verlängerung der Hospitalisation wegen der Blutung, Tod durch das Blutungsereignis.

Ergebnisse: Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da es in der Gruppe mit Kombinationstherapie signifikant mehr große Blutungen und weniger ischämische Ereignisse gab. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 4481 Patienten eingeschlossen, das waren 84 % der geplanten Patienten. 29,6 % der Patienten in der Kombinationsgruppe und 27,5 % in der Aspirin-Monotherapiegruppe setzten die Medikation vorzeitig ab. Der primäre Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod durch ein ischämisches vaskuläres Ereignis) wurde in 5 % der Patienten unter Clopidogrel plus Aspirin und in 6,5 % der Patienten unter Aspirin beobachtet. Der Unterschied war signifikant (die Hazard Ratio, also das

ABCD2-Score (mod. nach [3])

- Age – Alter: 1 Punkt, wenn ≥ 60 Jahre
- Blood pressure – Blutdruck: 1 Punkt, wenn $\geq 140/90$ mmHg
- Clinically – Klinik: 1 Punkt bei alleiniger Sprachstörung, 2 Punkte bei unilateraler Schwäche
- Duration – Dauer 1 Punkt, wenn 10 min bis 1 h, 2 Punkte, wenn ≥ 1 h
- Diabetes mellitus: 1 Punkt, wenn vorhanden

Risiko eines Schlaganfalls innert 7 Tagen

Score 1–3 (niedrig): 1,2 %

Score 4–5 (moderat): 5,9 %

Score 6–7 (hoch): 11,7 %

„Risikoverhältnis“ war bei 0,75, $p = 0,02$). Es erlitten 4,6 % der Patienten unter Clopidogrel plus Aspirin und 6,3 % der Patienten unter Aspirin alleine einen ischämischen Schlaganfall (Hazard Ratio 0,72, $p = 0,01$). Dieser Unterschied bedingte die Signifikanz im primären Endpunkt. Eine große Blutung

ereignete sich in 0,9 % der Patienten unter Clopidogrel plus Aspirin und in 0,4 % der Patienten unter Aspirin (Hazard Ratio 2,32, $p = 0,02$). Intrakranielle Blutungen kamen bei 16 Patienten unter Clopidogrel plus Aspirin und bei 7 Patienten unter Aspirin alleine vor.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Wenn man in Betracht zieht, dass große Blutungen insgesamt seltener als ischämische Ereignisse waren, scheint die doppelte Plättchenhemmung in der untersuchten Population einen Nutzen zu bringen. Sekundäre Analysen ergaben, dass der Nutzen in den ersten 7 oder 30 Tagen größer sein dürfte als insgesamt in den untersuchten 90 Tagen. Die Studienergebnisse gelten für Patienten mit Minor Stroke (NIHSS ≤ 3) oder TIA mit hohem Rezidivrisiko (ABCD2-Score ≥ 4). Patienten mit wahrscheinlicher kardialer Emboliequelle wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Die Adhärenz war in der vorliegenden Studie in beiden Therapiearmen mäßig: Knapp 30 % hatten die Medikation nach 90 Tagen beendet. Basierend auf dieser Studie und einer Metaanalyse [2] empfiehlt ein Expertenpanel bei Minor Stroke und TIA mit ABCD2-Score ≥ 4 eine Kombinationstherapie mit Aspirin und Clopidogrel für 10–21 Tage, danach eine Plättchenhemmung mit einer Substanz. Für Clopidogrel wird eine Loading Dose von 300 mg empfohlen, danach eine Tagesdosis von 75 mg /Tag. Die Aspirindosis wird von 75–300 mg pro Tag empfohlen, wobei eventuell das Körpergewicht berücksichtigt werden soll [3].

Literatur:

1. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379: 215–25.
2. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2018; 363: k5108.
3. Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *Br Med J* 2018; 363: k5130.

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



conventus
CONGRESSMANAGEMENT

JAHRESTAGUNG 2019

der Deutschen und Österreichischen
 Gesellschaften für Epileptologie und
 der Schweizerischen Epilepsie-Liga

8.–11. MAI 2019
 Congress Center Basel

 Schweizerische Epilepsie-Liga
 Ligue Suisse contre l'Epilepsie
 Swiss League Against Epilepsy

 Deutsche Gesellschaft für
 Epileptologie e.V.

 OGfE
 österreichische gesellschaft für epileptologie

www.epilepsie-tagung.de

■ Anxiety and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies

Santabárbara J, Lipnicki DM, Villagrasa B, Lobo E, Lopez-Anton R. *Maturitas* 2019; 119: 14–20.

Abstract

Objectives: Anxiety is postulated to be a modifiable risk factor for dementia. Our primary aim was to conduct a meta-analysis of community-based cohort studies that investigated the association between anxiety and dementia.

Design: We identified relevant, high-quality papers published up to January 2018 by searching PubMed and Web of Science. Prospective cohort studies

reporting relative risks (RRs) for the association between anxiety and dementia, adjusted at least for age, were considered eligible. Study-specific RRs were combined using a random-effects model.

Results: Six prospective cohorts (reported in 5 studies), with a total of 10,394 participants, were included in the meta-analysis. The pooled RR of

1.29 (95 % CI: 1.01–1.66) indicated a significant association between anxiety and dementia.

Conclusions: Anxiety significantly increases the risk of dementia. However, further research is needed to determine the extent to which anxiety is a cause of dementia rather than a prodrome or marker.

Angst und Demenzrisiko: Systematischer Review und Meta-Analyse prospektiver Kohortenstudien

Summary

Ziele: Angst wird als modifizierbarer Risikofaktor für Demenz postuliert. Das vorrangige Ziel der Studie war die Durchführung einer Meta-Analyse von Kohortenstudien, basierend auf der Allgemeinbevölkerung, die den Zusammenhang zwischen Angst und Demenz untersuchten.

Design: Die Literatursuche in PubMed und Web of Science identifizierte relevante, qualitativ hochwertige Studien, die bis Januar 2018 veröffentlicht wurden. Prospektive Kohortenstudien, in denen relative Risiken (RRs) für den Zusammenhang zwischen Angst und Demenz angegeben wurden, die zumindest für das Alter angepasst waren, wurden als geeignet identifiziert. Studienspezifische RRs wurden mit einem Random-Effects-Modell zusammengefasst.

Ergebnisse: 6 prospektive Kohorten (in fünf Studien berichtet) mit insgesamt 10.394 Teilnehmern wurden in die Metaanalyse einbezogen. Die gepoolte RR von 1,29 (95 % CI: 1,01–1,66) zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Angst und Demenz.

Fazit: Angst erhöht das Demenzrisiko erheblich. Es ist jedoch weitere Forschung erforderlich, um zu bestimmen, in welchem Ausmaß Angst zu einer Demenz führt und nicht nur ein Prodrom oder Marker ist.

■ Fazit für die Klinik

Angst ist mit einem beinahe 30 % erhöhten Demenzrisiko assoziiert. Für die Klinik bedeutet dies, dass dieser Symptomenkomplex keinesfalls ignoriert werden darf. Die Meta-Analyse kann natürlich keine Kausalität bestätigen. So können Angstsymptome auch als Prodromi oder Marker für eine Demenzentwicklung angesehen werden, ohne dass sie eine Ursache sind. In diesem Zusammenhang ist es auch wichtig zu wissen, dass die Benzodiazepin-Langzeiteinnahme ebenfalls mit einem Demenzrisiko assoziiert ist [1]. Angstsymptome [2] bei älteren Menschen sollten unbedingt beachtet werden, wenn möglich sollte vorgebeugt werden, jedenfalls als wichtiges Therapieziel gesehen werden.

Literatur:

1. Aigner M. Benzodiazepine im Fokus. *Psychopraxis Neuropsychiatrie* 2016; 19: 115–7.
2. Aigner M. Diagnose und Genese der Angststörungen. *J Neurol Neurochir Psychiatrie* 2011; 12: 336–42.

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





Alexanders großer Moment – einfach nur dabei zu sein

Abilify Maintena[®], 1x monatlich bei Schizophrenie:

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



Lundbeck Austria GmbH
Mooslackengasse 17, A-1190 Wien
www.lundbeck.at

Fachkurzinformation siehe Seite 33

1 Kane JM et al. J Clin Psychiatry. 2012;73(5):617-24. 2 Kane JM et al. J Med Econ 2013; 16 (7):917–925. 3 Fleischhacker WW et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;28:171-176. 4 Fleischhacker WW et al. Br J Psychiatry 2014;205:135-144. 5 Naber D et al. Schizophren Res 2015;168:498-504.

(a) In einer 38-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10 – 30 mg / Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena[®] vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1 % vs. 7,8 %). Beide Behandlungen waren Aripiprazol-Depot 50 mg einmal monatlich überlegen (21,8 %, $p \leq 0,001$). In einer 52-wöchigen Studie konnte Abilify Maintena[®] die Zeit bis zum drohenden Rückfall signifikant vs. Placebo verlängern ($p < 0,0001$; HR = 5,03).

(b) In einer Mirror-Image-Studie war die Gesamtrate psychiatrischer Hospitalisierungen bei 3-monatiger prospektiver Behandlung mit Aripiprazol-Depot signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als bei 3-monatiger retrospektiver Behandlung mit standardtherapeutischen oralen Antipsychotika (6,6 % vs. 28,1 %). Mirror-Image-Studien haben verschiedene Einschränkungen, z. B. keine parallelisierte, mit einem Wirkstoff behandelte Kontrollgruppe; es ist schwierig, den Effekt der medikamentösen Behandlung von dem Studieneffekt zu unterscheiden; Einfluss von anderen unabhängigen Faktoren (beispielsweise durch das Muster für die Aufnahme der Patienten in die Studie, den Versicherungsschutz, die Verfügbarkeit von Krankenhausbetten und die Verfügbarkeit einer gemeindebezogenen Unterstützung). (c) Die am häufigsten von Patienten berichteten Nebenwirkungen $\geq 5\%$ in zwei doppelblind kontrollierten klinischen Studien von Abilify Maintena[®] waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %), Schlaflosigkeit (5,8 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 %). (d) QUALIFY: Eine 28-wöchige, randomisierte, offene, Auswerterverblindete (hinsichtlich QLS, IAQ), direkte Vergleichsstudie von Abilify Maintena[®] 1 x monatlich und Paliperidonpalmitat 1 x monatlich. Nach dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde auf Überlegenheit geprüft. Die Aussagekraft als offene Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen. So kann die Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen und das Wissen um die angewendete Behandlung die Aussagen beeinflussen.

Gilenya® bei juveniler Multipler Sklerose

B. Kornek

■ Einleitung

Die Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter ist eine seltene Erkrankung, sie beginnt nur in etwa 3–5 % aller Fälle vor dem 18. Geburtstag. Dennoch bedarf sie aufgrund ihrer Besonderheiten einer gesonderten Beachtung. Zahlreiche Untersuchungen der letzten 15 Jahre haben gezeigt, dass die Erkrankung für die Betroffenen im Vergleich zur MS mit Beginn im Erwachsenenalter weniger günstig verlaufen kann. So haben die jungen Patientinnen und Patienten eine 2–3 × höhere Schubrate [1, 2] und langfristig tritt der Übergang in die sekundär progrediente Phase um etwa 10 Jahre früher ein [3]. Wenn chronisch rezidivierende Entzündungsvorgänge auf das sich entwickelnde Gehirn treffen, kann es zu einem verminderten Zuwachs an Hirnvolumen kommen, je nachdem wie hoch die Läsionslast ist [4]. Unabhängig von möglichen motorischen und koordinativen Problemen weisen viele Jugendliche mit MS kognitive Probleme, Fatigue und eine Neigung zu Depressionen auf.

■ Therapie der pädiatrischen MS

Bislang gab es keine randomisierten kontrollierten Studien zur Therapie der MS im Kindes- und Jugendalter. Eine Zulassung von der EMA gibt es dennoch für Interferon beta-1a s.c. (Rebif) ab 2 Jahren, Interferon beta-1b s.c. (Betaferon), Interferon beta 1a i.m. (Avonex) und Glatirameracetat (Copaxone) ab 12 Jahren. Die Zulassung erfolgte auf der Basis mehrerer, überwiegend retrospektiver, aber auch einiger prospektiver, nicht-kontrollierter Datensammlungen, welche ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie bei Erwachsenen zeigten. Mehrere Untersuchungen weisen außerdem auf häufige Therapiewechsel bei der juvenilen MS aufgrund der hohen klinischen und subklinischen Aktivität hin [5, 6].

Aufgrund der Problematik der Off-label-Therapie bei Kindern und Jugendlichen sowie der fehlenden validen Sicherheits-

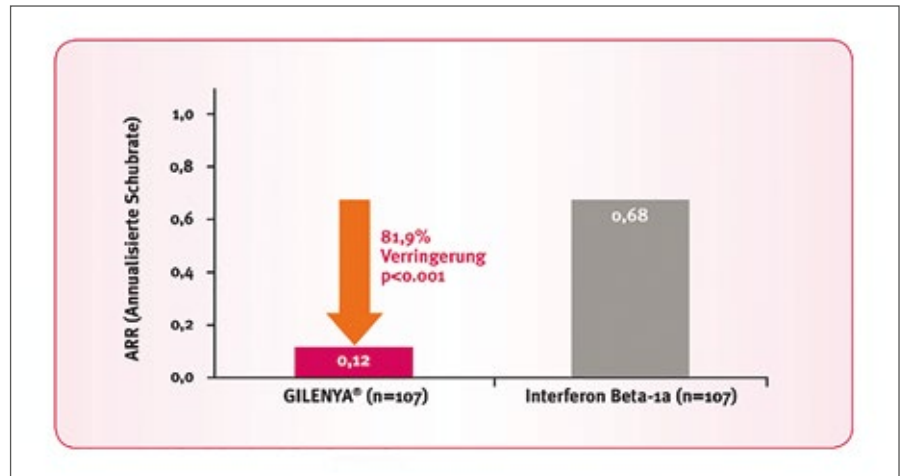


Abbildung 1: Signifikante Abnahme der annualisierten Schubrate in einer direkten Vergleichsstudie (mod. nach [8], © Novartis)

und Wirksamkeitsdaten wurde die Notwendigkeit randomisierter Therapiestudien zur pädiatrischen MS in einem Gipfelgespräch zwischen MS-Experten und Behörden nochmals betont [7]. Zudem weisen Subgruppenanalysen der Phase-III-Zulassungsstudien auf eine höhere Schubratenreduktion bei jüngeren Patienten unter immunmodulierenden bzw. immunsuppressiver Therapie hin. Die PARADIGMS ist hiermit die erste erfolgreich abgeschlossene Phase-III-Studie zur Behandlung der pädiatrischen MS.

■ PARADIGMS

In dieser prospektiven randomisierten multizentrischen aktiv-kontrollierten doppel-blinden Studie wurde Fingolimod mit Interferon beta-1a i.m. verglichen [8]. Primärer Endpunkt war die annualisierte Schubrate. Sekundäre Endpunkte waren die Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a i.m. in Hinblick auf die Entstehung neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen im MRT sowie die Abnahme von Kontrastmittel-aufnehmenden T1-Läsionen, die Zeit bis zum ersten Schub sowie der Anteil schubfreier Patienten. Weitere wichtige Endpunkte waren die Sicherheit und Verträglichkeit von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a i.m.

Die Studie wurde an 80 Zentren in 25 Ländern durchgeführt. Eingeschlossen

wurden Kinder und Jugendliche zwischen 10 und < 18 Jahren mit aktiver schubförmiger MS in Klinik oder Bildung mit oder ohne Vortherapie. Das Studiendesign wurde in Anlehnung an die TRANSFORMS-Studie (Fingolimod versus Avonex bei Erwachsenen mit schubförmiger MS) gewählt. Nach Vorgabe der EMA wurden die Patienten nach Abschluss der 2-jährigen Kernstudie in eine 5-jährige Extensionsstudie zur Gewinnung von Langzeitsicherheitsdaten übergeführt.

Von den 215 eingeschlossenen Patienten wurden 107 zu Fingolimod und 108 zu Interferon beta-1a i.m. randomisiert. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung im Mittel 15,3 Jahre alt, 78 % waren zwischen 14 und < 18 Jahre alt, 12 bzw. 8 % waren zwischen 10 und < 12 Jahre alt. Erwartungsgemäß war die Zahl präpubertärer Kinder gering (insgesamt 10).

In Hinblick auf den primären Endpunkt führte Fingolimod zu einer 81,9 % igen Reduktion der jährlichen Schubrate gegenüber Interferon beta-1a i.m. (Abbildung 1). Unter Fingolimod blieben 85,7 % schubfrei im Gegensatz zu Interferon beta-1a i.m. mit 38,8 %. Die Zahl neuer / sich vergrößernder Läsionen verringerte sich um 52,6 % und die Zahl Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen verringerte sich um 66 % unter Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a

i.m. Die jährliche Rate von Gehirnvolumensverlust war signifikant geringer unter Fingolimod als unter Interferon beta-1a i.m. (0,48 versus 0,8). Der Anteil an Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression über 3 Monate war erwartungsgemäß gering in beiden Gruppen, dennoch zeigte sich auch hier eine Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Avonex (95,2 % versus 84,7 %).

In Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit zeigten sich unter Fingolimod insgesamt weniger, dafür etwas mehr schwerwiegende Nebenwirkungen als unter dem Komparator. Insgesamt war das Sicherheitsprofil unter Fingolimod konsistent mit den bisherigen Langzeitsicherheitsdaten bei Erwachsenen mit schubförmiger Multipler Sklerose. Patienten unter Fingolimod zeigten etwas häufiger Leukopenie (14 % versus 2,8 %), die auf den Mechanismus der Lymphozytensequestration im Lymphknoten zurückzuführen ist. Leukopenie erhöht das Infektionsrisiko, sodass unter Fingolimod etwas häufiger Infekte als schwerwiegende Nebenwirkungen angegeben wurden. Grippe-ähnliche Beschwerden waren die häufigsten Nebenwirkungen in der Interferon beta-1a i.m.-Gruppe. Epileptische Anfälle traten bei 6 Patienten

der Fingolimod-Gruppe und bei 1 Patienten der Avonex-Gruppe auf. Anfälle könnten bei pädiatrischen Patienten unter Fingolimod eine größere Rolle spielen als bei Erwachsenen und werden daher in Folge weiter überwacht. Hautmalignome traten in der Studie keine auf. 18,5 % unter Interferon beta-1a i.m. versus 6,5 % der Teilnehmer unter Fingolimod beendeten die Studie vorzeitig, etwas die Hälfte der Studienabbrüche unter Interferon beta-1a i.m. erfolgte aufgrund unzureichender Wirksamkeit.

Zusammenfassend zeigte sich bei pädiatrischen Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose eine eindrucksvoll höhere Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a i.m. in Hinblick auf die Schubratenreduktion und andere klinische und MRT-Parameter bei vergleichbarem Sicherheitsprofil.

Fingolimod wurde im Dezember 2018 von der EMA zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit aktiver schubförmiger MS zwischen 10 und < 18 Jahren freigegeben. Fingolimod ist damit die erste Substanz zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit MS, deren Wirksamkeit und Sicherheit in einer Phase-III-Studie nachgewiesen wurde.

Die Studie ist in Hinblick auf ihr Design beispielgebend, die Ergebnisse eröffnen nun eine neue und hochwirksame Therapieoption für diese Altersgruppe.

Literatur:

1. Gorman MP et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. Arch Neurol 2009; 66: 54–9.
2. Benson LA et al. Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. Mult Scler Rel Dis 2014; 3: 186–93.
3. Renoux C et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl J Med 2007; 356: 2603–13.
4. Aubert-Broche B et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. Neurology 2014; 83: 2140–6.
5. Baroncini et al. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: A multi-center, Italian, retrospective, observational cohort. Mult Scler 2018; Jan 1: doi: 10.1177/1352458518754364. [Epub ahead of print]
6. Huppke P et al. Treatment of highly active pediatric multiple sclerosis. Mult Scler 2017; Sep 1: doi: 10.1177/1352458517732843. [Epub ahead of print]
7. Chitnis T et al. International Pediatric MS Study Group Clinical Trials Summit. Meeting report. Neurology 2013; 80: 1161–8.
8. Chitnis T et al. Trial of Fingolimod versus Interferon beta 1a in pediatric multiple sclerosis. N Engl J Med 2018; 379: 1017–27.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Barbara Kornek
Abteilung für Neurologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-mail:
barbara.kornek@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 2

▼ 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® 0,25 mg Hartkapseln. Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Gilenya 0,25 mg Hartkapseln: Jede 0,25 mg Hartkapsel enthält 0,25 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). Gilenya 0,5 mg Hartkapseln: Jede 0,5 mg Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Gilenya 0,25 mg Hartkapseln: **Kapselinhalt:** Mannitol (Ph.Eur.), Hypromellose, Hydroxypropylbetadex, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Druckfarbe:** Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527), Gilenya 0,5 mg Hartkapseln **Kapselinhalt:** Mannitol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Druckfarbe, Schellack (E904), Ethanol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Butan-1-ol, Propylenglycol (E1520), Gereinigtes Wasser, Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527), Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Dimeticon. **Anwendungsgebiete:** Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt: – Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). 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, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt 4.4 Fachinformation). – 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: 12/2018

■ Antidepressants and hepatotoxicity: a cohort study among 5 million individuals registered in the French National Health Insurance Database

Billioti de Gage S et al. *CNS Drugs* 2018; 32: 673–84

Einleitung

Medikamenteninduzierte Leberschäden stellen die wesentlichste Ursache von akutem Leberversagen, Post-Marketing-Warnungen und Marktrücknahmen dar. Die Angaben zur Inzidenz liegen zwischen 1 und 19 pro 100.000 Patientenjahre, wobei es sich dabei wahrscheinlich um zu geringe Einschätzungen handelt.

Nahezu jedes Antidepressivum kann, auch in therapeutischen Dosen, hepatotoxisch sein, wobei es zu hepatozellulären, cholestatischen oder gemischten Schädigungen kommen kann. Diese Schäden sind üblicherweise spezifisch, unvorhersagbar, weisen keinen offensichtlichen Zusammenhang mit der Dosis auf und treten in einem Zeitraum von wenigen Tagen bis zu 6 Monaten nach Therapiebeginn auf. Unter den First-Line-Antidepressiva scheinen Agomelatin, Duloxetin und Tianeptin mit dem höchsten Risiko für Leberschäden assoziiert zu sein. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) sind die am häufigsten verordneten Antidepressiva und scheinen insgesamt ein günstigeres Sicherheitsprofil in Bezug auf Hepatotoxizität zu haben.

Daten zur Hepatotoxizität von Antidepressiva stammen hauptsächlich aus klinischen Studien und Fallberichten in Zusammenhang mit Pharmakovigilanz-Programmen. Beobachtungsstudien zur Evaluierung des hepatischen Risikos im klinischen Alltag sind selten, haben geringe Fallzahlen und beschäftigen sich vorwiegend mit Duloxetin. Um dieses Manko zu beseitigen und das Risiko schwerer Leberschäden in Zusammenhang mit der Einleitung einer Behandlung mit den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs)

Venlafaxin, Milnacipran und Duloxetin sowie anderen Antidepressiva (Mianserin, Mirtazapin, Tianeptin und Agomelatin) im Vergleich zu SSRIs unter „Real-Life“-Bedingungen zu evaluieren, wurde in Frankreich eine Kohortenstudie initiiert, in die die Daten von knapp 5 Millionen Patienten eingegangen sind.

Methode

Die Datenbasis dieser Studie stellte die Französische Krankenversicherung SNIIRAM dar. In die Auswertung gelangten die Daten von Patienten ab dem 25. Lebensjahr, die im Zeitraum von 2010 bis 2015 erstmals eines der oben angeführten Antidepressiva verordnet bekamen. Um nicht medikamentenassoziierte Leberschädigungen von der Analyse auszuschließen, wurden Patienten mit akuten oder chronischen Leberschäden, mit Pankreatitis, Krebs, HIV-Infektionen oder Alkoholabhängigkeit nicht in den Sample aufgenommen. Die Auswertung erfolgte in 8 Gruppen (SSRIs, Venlafaxin, Milnacipran, Duloxetin, Mianserin, Mirtazapin, Tianeptin, Agomelatin) – je nachdem, welches Antidepressivum verordnet wurde.

Endpunkt war das Auftreten eines möglicherweise mit der Antidepressiva-Einnahme assoziierten, schweren Leberschadens innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Therapie, der eine Spitalweisung erforderlich machte.

Ergebnisse

Insgesamt wurde im Beobachtungszeitraum bei 4.966.857 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 52 Jahren, davon 68 % Frauen, eine Therapie mit einem Antidepressivum begonnen. In den meisten Fällen wurde das Medikament von Allgemeinmediziner verschrieben. Die Verordnung von Milnacipran, Mir-

tazapin und Agomelatin erfolgte bei 8 bis 15 % durch einen niedergelassenen Psychiater, während nur < 7 % der anderen Antidepressiva durch einen Facharzt verschrieben worden waren.

Insgesamt wurden 382 schwere Leberschäden identifiziert: 258 bei SSRIs, 36 bei Venlafaxin, 12 bei Duloxetin, 29 bei Mianserin, 15 bei Mirtazapin, 24 bei Tianeptin und 8 bei Agomelatin. Kein Ereignis trat unter Milnacipran auf. Geschlechts- und altersstandardisierte Inzidenzraten je 100.000 Personenjahre waren 19,2 für SSRIs, 22,2 für Venlafaxin, 12,6 für Duloxetin, 21,5 für Mianserin, 32,8 für Mirtazapin, 31,6 für Tianeptin und 24,6 für Agomelatin.

Diese Resultate wurden auch in einer zusätzlich durchgeführten Fall-Zeit-Kontrolle, durch die eine Verfälschung der Ergebnisse durch mögliche, nicht berücksichtigte Einflussfaktoren ausgeschlossen werden sollte, bestätigt.

Fazit

Diese erste groß angelegte Beobachtungsstudie an knapp 5 Millionen Personen zeigt, dass es keinen wie immer gearteten Klasseneffekt für das Risiko von schweren Leberschäden gibt. Während das Risiko für Milnacipran, welches nicht in der Leber metabolisiert wird, erwartungsgemäß praktisch Null ist, zeigten sich im „Real-Life“-Setting doch erstaunliche Unterschiede bei den anderen Antidepressiva, die nicht durch die Fachinformation erklärbar sind.

Die Autoren bieten dafür zwei Erklärungen an: Entweder besteht tatsächlich kein Unterschied in Bezug auf das Risiko für Leberschäden zwischen den untersuchten Substanzen oder es werden bei Patienten mit erhöhter Suszeptibilität für medikamenteninduzierte Leberschäden Medikamente, die vermutlich hepatotoxisch sind, nicht verschrieben.

Korrespondenz:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

SICHER IM AUFWIND



BEI DEPRESSIONEN: MILNACIPRAN

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

SEROTONIN

NORADRENALIN

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



WEIL ES WIRKT.



**FREI
VON**

CYP-450
Interaktionen²
QT-Zeit
Verlängerung³

**EINE SORGE WENIGER
BEI POLYPHARMAZIE**

**GERMANIA
PHARMAZEUTIKA**

1150 Wien, Schuselkgasse 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. Periclou et al. "Effects of Milnacipran on Cardiac Repolarization in Healthy Participants" J Clin Pharmacol 2010; 50: 422-433

25 Jahre Sicherheitsdaten aus der längsten durchgehenden Studie mit Copaxone® (Glatirameracetat) zur Behandlung schubförmig verlaufender Formen der multiplen Sklerose

Die Sicherheitsergebnisse stammen aus der Open-label-Verlängerungsstudie der ursprünglichen Pivotalstudie mit COPAXONE® und wurden bei der ECTRIMS-Jahreskonferenz 2018 in Berlin vorgestellt.

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. verlautbarten am 12. Oktober 2018 die Sicherheits- und Verträglichkeitsergebnisse anhand der 25-Jahresdaten der Open-label-Verlängerungsstudie der ursprünglichen Pivotalstudie mit COPAXONE® (Glatirameracetat) zur Behandlung schubförmig verlaufender Formen der Multiplen Sklerose (RMS).

Die Verlängerungsstudie untersuchte anfänglich die Sicherheit von COPAXONE® 20 mg/ml 1× täglich und danach auch die Sicherheit der 40 mg/ml Formulierung zur 3× wöchentlichen Verabreichung, als diese etwa 20 Jahre später zur Verfügung stand. Patienten, die an der ursprünglichen 36-monatigen, randomisierten, placebokontrollierten Studie teilnahmen, konnten auch an der Open-label-Verlängerungsstudie teilnehmen, in welcher Patienten, die COPAXONE® erhalten hatten, diese Behandlung fortsetzten, während jene, die Placebo erhalten hatten, zur COPAXONE®-Therapie wechselten.

Die Ergebnisse zeigen, dass die langfristige Therapie mit COPAXONE® ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sowie niedrige Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE) bzw. unmittelbarer Post-Injektionsreaktionen aufwies.

„COPAXONE® ist die einzige Therapie zur Behandlung der RMS, bei der Pa-

tienten über mehr als zwei Jahrzehnte prospektiv nachverfolgt wurden“, bemerkte Dr. Danny McBryan, Senior Vice President Global Medical Affairs and Pharmacovigilance bei Teva. „Das Sicherheitsprofil, das COPAXONE® zeigte, ist beruhigend, da die Bereitstellung einer sicheren und wirksamen Behandlungsoption für RMS-Patienten für uns immer Priorität hat.“

„Das unerschütterliche Engagement von Teva für alle MS-Betroffene zeigt sich in der Bereitschaft, diese Studie durchzuführen“, erklärte der Hauptautor Dr. Corey Ford, Neurologe an der University of New Mexico Health Sciences Center. „Wir danken den Studienteilnehmern und deren Familien für ihren Beitrag, wodurch wir die klinische Evidenz schaffen konnten, COPAXONE® als sichere und verträgliche Behandlungsoption für Menschen, die mit RMS leben, zu bestätigen.“

Über Teva

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NYSE und TASE: TEVA) ist weltweit führend im Bereich von Generika und bietet innovative Therapien für ausgewählte Indikationen wie Schmerzen, ZNS- und Atemwegserkrankungen. Wir liefern qualitativ hochwertige Generika und Arzneimittel für fast alle therapeutischen Bereiche, um unerfüllte Patientenbedürfnisse abzudecken. Unsere bewährten Produkte beinhalten Generika,



Arzneimittelspezialitäten, rezeptfreie Produkte sowie aktive Wirkstoffe und bauen auf hundertjährige Erfahrung, voll integrierte Forschung und Entwicklung sowie eine starke operative Tätigkeit mit weltweiter Infrastruktur und Größenordnung.

Es ist uns ein Anliegen, auf soziale und umweltfreundliche Art zu agieren. In unserer Zentrale in Israel und Produktions- und Forschungsstätten auf der ganzen Welt beschäftigen wir 45.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, die es sich zur Aufgabe gemacht haben, das Leben von Millionen von Patienten zu verbessern.

Fachkurzinformation siehe Seite 44

Weitere Informationen:



Teva Pharma GmbH
Jacqueline Zeindlinger
A-1220 Wien, Donaueity-Straße 11,
Ares-Tower, Top 13
E-mail:
jacqueline.zeindlinger@tevapharm.at
www.tevapharm.com

Datum der Erstellung: Oktober 2018
Ref: AU/CPX/18/0039

KEEP THEIR FUTURE FULL OF POSSIBILITIES



Fachkurzinformation zum Text auf Seite 42 und zum Inserat auf Seite 43

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 Glatiramerpro 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:** 11/2018.

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.

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 48 und zum Inserat auf Seite 49

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), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b); Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (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 NVA 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 NVA 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 Lungenembolektomie:** 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 Lungenembolektomie 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 Weichteilgewebsblutungen; Ausschlag; Juckreiz; makroskop. Hämaturie/urethrale Blutungsquelle; vaginale Blutung; Blutung an Punktionsstelle; 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 Operationssitus. *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.

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 ersten Einnahme auf, im Unterschied zu anderen Schlafmitteln kann es aber ein bis drei Wochen bis zum vollen Wirkeintritt dauern [2].

Keine Beeinträchtigung der Kognition

Weder beeinträchtigt eine Therapie mit retardiertem Melatonin die Gedächtnisleistung, noch kommt es zu einer Er-

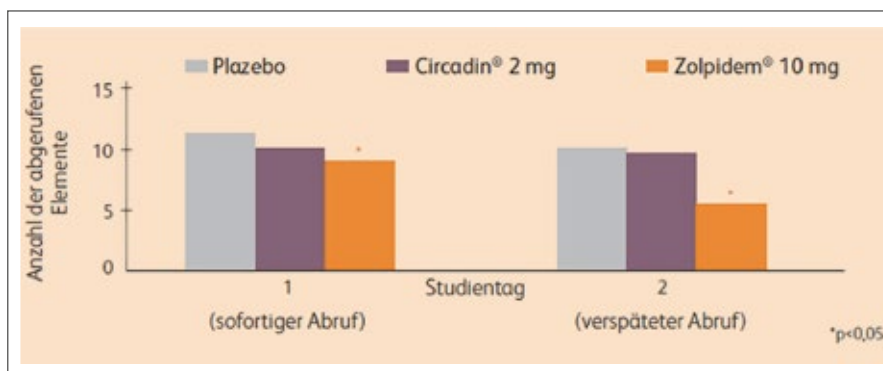


Abbildung 1: Circadin® beeinträchtigt nicht die Kognition (mod. nach [5], © Sanova)

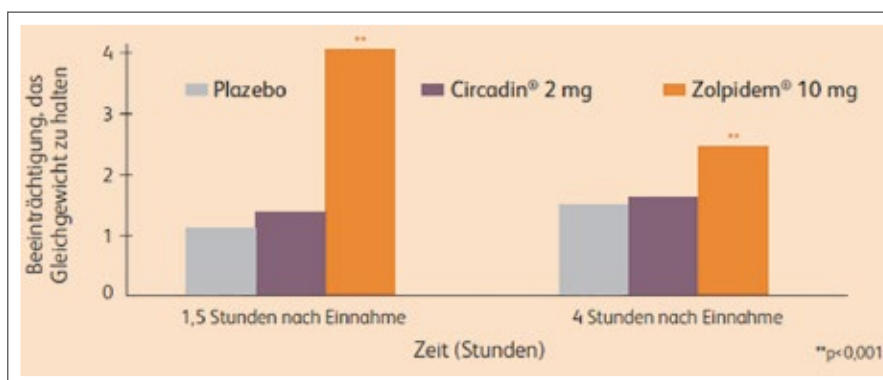


Abbildung 2: Unter Circadin® kommt es zu keiner Erhöhung des Sturzrisikos (mod. nach [6], © Sanova)

höhung des Risikos nächtlicher Stürze (Abbildung 1 und 2) [5, 6].

Dass die kognitiven Fähigkeiten erhalten bleiben, ist vor allem für die Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Patienten essentiell. In einer Studie wurden die Auswirkungen von verzögert freigesetztem Melatonin 2 mg (Circadin®), von Zolpidem und einer Kombination dieser beiden Substanzen auf die Kognition, die psychomotorischen Funktionen, das Gedächtnis sowie die Fahrtüchtigkeit von gesunden mittelalten und älteren Probanden ermittelt [5]. Dabei zeigte sich, dass die alleinige Einnahme von Circadin® keinerlei Auswirkungen auf die einzelnen kognitiven Parameter hat. Unter Zolpidem kam es eine bzw. vier 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 mehr beobachtet, allerdings war die reduzierte Gedächtnisleistung am nächsten Tag nach Zolpidem-Gabe stärker ausgeprägt. Die

Autoren schließen aus diesen Daten, dass Circadin® keinen negativen Effekt auf die psychomotorische Funktion, das Gedächtnis und die Fahrtüchtigkeit hat, während Zolpidem akut die psychomotorische Performance und die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt und sich auch am folgenden Tag negativ auf die Gedächtnisleistung auswirkt.

Therapeutische Ziele

Zielkriterien für die Anwendung von Schlafmitteln sind erholsamer Schlaf, die Regulierung der Schlafqualität, morgendliche Aufmerksamkeit und die Möglichkeit, längerfristig zu therapieren. Benzodiazepine und Zolpidem können diese Kriterien meist nicht erfüllen. Im Vergleich zu Zolpidem kommt es unter Circadin® nicht zu einer Erhöhung des Sturzrisikos [6].

Circadin® 2 mg sollte etwa ein bis zwei Stunden vor dem Zubettgehen und nach der letzten Mahlzeit eingenommen werden. Die retardiert freigesetzte Form von Melatonin ahmt die Wirkung der endogenen Melatoninsekretion als Taktgeber für die innere Uhr und die schlafanstoßende Wirkung bestmöglich nach [1,2].

Literatur:

1. EPAR Circadin, 2010
2. Circadin® Fachinformation, Stand 1 / 2019.
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, para-

somnias 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.

6. Otmani S. Effects of prolonged-release melatonin and zolpidem on postural stability in older adults. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27: 270–6.

Fachkurzinformation untenstehend**Weitere Information:**

Sanova Pharma GmbH

Gerhard Leopold

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-mail: gerhard.leopold@sanova.at

CIR_2019_003

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zu nebenstehendem Inserat

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:** 08.01.2019. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, 4 rue de Marivaux, 75002 Paris, Frankreich, E-mail: regulatory@neurim.com. **Vertrieb:** Sanova Pharma GmbH, 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.

CIR_2019_002

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/JNeurolNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz**Erscheinungsweise:** Bis zu 4x 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 Magazinettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

schrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

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

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

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

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 08.01.2019

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

www.sanova.at



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

Daiichi Sankyo Europe schließt europäisches Lizenzabkommen mit Esperion für Bempedoin-säure und die Bempedoinsäure/Ezetimib-Kombinationstablette ab

- Daiichi Sankyo Europe beabsichtigt, im Europäischen Wirtschaftsraum und in der Schweiz ein orales Bempedoinsäure-Präparat und eine Bempedoinsäure/Ezetimib-Kombinationstablette auf den Markt zu bringen.
- Bempedoinsäure ist der erste Vertreter einmal täglich oral einzunehmender ATP-Citrat-Lyase- (ACL-) Inhibitoren, die die Cholesterin- und Fettsäuresynthese in der Leber senken [1].
- Der Zulassungsantrag wird voraussichtlich im zweiten Quartal 2019 bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eingereicht und eine Zulassung wird für 2020 erwartet.

Daiichi Sankyo Europe und Esperion Therapeutics (NASDAQ: ESPR) haben einen exklusiven Lizenzvertrag geschlossen, der die Vermarktung von Bempedoinsäure und der Bempedoinsäure/Ezetimib-Kombinationstablette durch Daiichi Sankyo Europe im Europäischen Wirtschaftsraum und in der Schweiz vorsieht. Daiichi Sankyo Europe wird in diesen Gebieten für die Vermarktung und Produktion verantwortlich sein. Durch die Vereinbarung wird das kardiovaskuläre Portfolio von Daiichi Sankyo in Europa gestärkt und Synergien können genutzt werden.

Es besteht ein erheblicher Bedarf an zusätzlichen Behandlungsoptionen für jene Hypercholesterinämie-Patienten in Europa, bei denen der angestrebte LDL-C-Zielwert nicht erreicht wird. Selbst bei Patienten mit sehr hohem Risiko erreichen nur 32 % ihren LDL-C-Zielwert [2]. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Statinen auftreten und die daher Statine nur in der maximal verträglichen Dosis oder überhaupt keine Statine erhalten [3]. Bempedoinsäure weist einen leberspezifischen Wirkmechanismus auf, wodurch möglicherweise die mit Statinen verbundenen muskulären UAW vermieden werden können [1]. Die Anwendung von Bempedoinsäure in Kombination mit anderen lipidsenkenden Medikamenten ist ebenfalls Teil der klinischen Entwicklung [4].

Das robuste Entwicklungsprogramm zur Bempedoinsäure wurde im Oktober 2018 abgeschlossen. Das Programm umfasste insgesamt rund 4800 Patienten, wovon ca. 3100 Patienten mit Bempedoinsäure behandelt wurden; bei diesen konnte eine zusätzliche Senkung des LDL-C-Spiegels um bis zu 30 % erzielt werden, in Kombination mit Ezetimib sogar um bis zu 48 %. Die Ergebnisse zeigen, dass Bempedoinsäure gut verträglich und über einen längeren Zeitraum wirksam ist. Die Raten der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, muskulär-bedingten unerwünschten Ereignisse und die Abbruchraten waren in den Bempedoinsäure-Gruppen und der Placebo-Gruppe vergleichbar [5].

„Das Esperion-Team hat ein robustes, qualitativ hochwertiges Entwicklungsprogramm durchgeführt, das die Wirksamkeit und Sicherheit von Bempedoinsäure belegt. Dies untermauert in hohem Maße unser großes Vertrauen in dieses Produkt, das unser aktuelles kardiovaskuläres Portfolio ergänzen und stärken wird“, so Oliver Appelhaus, Managing Director DACH bei Daiichi Sankyo Deutschland.

„Wir freuen uns sehr, mit Daiichi Sankyo Europe einen Partner gefunden zu haben, um Bempedoinsäure einführen zu können. Der 1000 Mitarbeiter starke Geschäftsbereich ‚Kardiovaskuläre Erkrankungen‘ von Daiichi Sankyo Europe kann auf eine überzeugende Erfolgsgeschichte in der Arzneimittelvermarktung zurückblicken“, erläuterte Tim Mayleben,

Präsident und Chief Executive Officer von Esperion. *„Diese Vereinbarung ist der erste Schritt in der Entwicklung von Esperion von einem wegweisenden Forschungsunternehmen zu einem erfolgreichen kommerziellen Unternehmen.“*

Esperion schloss im Oktober 2018 sein LDL-C-Entwicklungsprogramm der Phase III zu Bempedoinsäure und zur Bempedoinsäure/Ezetimib-Kombinationstablette ab. Das Unternehmen plant, im Laufe des ersten Quartals 2019 New Drug Applications (NDA) bei der Food and Drug Administration (FDA) und im zweiten Quartal 2019 eine Marketing Authorization Application (MAA) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einzureichen. Die Zulassungsentscheidungen der FDA und EMA bezüglich Bempedoinsäure werden im ersten Halbjahr 2020 erwartet. Die weltweite Studie zum kardiovaskulären Outcome unter Bempedoinsäure „CLEAR Outcomes“ läuft derzeit noch, Daten hinsichtlich einer Senkung des kardiovaskulären Risikos werden für 2022 erwartet [6].

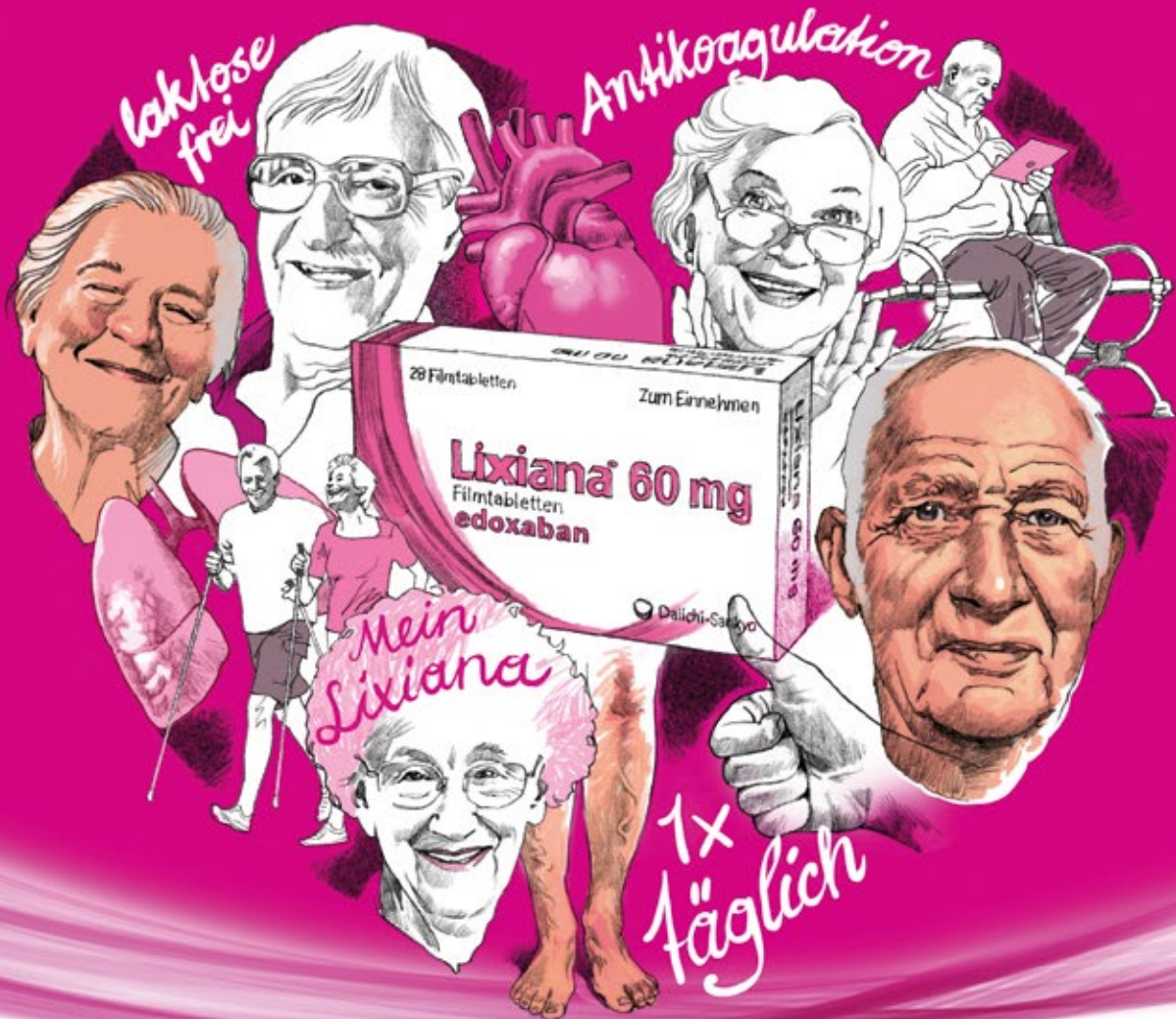
Literatur:

1. Pinkosky L, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nature* 2016; 10: 1038.
2. De Backer G, et al. Lipid Management of Patients with Coronary Heart Disease in 27 Countries in Europe: Results of EUROASPIRE V Survey of the European Society of Cardiology. Vorgestellt bei der EAS 2018. Verfügbar unter: <https://www.eas-society.org/news/399857/EAS2018-Late-Breaking-Clinical-Trial-EUROASPIRE-V.htm> (zuletzt gesehen: 29.01.2019).
3. Rosei EA, et al. Management of Hypercholesterolemia, Appropriateness of Therapeutic Approaches and New Drugs in Patients with High Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23: 217–30.
4. Thompson PD, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 556–67.
5. Phase 3 Top-Line Results from Study 2 & Cumulative Phase 3 Program Results. Esperion Investorenpräsentation. 29.10.2018. Verfügbar unter: <https://investor.esperion.com/static-files/32936da0-96f9-40e5-a12b-bd00e6698d> (zuletzt gesehen: 29.01.2019).
6. Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated with Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406?term=bempedoic+acid&rank=4> (zuletzt gesehen: 29.01.2019)

Weitere Informationen:

Mag. (FH) Elisabeth Keil
Country Manager
Daiichi Sankyo Austria GmbH
E-Mail: elisabeth.keil@daiichi-sankyo.at
www.daiichi-sankyo.at

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.



DGM
Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.

UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN **UMG**



**NEUROMUSKULÄRES
ZENTRUM
GÖTTINGEN**

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

24.

Kongress des Medizinisch- Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e. V.

9.–10. Mai 2019 | Göttingen

11. Mai 2019 Patientenfachtag

www.dgm-kongress.de

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 41

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 3. Umschlagseite

Perscleran 20 mg/ml bzw. 40 mg/ml-Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg bzw. 40 mg Glatirameracetat* entsprechend 18 mg bzw. 36 mg Glatiramer-Base pro Fertigspritze. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. 20 mg: * Aufgrund der Komplexität der Bestandteile kann kein spezifisches Polypeptid vollständig bezüglich der Aminosäuresequenz charakterisiert werden, jedoch ist die vollständige Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. 40 mg: * Glatirameracetat ist das Acetatsalz synthetischer Polypeptide, welches vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthält: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, im molaren Bereich von 0,129 bis 0,153, 0,392 bis 0,462, 0,086 bis 0,100, bzw. 0,300 bis 0,374. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Glatirameracetat ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS). Glatirameracetat ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. Gegenanzeigen: Glatirameracetat ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Immunstimulanzien; ATC-Code: L03AX13. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 20 mg: 4, 30 Stück; 40 mg: 2, 12 Stück.

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

update: 02.2017 (20 mg), 01.2018 (40 mg)

Perscleran®

Glatirameracetat

Referenzprodukt: Copaxone®

Die günstigste MS-Therapie in der hellgelben Box¹

Perscleran® - die 1. Wahl bei milder und moderater RRMS^{1,2}



Perscleran® 40 mg/ml zu 12 Stk.
Perscleran® 20 mg/ml zu 30 Stk.

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

→ Perscleran® ist vergleichbar wirksam und sicher
wie Copaxone®⁴

GEROT  LANNACH

www.perscleran.at

¹Verlaufsmodifizierende Therapie für milde/moderate Verlaufsformen der RRMS lt. den DGN-Leitlinien „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“, 01/2012, AWMF-Registernummer: 030/050; bei der Therapieentscheidung ist zusätzlich die R6V 2005 zu berücksichtigen: „Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen“ § 2 (2) Z1 und (3)

²VVZ 02/2018

³Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie an 794 RRMS-Patienten über 9 Monate (GATE-Studie): Cohen J, et al; JAMA Neurol 2015;72:1433-41; Public Assessment Report NL/H/3212/001/DC, 6.6.2016, <http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47219> [Letzter Zugriff: 07.02.2017]

⁴Public Assessment Report NL/H/3212/001/DC, 6.6.2016, <http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47219> [Letzter Zugriff: 07.02.2017] und Public Assessment Report NL/H/3779/001/DC, 18.1.2018, <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/51725> [Letzter Zugriff: 21.09.2018].

MS = Multiple Sklerose



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.