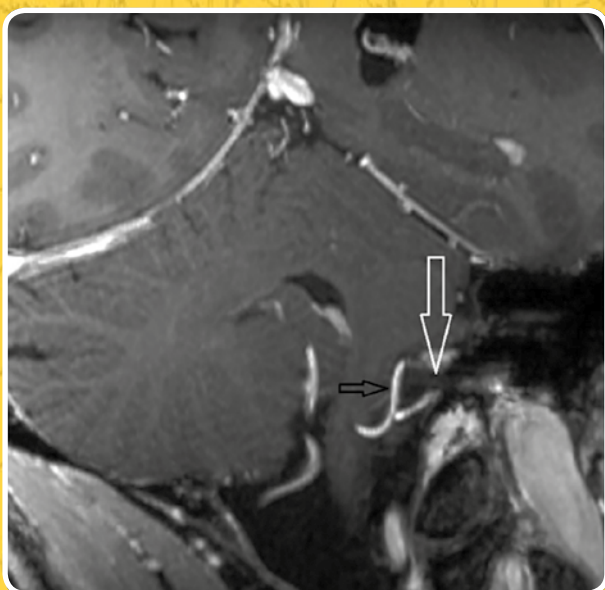


Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



NEUROLOGIE

Gleichgewichtsstörungen – ein Update

G. Wiest

Melatonin – Stellenwert in der Pathophysiologie und Therapie der Demenz vom Alzheimer-Typ

S. Seidel

NEUROCHIRURGIE

Interdisziplinäres Management kindlicher Schädel-Hirn-Traumata

T. Rossmann et al.

Rezidivierende idiopathische hypertrophe spinale Pachymeningitis: Fallbericht

M. Gollwitzer et al.

PSYCHIATRIE

Genetik der Schizophrenie

D. Rujescu

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

Für Sie gelesen

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Mehr
migränefreie
Tage für Ihre
Patienten!^{1,2}



Die Migräneprophylaxe

Einziger humaner Antikörper zur
CGRP-Rezeptorblockade^{*,3}

Neurologie

- 53 Gleichgewichtsstörungen – ein Update**
G. Wiest
- 58 Melatonin – Stellenwert in der Pathophysiologie und Therapie der Demenz vom Alzheimerstyp**
S. Seidel

Neurochirurgie

- 64 Interdisziplinäres Management kindlicher Schädel-Hirn-Traumata**
T. Rossmann, Ch. Scheibenpflug, M. Mühlbauer, W. Pfisterer
- 72 Rezidivierende idiopathische hypertrophe spinale Pachymeningitis: Fallbericht**
M. Gollwitzer, W. Hasenauer, A. Grimmer, A. Gruber

Psychiatrie

- 76 Genetik der Schizophrenie**
D. Rujescu

Rubriken

- 80 News-Screen Neurologie**
- 82 Für Sie gelesen**
- 84 Pharma-News**
- 87 Impressum**
- 88 Hinweise für Autoren**

Titelbild: 7-Tesla-MRT mit Darstellung einer Gefäßschlinge (AICA, schwarzer Pfeil) um den N. vestibulocochlearis (weißer Pfeil) bei einem Patienten mit vestibulärer Paroxysmie. Aus G. Wiest, Gleichgewichtsstörungen – ein Update, Abb. 1, S. 55.

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, Wien
H. Binder, Wien
Th. Brücke, Wien
M. Feichtinger, Graz
E. Fertl, Wien
C. Geretsegger, Salzburg
W. Grisold, Wien

A. Gruber, Linz
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



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.

Gleichgewichtsstörungen – ein Update

G. Wiest

Kurzfassung: Schwindel zählt zu den häufigsten Symptomen in der Medizin. In den letzten Jahren konnten bedeutende diagnostische und therapeutische Fortschritte erzielt werden, sodass gegenwärtig in nahezu 95 % aller Fälle von Gleichgewichtsstörungen die entsprechende Diagnose gestellt werden kann und etwa 90 % aller Patienten mit vestibulären Störungen erfolgreich therapiert werden können. Einen wichtigen diagnostischen Meilenstein der letzten Jahre stellt die Etablierung von Diagnosekriterien für verschiedene vestibuläre Krankheitsbilder durch die Barany-Society dar. Mittlerweile steht dem behandelnden Neurologen bzw. HNO-Arzt ein breites Spektrum an Therapieoptionen zur Verfügung, zuletzt auch vermehrt für die Behandlung zentral-vestibulärer Störungen. Die Etablierung nationaler Forschungs- und Behandlungszentren bzw. inter-

nationaler interdisziplinärer Netzwerke (wie das „dizzynet“) sind vielversprechende Ansätze, um der optimalen Versorgung und der gesundheitspolitischen Dimension des Symptoms „Schwindel“ fächerübergreifend gerecht zu werden.

Schlüsselwörter: Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, zentral-vestibuläre Störungen, Diagnosekriterien, Therapieoptionen

Abstract: Balance disorders – an update. Vertigo and dizziness are some of the most frequently encountered symptoms in general medicine. Over the last years significant diagnostic and therapeutic advances have been accomplished, enabling the treating physician to establish an accurate diagnosis in almost 95 % of cases and to provide a cure for patients with

balance disorders in almost 90 %. One of the milestones over the last years was the compilation of diagnostic criteria for various vestibular entities by the Barany Society. Currently a broad spectrum of therapeutic options is available for the treatment of vestibular diseases, increasingly also for the treatment of central-vestibular disorders. The establishment of national research and treatment centers for patients with balance problems and the emergence of interdisciplinary networks, like the „dizzynet“, are promising approaches for the improvement of patient care across medical disciplines. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (2): 53–7.**

Keywords: balance disorders, vertigo, dizziness, central-vestibular disorders, diagnostic criteria, therapeutic options

■ Klassifikation vestibulärer Störungen

Patienten mit Gleichgewichtsstörungen stellen für alle betroffenen medizinischen Fachgebiete eine diagnostische Herausforderung dar. Ein Hauptproblem dabei ist, dass für viele vestibuläre Krankheitsbilder nach wie vor keine einheitlichen Diagnosekriterien existieren. Diesem Umstand Rechnung tragend, wurde in einer jüngsten Initiative der Barany Society eine internationale Klassifikation vestibulärer Störungen ausgearbeitet (ICVD, International Classification of Vestibular Disorders). Innerhalb der letzten 3 Jahre konnten so Kriterien für den Morbus Menière [1], den benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel [2], die vestibuläre Paroxysmie [3], die bilaterale Vestibulopathie [4] und den sog. phobischen Schwindel [5] erarbeitet werden. Diese Diagnosekriterien können nun als Grundlage nicht nur für die klinische Arbeit mit Patienten mit Gleichgewichtsstörungen, sondern auch als Referenzpunkt für die vestibuläre Forschung herangezogen werden.

Die vestibuläre Migräne stellt für den Neurologen eine besondere diagnostische Schwierigkeit dar, da das klinische Erscheinungsbild sehr heterogen sein kann. Die Barany Society legte dazu ebenfalls bereits vor mehreren Jahren Diagnoserichtlinien vor [6]. Das Krankheitsbild der vestibulären Migräne wurde durch die International Headache Society nun auch in die 3. Edition der International Classification of Headache Disorders als eigene Entität in den Appendix zum Migränekopfschmerz aufgenommen [7].

■ Zentral-vestibuläre Störungen

Episodische Ataxie Typ 2 und CANVAS-Syndrom

Die Therapieoptionen der zerebellären Ataxien unterschiedlichster Ätiologie, insbesondere der damit assoziierten zentral-vestibulären Symptome, sind nach wie vor äußerst limitiert. Der „golden standard“ der Therapie besteht vorwiegend aus Physiotherapie, ergänzt durch Ergotherapie und Logopädie, deren Effektivität auch durch Studien belegt ist [8]. Bezüglich der medikamentösen Therapiemöglichkeiten der degenerativen zerebellären Ataxien herrscht Konsensus darüber, dass Azetazolamid und Aminopyridine bei der episodischen Ataxie Typ 2 effektiv sind [9].

Azetazolamid induziert in einer Dosierung von 250–1000 mg/d eine Veränderung der Erregbarkeit zerebellärer Neurone, basierend auf einer Änderung des pH-Wertes. Die ausgeprägten Nebenwirkungen, wie Nephrolithiasis, Parästhesien oder gastrointestinale Beschwerden, führten zur Suche nach Therapiealternativen. Die zunächst an Einzelfällen von EA-2-Patienten beobachtete Verringerung von Attackenfrequenz und -intensität durch 4-Aminopyridin, einem reversiblen Kaliumkanalblocker, konnte schließlich in einer randomisierten Studie belegt werden [10]. Die Dosierung von 4-Aminopyridin beträgt 2 × 5 mg bis 3 × 10 mg/d. Angesichts der kurzen Halbwertszeit von 4-Aminopyridin von 4 Stunden bietet sich als Option auch die Anwendung einer retardierten Form von 4-Aminopyridin an [11]. Gegenwärtig wird am Deutschen Schwindelzentrum in einer randomisierten Studie die Effektivität von Azetazolamid und retardiertem Aminopyridin bei der EA-2 untersucht.

Ein relativ neuer Therapieansatz in der Behandlung von Ataxien unterschiedlichster Ätiologie ist die Anwendung von Acetyl-DL-Leucin, einer modifizierten Aminosäure. Dieses Präparat wurde in Frankreich bereits seit Jahrzehnten zur symptomatischen Therapie bei Schwindel eingesetzt. In einer Fallserienstudie konnte gezeigt werden, dass Acetyl-DL-Leucin die Ataxieparameter von 13 Patienten mit degenerativer

Eingelangt am 23.04.2018, angenommen am 15.11.2018, Pre-Publishing Online am 10.01.2019

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Wiest, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gerald.wiest@meduniwien.ac.at

zerebellärer Ataxie signifikant verbesserte [12]. In einer weiteren Studie, ebenfalls einer Fallserie, konnte dieser Effekt jedoch nicht bestätigt werden [13]. Gegenwärtig wird in einer randomisierten europäischen Multicenter-Studie die Wirksamkeit von Acetyl-DL-Leucin an 108 Patienten mit hereditären und nicht-hereditären Ataxien untersucht [14].

Eine besondere Entität unter den zentral vestibulären Störungen stellt das sogenannte CANVAS (Cerebellar Ataxia with Neuropathy and bilateral Vestibular Areflexia Syndrome) dar, dessen vollständiger Phänotyp erst kürzlich beschrieben wurde. Die Besonderheit von CANVAS liegt darin, dass die betroffenen Patienten neben einer langsam progredienten zerebellären Ataxie auch eine beidseitige peripher-vestibuläre Störung, d.h. eine bilaterale Vestibulopathie aufweisen, die apparativ durch kalorische Testung, Video-Kopfpulstest und durch Rotationstests am Drehstuhl diagnostiziert wird. Zudem haben die Patienten auch ein somatosensorisches Defizit in Form einer Polyneuropathie [15] und autonome Störungen [16]. Das Prädilektionsalter für den Krankheitsbeginn liegt um das 60. Lebensjahr und es wird ein rezessiver Erbgang vermutet. Bislang existieren noch keine Therapieansätze zu diesem Krankheitsbild.

Downbeat-Nystagmus

Der Downbeat-Nystagmus (DBN) ist die häufigste Form des erworbenen persistierenden Nystagmus [17] und ist durch eine Gangunsicherheit und Oszillopsien charakterisiert. Pathophysiologisch liegt dem DBN eine zentral-vestibuläre Funktionsstörung im Flocculus zugrunde, etwa im Rahmen einer spinozerebellären Ataxie, Multisystematrophie oder Arnold-Chiari-Malformation [18]. Der reversible Kaliumkanalblocker 3-4-Diaminopyridin war die erste Substanz, die in der Behandlung des DBN eingesetzt wurde. Aufgrund der besseren Permeabilität durch die Blut-Hirnschranke wird gegenwärtig 4-Aminopyridin der Vorzug gegeben [19]. Die Substanz verbessert mit einer Halbwertszeit von 4 Stunden (Dosierung von 2–4 x 5 mg /d) passager die Funktion zerebellärer Neurone, was klinisch zu einer Verminderung der Nystagmusintensität und folglich zu verminderten Oszillopsien und einer Verbesserung der Gangstabilität führt. Alternativ kann auch die retardierte Form (Fampyra) eingesetzt werden.

Mit Chlorzoxazon, einem Aktivator Kalzium-aktivierter Kaliumkanäle, liegt eine neue Substanz vor, die in der Behandlung von DBN eingesetzt werden kann. In einer Pilotstudie konnte belegt werden, dass Chlorzoxazon in einer Dosierung von 3 x 500 mg die Intensität des DBN reduziert und das Gangbild verbessert [20], sodass diese Substanz als Alternative bei Kontraindikation von 4-Aminopyridin versucht werden kann.

Rezente experimentelle Studien konnten zeigen, dass der DBN eine deutliche Abhängigkeit von der Schwerkraft aufweist, was sich klinisch dahingehend manifestiert, dass die Oszillopsien vor allem beim Kopfvorbeugen, wie etwa beim Lesen, zunehmen und im Liegen abnehmen.

Upbeat-Nystagmus

Der Upbeat-Nystagmus (UBN) wird weitaus seltener beobachtet als der DBN. Ersterer wird symptomatisch vor allem bei medullären oder pontomesenzephalen Läsionen diagnosti-

ziert, Intoxikationen (z. B. Lithium) sind eine weitere mögliche Ursache. Für den UBN gilt Baclofen in einer Dosierung von 5–10 mg 3 x/d nach wie vor als die Standardtherapie [21]. Einzelberichte bestätigten auch einen positiven Effekt von 4-Aminopyridin [22] und Memantin [23] auf den UBN.

Vestibuläre Migräne

Die vestibuläre Migräne gilt angesichts ihrer heterogenen Phänomenologie als das Chamäleon unter den neuro-otologischen Erkrankungen. Die Etablierung von Diagnosekriterien für die vestibuläre Migräne durch die Barany-Society stellte einen entscheidenden Schritt zur besseren klinischen Abgrenzbarkeit dieser Entität dar [6]. Im Hinblick auf die Pharmakotherapie der vestibulären Migräne liegt nur eine randomisierte und kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Flunarizin (10 mg/d) vor [24]. Für die Wirksamkeit anderer Substanzen, die in der Behandlung der vestibulären Migräne häufig off-label eingesetzt werden – wie etwa Antikonvulsiva oder Antidepressiva –, besteht zum aktuellen Zeitpunkt nach wie vor keine Evidenz [25]. Gegenwärtig ist eine Studie über die Wirksamkeit von Metoprolol in der Therapie der vestibulären Migräne laufend [26].

■ Peripher-vestibuläre Störungen

Morbus Menière

In der Prophylaxe der Menière-Attacken wird aktuell Betahistin, ein H3-Antagonist und H1-Agonist, eingesetzt. Es wird suspiziert, dass die therapeutische Wirkung durch den erhöhten cochleären Blutfluss und durch die Verringerung des peripher-vestibulären Inputs bedingt ist. Basierend auf einer Studie von 2008 wurde bis vor kurzem eine hochdosierte Therapie mit 3 x 48 mg/d empfohlen, die bis zu einer 6-monatigen Anfallsfreiheit fortgeführt werden sollte [27]. Eine 2016 publizierte, randomisierte und kontrollierte Multicenterstudie (BEMED) erbrachte allerdings das überraschende Ergebnis, dass weder 2 x 24 mg noch 3 x 48 mg Betahistin pro Tag die Inzidenz von Menière-Attacken im Vergleich zu Placebo vermindern [28].

Während einige Experten damit die Wirkungslosigkeit von Betahistin in der Menière-Behandlung bestätigt sahen, gehen andere Experten davon aus, dass für die Effektivität der Therapie noch höhere Dosen erforderlich sind. Tatsächlich zeigten vorangehende Studien, dass Betahistindosierungen zwischen 288 mg und 480 mg /d wirksam waren, nachdem Dosierungen von 3 x 48 mg/d zuvor ineffektiv waren [29]. In den Leitlinien der DGN wird derzeit noch die hochdosierte Therapie mit 3 x 48 mg/d über 12 Monate empfohlen. Andere Therapiemaßnahmen wie etwa die Einhaltung einer salzarmen Kost, die Anwendung von Diuretika oder die operative Sakkotomie gelten mittlerweile als obsolet.

Für Patienten mit therapieresistenten und häufigen Menière-Attacken, welche die Lebensqualität der Patienten sehr beeinträchtigen, gilt die Eskalationstherapie mittels transtympanaler Gentamicin-Injektion mittlerweile als Standard [30]. Die Wirkung von Gentamicin beruht darauf, dass es direkt vestibuläre Typ-I-Haarzellen schädigt und damit eine einseitige Ausschaltung des Vestibularorganes bedingt. Mehrere Studien konnten belegen, dass dadurch die Attackenfrequenz vermindert werden konnte [31]. Einschränkung muss jedoch angefügt werden, dass als Nebenerscheinung bei einem gewissen

Prozentsatz der Patienten Hörstörungen auftreten können, weshalb diese Therapieform nur von HNO-Zentren mit entsprechender langjähriger Expertise durchgeführt werden sollte. Ein weiterer limitierender Faktor dieser Therapieoption ist die Tatsache, dass es selbst bei erfolgreicher Behandlung des betroffenen Innenohres in den Folgejahren zu neuen Attacken auf dem anderen Ohr kommen kann.

Eine weitere invasive, jedoch nicht-ablative Form der Menière-Attackenkupierung stellt die transtympanale Applikation von Steroiden dar [32]. Eine kürzlich durchgeführte Doppelblindstudie konnte zeigen, dass die transtympanale Instillation von Gentamicin zu einer 87 %igen und die Applikation von Methylprednisolon zu einer 90 %igen Attackenreduktion führte [33]. Es wird gegenwärtig empfohlen, die Wahl der Substanz von der individuellen Expertise und von jeweiligen Patienten-faktoren abhängig zu machen [33].

Vestibuläre Paroxysmie

Die vestibuläre Paroxysmie (VP) ist als Nervenkompressionsyndrom zwischen einem Gefäß und dem N. vestibulocochlearis definiert und ist durch wiederholte Vertigoattacken unterschiedlichen Ausmaßes und Dauer charakterisiert. Die Diagnosestellung stellt für den Neurologen bzw. HNO-Arzt oft eine Herausforderung dar, da der ursächliche Gefäß-Nervenkontakt nicht immer eindeutig in der (CISS-) MRT nachweisbar ist. Zudem zeigen Daten, dass bei gesunden Probanden in bis zu 30 % ein Gefäß-Nervenkontakt nachweisbar sein kann, ohne dass diese Personen jemals symptomatisch waren. Nicht selten erschweren zusätzliche Symptome wie passagere Hypakusis, Tinnitus oder die Triggerung durch gewisse Kopfpositionen die Diagnosestellung.

Die kürzlich von der Barany-Society etablierten Diagnosekriterien für die VP können nun als valide Referenz für den behandelnden Neurologen herangezogen werden [3]. Der im Rahmen einer VP fallweise beobachtbare Nystagmus kann sich sehr heterogen manifestieren, zudem ist ätiologisch nach wie vor unklar, ob es sich dabei um einen Ausfallsnystagmus oder um einen Reiznystagmus handelt. Eine rezente 7-Tesla-MRT-Studie erbrachte jedenfalls den Nachweis, dass es im Rahmen einer VP offenbar zu keiner strukturellen Läsion des N. vestibulocochlearis kommt, und ein allfällig beobachtbarer Nystagmus somit als Reiznystagmus interpretiert werden kann (Abbildung 1) [34].

Therapeutisch wird gegenwärtig Carbamazepin (bis zu 600 mg/d) bzw. Oxcarbazepin (bis zu 900 mg/d) empfohlen. Eine Verlaufsstudie erbrachte den Nachweis einer signifikanten Reduktion der Vertigoattacken unter dieser Therapie [35, 36]. In einer kürzlich publizierten Placebo-kontrollierten Studie konnte schließlich bestätigt werden, dass Oxcarbazepin in einer Dosierung von 900 mg/d zu einer signifikanten Reduktion der VP-Attacken führt [37]. Für Therapiealternativen wie Phenytoin, Valproat oder Gabapentin liegen bis dato noch keine Ergebnisse aus kontrollierten Studien vor.

Akute unilaterale Vestibulopathie

Aufgrund der Empfehlungen der Barany-Society soll für das Krankheitsbild des akuten peripheren Vestibularisausfalls anstelle der bisher üblichen Bezeichnung „Neuritis vestibularis“

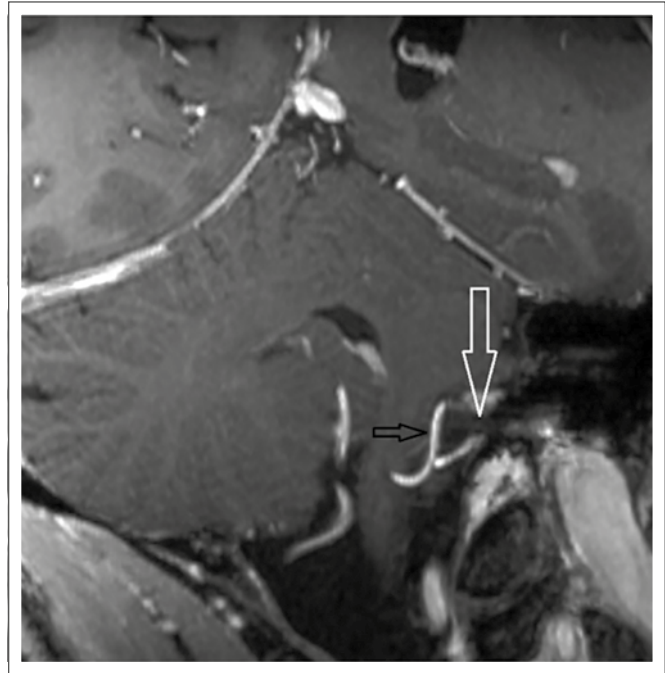


Abbildung 1: 7-Tesla-MRT mit Darstellung einer Gefäßschlinge (AICA, schwarzer Pfeil) um den N. vestibulocochlearis (weißer Pfeil) bei einem Patienten mit vestibulärer Paroxysmie.

der unspezifischere Terminus „akute unilaterale Vestibulopathie“ verwendet werden. Die Akuttherapie besteht neben der symptomatischen Therapie – die zur Verhinderung einer Protrahierung der zentralen Kompensation nur wenige Tage durchgeführt werden soll – nach wie vor in einer oralen Therapie mit Steroiden (100 mg Methylprednisolon, jeden 4. Tag um 25 mg reduzieren) [38]. Ein unterstützendes vestibuläres Trainingsprogramm verbessert zudem signifikant die zentrale Kompensation und damit das Outcome, wie Studien belegen [39].

Jüngste tierexperimentelle Daten bieten einen möglicherweise neuen Therapieansatz der akuten unilateralen Vestibulopathie an, da gezeigt werden konnte, dass 4-Aminopyridin die initiale vestibuläre Tonusimbalance und damit die klinischen Symptome minimiert, allerdings zu dem Preis, dass die zentrale Kompensation dadurch auch verzögert wird [40]. Möglicherweise ist 4-Aminopyridin dadurch weniger für die Therapie des einseitigen Vestibularisausfalls geeignet, sondern möglicherweise für die symptomatische Behandlung von selbstlimitierenden Menière-Attacken. Aktuell wurde eine Placebo-kontrollierte Studie am Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum in München initiiert, die den Effekt von Betahistin (3×48 mg/d) auf die zentrale Kompensation bei akuter unilateraler Vestibulopathie untersucht.

Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

Für den benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV) stehen therapeutisch mittlerweile für jeden Bogengang effektive Repositionsmanöver zur Verfügung. Mangels eines validen pathophysiologischen Konzeptes hinsichtlich der Ätiologie des BPPV existieren bis dato kaum Ansätze über die (prophylaktische) Pharmakotherapie des BPPV. Jüngste epidemiologische Daten über die Saisonalität des BPPV deuten darauf hin, dass die Inzidenz von BPPV an Monaten, in denen üblicherweise die niedrigsten Vitamin-D-Spiegel in der Allgemeinbevölke-

runge gemessen werden, am größten ist [41]. Damit korrelieren auch Ergebnisse von Studien, die signifikant erniedrigte Vitamin-D-Spiegel bei Patienten mit BPPV nachweisen konnten [42], bzw. deutlich erniedrigte Vitamin-D-Spiegel bei Patienten mit wiederholtem BPPV fanden [43]. Interessanterweise fand sich bei Patienten mit BPPV auch eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose [44], zudem scheint Osteoporose auch ein Risikofaktor für rezidivierenden benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel zu sein [45]. Angesichts der derzeitigen Datenlage kann noch keine Empfehlung dahingehend abgegeben werden, eine BPPV-Symptomatik adjuvant mit Vitamin-D zu therapieren. Aktuell sind kontrollierte Studien bezüglich der prophylaktischen Wirksamkeit von Vitamin-D beim BPPV im Gange (VitD@BPPV).

■ Netzwerk Schwindel

Seit dem Jahr 2008 etablierte das Bundesministerium für Bildung und Forschung in Deutschland insgesamt 8 Integrative Forschungs- und Behandlungszentren für Krankheitsbilder von gesundheitspolitischer Relevanz. Die hohe Qualität der patientenorientierten Forschung an diesen Zentren soll durch enge und effektive Zusammenarbeit zwischen den klinischen und experimentellen Abteilungen erreicht und gewährleistet werden. Ziel ist es, die Translation von Forschungsergebnissen in neue Behandlungsformen zu unterstützen.

Namhafte Zentren umfassen etwa das Centrum für Schlaganfallforschung in Berlin, das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz in Würzburg oder das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation in Hannover. An der LMU in München konnte aufgrund der vorbestehenden Expertise in der Gleichgewichtsforschung das Deutsche Schwindel- und Gleichgewichtszentrum etabliert werden. Die Schaffung dieses Zentrums stellt auch auf europäischer Ebene einen entscheidenden Impuls für die vestibuläre Forschung und die Behandlung von Patienten mit Gleichgewichtsstörungen dar. Zu den Aufgaben des Zentrums gehören nicht nur die interdisziplinäre und translationale vestibuläre Forschung, sondern auch die Versorgung von Patienten mit Gleichgewichtsstörungen auf nationaler und internationaler Ebene. Zu

den wichtigsten Initiativen des Deutschen Schwindelzentrums zählt auch die Etablierung der internationalen Plattform „dizzy-net“, die sich als Zusammenschluss vor allem europäischer Zentren verschiedener Fachdisziplinen versteht, die mit der Diagnostik und Behandlung von Gleichgewichtsstörungen befasst sind [46].

Zu den Zielsetzungen des Netzwerkes zählen vor allem die Ausarbeitung von Leitlinien, Schaffung von Datenbanken, Organisation internationaler Multicenter-Studien und die Organisation internationaler Fortbildungsveranstaltungen, wie etwa der jährlich stattfindenden „International Master Class“.

Der neue Ansatz des „dizzy-net“ besteht darin, dass sämtliche mit dem Symptom Schwindel befassten Fachdisziplinen in dieses Netzwerk eingebunden werden, da die bisherige Versorgung von Schwindelpatienten durch die kompartimentierten Strukturen des Gesundheitssystems nur unzureichend gewährleistet wird. Angesichts der Tatsache, dass Schwindel zu den häufigsten Symptomen in der Medizin zählt, ist zu hoffen, dass diese neuen Initiativen Patienten mit Schwindelbeschwerden dazu verhelfen, die adäquate Versorgung zu erhalten, um unnötige psychosoziale Belastungen und zusätzliche ökonomische Kosten durch unklare Diagnosen zu vermeiden.

Univ.-Prof. Dr. Gerald Wiest



© Foto Wilke / Mediendienst.net

Facharzt für Neurologie & Psychiatrie und Psychoanalytiker. Leiter der Spezialambulanz für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen und des Gleichgewichtslabors an der Univ. Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität Wien. Forschungsaufenthalte an der University of California (UCLA), USA, und Research Training Programs am UCL London, UK, und der Yale University, USA. Von 2007 bis 2014 Leiter der AG Schwindel der ÖGN. Seit 2014 im Advisory Board des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums an der LMU in München. Expert Panel Member für Neurootologie und Neuro-Ophthalmologie der EAN.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, et al. Classification Committee of the Bárány Society; Japan Society for Equilibrium Research; European Academy of Otolaryngology and Neurotology (EAONO); Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS); Korean Balance Society. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res* 2015; 25: 1–7.
- von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, Fife T, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2015; 25: 105–17.
- Strupp M, Lopez-Escamez JA, Kim JS, Straumann D, et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria. Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *J Vestib Res* 2017; 27: 177–89.
- Staub JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res* 2017; 27: 191–208.
- Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2012; 22: 167–72.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
- Ilg W, Brötzel D, Burkard S, Giese MA, et al. Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2239–46.
- Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, et al. Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders. *Cerebellum* 2014; 13: 248–68.
- Strupp M, Kalla R, Claassen J, Adrion C, et al. A randomized trial of 4-aminopyridine in EA2 and related familial episodic ataxias. *Neurology* 2011; 77: 269–75.
- Claassen J, Teufel J, Kalla R, Spiegel R, Strupp M. Effects of dalfampridine on attacks in patients with episodic ataxia type 2: an observational study. *J Neurol* 2013; 260: 668–9.
- Strupp M, Teufel J, Habs M, Feueracker R, et al. Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series. *J Neurol* 2013; 260: 2556–61.
- Pelz JO, Fricke C, Saur D, Claassen J. Failure to confirm benefit of acetyl-DL-leucine in degenerative cerebellar ataxia: a case series. *J Neurol* 2015; 262: 1373–5.
- Feil K, Adrion C, Teufel J, Bösch S, et al. Effects of acetyl-DL-leucine on cerebellar ataxia (ALCAT trial): study protocol for a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover phase III trial. *BMC Neurol* 2017; 17: 7.
- Szmulewicz DJ, McLean CA, MacDougall HG, Roberts L, Storey E, Halmagyi GM. CANVAS – an update: clinical presentation, investigation and management. *J Vestib Res* 2014; 24: 465–74.
- Krismer F, Wenning GK. Autonomic failure in CANVAS syndrome. *Brain* 2014; 137: 2625–6.
- Strupp M, Kremmyda O, Adamczyk C, Botcher N, et al. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus. *J Neurol* 2014; 261 (Suppl 2): S542–58.
- Kalla R, Deutschlander A, Hufner K, Stephan T, et al. Detection of floccular hypometabolism in downbeat nystagmus by fMRI. *Neurology* 2006; 66: 281–3.
- Kalla R, Spiegel R, Claassen J, et al. Comparison of 10-mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of down-beat nystagmus. *J Neuroophthalmol* 2011; 31: 320–5.
- Feil KCJ, Bardins S, Teufel J, et al. Effect of chlorzoxazone in patients with downbeat nystagmus: a pilot-trial. *Neurology* 2013; 81: 1152–8.
- Dieterich M, Straube A, Brandt T, et al. The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 627–32.

22. Glasauer S, Kalla R, Buttner U et al. 4-aminopyridine restores visual ocular motor function in upbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005; 76: 451–3.
23. Thurtell MJ, Joshi AC, Leone AC, Tom-sak RL, et al. Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 2010; 67: 676–80.
24. Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, Tyagi AK, Balraj A. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 2931–6.
25. Maldonado Fernández M, Birdi JS, Irving GJ, Mordin L, et al. Pharmacological agents for the prevention of vestibular migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6: CD 010600.
26. Kalla R, Teufel J, Feil K, Muth C, Strupp M. Update on the pharmacotherapy of cerebellar and central vestibular disorders. *J Neurol* 2016; 263 (Suppl 1): S24–9.
27. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, Wagner J, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Menière's disease—comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 520–4.
28. Adrien C, Fischer CS, Wagner J, Gürkov R, et al; BEMED Study Group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ* 2016; 352: h6816.
29. Lezius F, Adrien C, Mansmann U, Jahn K, Strupp M. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Menière's disease: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 1237–40.
30. Huon LK, Fang TY, Wang PC. Outcomes of intratympanic gentamicin injection to treat Menière's disease. *Otol Neurotol* 2012; 33: 706–14.
31. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Menière's disease revisited. *Acta Otolaryngol* 2010; 130: 644–51.
32. Gabra N, Saliba I. The effect of intratympanic methylprednisolone and gentamicin injection on Menière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148: 642–7.
33. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Menière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet* 2016; 388: 2753–62.
34. Rommer PS, Wiest G, Kronnerwetter C, Zach H, et al. 7-Tesla MRI demonstrates absence of structural lesions in patients with vestibular paroxysmia. *Front Neuroanat* 2015; 9: 81.
35. Hüfner K, Barresi D, Glaser M, Linn J, et al. Vestibular paroxysmia: diagnostic features and medical treatment. *Neurology* 2008; 71: 1006–14.
36. Brandt T, Strupp M, Dieterich M. Vestibular paroxysmia: a treatable neurovascular cross-compression syndrome. *J Neurol* 2016; 263 (Suppl 1): S90–6.
37. Bayer O, Brémová T, Strupp M, Hüfner K. A randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over trial (Vestparoxyl) of the treatment of vestibular paroxysmia with oxcarbazepine. *J Neurol* 2018; 265: 291–8.
38. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, Niklas D, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2004; 351: 354–61.
39. McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD005397.
40. Beck R, Günther L, Xiong G, Potschka H, et al. The mixed blessing of treating symptoms in acute vestibular failure—evidence from a 4-aminopyridine experiment. *Exp Neurol* 2014; 261: 638–45.
41. Whitman GT, Baloh RW. Seasonality of benign paroxysmal positional vertigo. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 141: 188–9.
42. Jeong SH, Kim JS, Shin JW, et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 2013; 260: 832–8.
43. Büki B, Ecker M, Jünger H, Lundberg YW. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo. *Med Hypotheses* 2013; 80: 201–4.
44. Parham K, Leonard G, Feinn RS, Lafreniere D, Kenny AM. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: a pilot study. *Laryngoscope* 2013; 123: 2834–9.
45. Yamanaka T, Shirota S, Sawai Y, Murai T, et al. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 2013; 123: 2813–6.
46. Zwergal A, Brandt T, Magnusson M, Kennard C. DIZZYNET—a European network initiative for vertigo and balance research: visions and aims. *J Neurol* 2016; 263 (Suppl 1): S2–9.



27. JAHRESTAGUNG

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e.V.

DIE INNERE UHR



PROGRAMMINHALTE

- Wissenschaftliche Symposien
- Fortbildungsprogramm
- Freie Vorträge, Kurzvorträge und Poster
- Curriculum Schlafmedizin
- Industriesessions
- Sitzungen der Arbeitsgruppen der DGSM
- Fortbildungsprogramm für TA
- Spezielle Programmpunkte für den niedergelassenen Facharzt

Frühbucher-Deadline: 7. August 2019

HAMBURG | 7.–9. NOVEMBER 2019

www.dgsm-kongress.de

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

Melatonin – Stellenwert in der Pathophysiologie und Therapie der Demenz vom Alzheimerstyp



S. Seidel

Kurzfassung: Die Demenz vom Alzheimerstyp (DAT) ist die häufigste Demenzform mit einer ansteigenden Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. Die persönliche und finanzielle Belastung der Betreuungspersonen („Caregiver“) ist u.a. durch die begleitenden Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen hoch.

Melatonin ist ein pleiotropes Neurohormon, das großteils in der Glandula pinealis produziert wird und hauptsächlich für seine chronobiotischen Wirkungen bekannt ist. Mit steigendem Lebensalter kommt es zu einer Abnahme der nächtlichen maximalen Melatoninspiegel und dadurch zu einer vermehrten Schlaffragmentation und Störung des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus. Diese Veränderungen gehen bei älteren Menschen mit einem erhöhten Risiko für eine kognitive Einschränkung einher.

Melatonin und dessen Metaboliten modulieren mehrere Prozesse, die in der Pathophysiologie der DAT eine wesentliche Rolle spielen (A β -Ablagerung, Formierung von Neurofibrillenbündeln). Klinische Studien an Patienten mit „mild cognitive impairment“ oder DAT konnten

unter Gabe von Melatonin eine Verbesserung der Schlafqualität, der Stimmung und der kognitiven Leistung zeigen. Leider variieren die verabreichten Melatindosen und die Methodik zur Erhebung der einzelnen klinischen Parameter zwischen den verschiedenen Studien signifikant. Prospektive Studien zum Einsatz von Melatonin bei kognitiv gesunden älteren Patienten liegen derzeit nicht vor.

Schlüsselwörter: Melatonin, Demenz, Alzheimer, Schlafstörungen

Abstract: Melatonin – importance in pathophysiology and therapy of Alzheimer's disease. Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia with an increasing prevalence in the general population. The personal and financial caregiver burden due to e.g. sleep-wake-rhythm disorders is remarkably high. Therefore the need for preventive treatment options is high.

Melatonin is a pleiotropic neurohormon, secreted mainly by the pineal gland and known

mainly for its chronobiotic properties. With increasing age the nocturnal peak level of melatonin decreases, leading to sleep fragmentation and disruption of the circadian sleep-wake cycle and potentially increasing the rising for cognitive decline in the elderly.

Melatonin and its metabolites also modulate multiple pathways which play important roles in the pathophysiology of AD (e.g. A β deposition, formation of neurofibrillary tangles). Clinical studies with patients with mild cognitive impairment or AD have shown improved sleep efficiency, mood and cognitive performance. Unfortunately, dosing of exogenous melatonin and assessment of relevant clinical parameters varies significantly between the studies and to date, prospective studies in healthy elderly patients are lacking. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (2): 58–62.**

Keywords: melatonin, dementia, Alzheimer, sleep disorders

■ Einleitung

Die Demenz vom Alzheimerstyp (DAT) stellt die häufigste Demenzform in der Allgemeinbevölkerung dar. Die Erkrankung ist klinisch von einem progredienten kognitiven Abbau und behavioralen Störungen gekennzeichnet. Histopathologisch ist die DAT durch extrazelluläre Plaques mit Ablagerungen von A β [1] und intrazellulären Fibrillen aus hyperphosphoryliertem Tau charakterisiert [2]. Die hohe klinische Relevanz der DAT ergibt sich nicht nur aus der steigenden Prävalenz, sondern auch aus dem signifikanten sogenannten „Caregiver Burden“, i.e. der körperlichen, psychischen und finanziellen Belastung der Betreuungsperson(en).

Die aktuell verfügbaren medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieformen führen bestenfalls zu einer Symptumlinderung bzw. diskreten Verlangsamung des chronischen progredienten Krankheitsverlaufs. Da die A β -Produktion, die Hyperphosphorylierung, aber auch weitere non-amyloidogene Prozesse bereits Jahrzehnte vor der Manifestation klinischer Symptome einsetzen, gilt es in Zukunft zu erforschen, welche Substanzen einen Stellenwert in der präventiven bzw. krankheitsmodifizierenden Therapie haben. Ein aktueller Review zur „Pipeline“ der medikamentösen DAT-Therapie belegt, dass knapp zwei Drittel der Substanzen als potentiell krankheitsmodifizierend angesehen werden können und sich insgesamt ein Trend zu non-amyloidogenen Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen abzeichnet [3].

■ Melatonin – mehr als ein Schlafhormon

Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) ist ein pleiotropes Hormon, das zum Großteil in der Glandula pinealis und in geringeren Mengen in der Retina und von enterochromaffinen Zellen der gastrointestinalen Mukosa produziert wird. Melatonin bindet u.a. an M1- und M2-Rezeptoren, die in der Retina, im Gehirn, aber auch im Herz, im Magen-Darm-Trakt, in der Leber und auf Lymphozyten zu finden sind [4, 5]. Die Melatoninproduktion wird durch den Nucleus suprachiasmaticus (SCN) unter dem Einfluss der äußeren Lichtverhältnisse zirkadian reguliert, d.h. der Melatoninspiegel steigt ab dem Einbruch der Dämmerung an und erreicht zwischen 1:00 und 4:00 Uhr nachts den maximalen Wert.

In einer rezenten Metaanalyse von 19 Studien [6], die die Melatoninproduktion von gesunden Probanden mit einem Lebensalter von ≥ 65 Jahren untersuchten, fanden die Autoren eine Variabilität der maximalen Melatoninspiegel von 11,3 bis 90 pg/ml. Insgesamt kam es mit steigendem Alter zu einer Abnahme der maximalen nächtlichen Melatoninspiegel, wobei sich die Altersgruppe 65–70 Jahre ($p < 0,001$) sowie 70–75 Jahre ($p < 0,001$) signifikant von der Altersgruppe > 75 Jahre unterschieden. Die maximalen nächtlichen Melatoninspiegel wurden in der Altersgruppe 65–70 Jahre um 2:00 Uhr, in der Altersgruppe 70–75 Jahre um 3:00 Uhr und in der Altersgruppe > 75 Jahre um 4:00 Uhr erreicht (Abbildung 1).

Bei verschiedenen Erkrankungen, wie z. B. Malignomen (Mamma- [7], Lungen [8] und Prostata-Ca [9]), Schizophrenie und Depression [10] wurde eine verminderte Melatoninproduktion beobachtet. Im Verlauf einer DAT kommt es im Vergleich zu altersgematchten Kontrollen zu einer Reduktion

Eingelangt am: 18.02.2019, angenommen nach Review am: 09.05.2019
Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. PD Dr. Stefan Seidel, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: stefan.seidel@meduniwien.ac.at

der nächtlichen Melatoninspiegel in Liquor cerebrospinalis, Serum und Urin [11, 12]. Darüber hinaus konnte bei Patienten mit einer DAT eine verminderte Dichte der Melatoninrezeptoren in der Glandula pinealis und im okzipitalen Kortex dokumentiert werden [13].

Die Reduktion der Melatoninproduktion geht typischerweise mit einer Insulinresistenz, Glukoseintoleranz und Schlaf-Wach-Störungen („Sundowning“) einher [14]. Schlaffragmentation und nicht erholsamer Schlaf wiederum führen zu vermehrter A β -Formation und -Aggregation [15, 16], neuroinflammatorischen Prozessen und gestörter Neuro- und Synaptogenese [17]. Eine rezente Übersichtsarbeit [18] identifizierte 3 Studien, die den prädiktiven Wert der Insomnie in Hinblick auf die Entwicklung einer DAT untersuchten [19–21]. Die beiden prospektiven Studien [20, 21] fanden auch nach Korrektur für Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, Depression und ApoE4-Status eine signifikante Assoziation zwischen der Insomnie und dem Auftreten einer DAT. Es gilt allerdings zu erwähnen, dass die Daten zur Schlafqualität auf subjektiven Angaben beruhten und Schlafstörungen wie z. B. die Schlafapnoe nicht systematisch mit einer Polysomnographie ausgeschlossen wurden.

■ Therapie der Schlafstörungen bei DAT

Der Befund der progredienten Dysregulation der zirkadianen Rhythmen durch neurodegenerative Prozesse in Zentren der „inneren Uhr“ bei der DAT [22] bietet die rationale Grundlage für den Einsatz von exogenem Melatonin in der Behandlung von Schlafstörungen in dieser Patientengruppe. Melatonin fungiert hauptsächlich als Chronobiotikum und induziert dosisabhängig und hauptsächlich über M2-Rezeptoren am SCN bei Einnahme vor dem Nadir der Körperkerntemperatur eine Vorverlagerung der Schlafphase und bei Einnahme nach dem Nadir der Körperkerntemperatur (ca. um 2 Uhr nachts) eine Rückverlagerung der Schlafphase [23].

Eine Metaanalyse von 7 randomisiert-kontrollierten Studien aus dem Jahr 2017 [24] fand einen signifikanten und positiven Effekt von exogenem Melatonin auf die Gesamtschlafzeit (subjektiv bzw. aktigraphisch gemessen) bei DAT-Patienten. Die Variabilität der Studiendauer (10 Tage bis 24 Wochen), der Melatoninindosis (2,5 mg bis 10 mg), -formulierung (immediate vs. prolonged release) und die kleine Fallzahl (n = 462) stellen wesentliche Limitationen dar. Weiters bleibt die klinische Relevanz der durchschnittlichen Verlängerung der Gesamtschlafzeit um ca. 24 Minuten fraglich [23].

Als Alternative zu Melatonin kommen in der klinischen Praxis häufig sedierende Antidepressiva und Antipsychotika in der Behandlung von Schlafstörungen bei DAT-Patienten zum Einsatz. Die spärliche Datenlage lässt bislang keine eindeutigen Empfehlungen zu, wobei sich positive Daten zum Einsatz von Trazodon (50 mg, Verlängerung der Gesamtschlafzeit um 42,5 min) finden [24]. Aus Sicht des Autors gilt es hervorzuheben, dass beide Substanzklassen Symptome eines Restless-Legs-Syndroms (RLS) oder einer REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) auslösen bzw. verstärken können. Benzodiazepine mit längerer HWZ wiederum führen zu einem erhöhten Sturzrisiko und können einen „Overhang“ tagsüber produzieren.

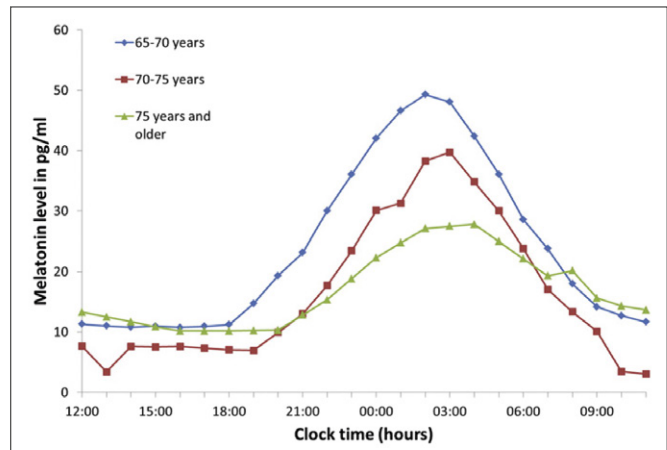


Abbildung 1: Tageszeitlicher Verlauf der Melatoninspiegel. Altersgruppe 65–70 Jahre (blau), 70–75 Jahre (rot) und > 75 Jahre (grün) (Reprint from [6] with permission from Elsevier)

■ Krankheitsmodifikation durch Melatonin?

Melatonin wird in weiterer Folge in die Kynuraminderivate AFMK (N1-Acetyl-N2-Formyl-5-Methoxykynuramin), AMK (N1-Acetyl-5-Methoxykynuramin) und 3-OHM (zyklisches 3-Hydroxymelatonin) umgewandelt. Abbildung 2 bietet einen Überblick über deren Potenzial in der Krankheitsmodifikation der DAT [25]. Im Kontext der klassischen Hypothesen zur Pathophysiologie der DAT [26] verfügt Melatonin über einen protektiven Effekt auf das cholinerge System, indem es den Cholintransport und die Aktivität der Cholinacetyltransferase (ChAT) stimuliert und die Aktivität der Acetylcholinesterase (AChE) reduziert [27–29]. Es reguliert die Kinasen GSK3 β und cdk5 und vermindert über diesen Mechanismus die Hyperphosphorylierung von Tau und damit die Entstehung von Neurofibrillenbündeln [30–34]. Weiters stimuliert Melatonin die nicht-amyloidogene und blockiert die amyloidogene Prozessierung von β -APP und damit die Formierung von A β -Peptiden [35, 36].

■ Krankheitsmodifikation *in vivo*?

Mithilfe eines „doppelten“ DAT-Mausmodells, die sowohl eine Knock-out-Variante der G-Protein-gekoppelten Melatoninrezeptoren als auch eine A β PPswe/PSEN1dE9-Variante trugen, konnten positive kognitive und behaviorale Effekte durch die Gabe von Melatonin in rezeptorabhängige (räumlich-konstruktives Gedächtnis) und rezeptorunabhängige (Objekt-erkennung) unterteilt werden [37].

Beim Menschen sprechen die Daten der randomisiert-kontrollierten Studien zum Einsatz von Melatonin bei DAT-Patienten [24] insgesamt nicht für eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungen im „Mini Mental State Examination“- (MMSE-) Test bzw. in der „Alzheimer’s Disease Assessment Scale“ (ADAS). Einzelne Studien fanden durchaus positive Effekte und werden im folgenden kurz zusammengefasst.

Wade und Kollegen [38] untersuchten die Wirkung von retardiertem Melatonin (2 mg), zugelassen für die Kurzzeitbehandlung der Insomnie ab 55 Jahren, an 80 Patienten mit leichter

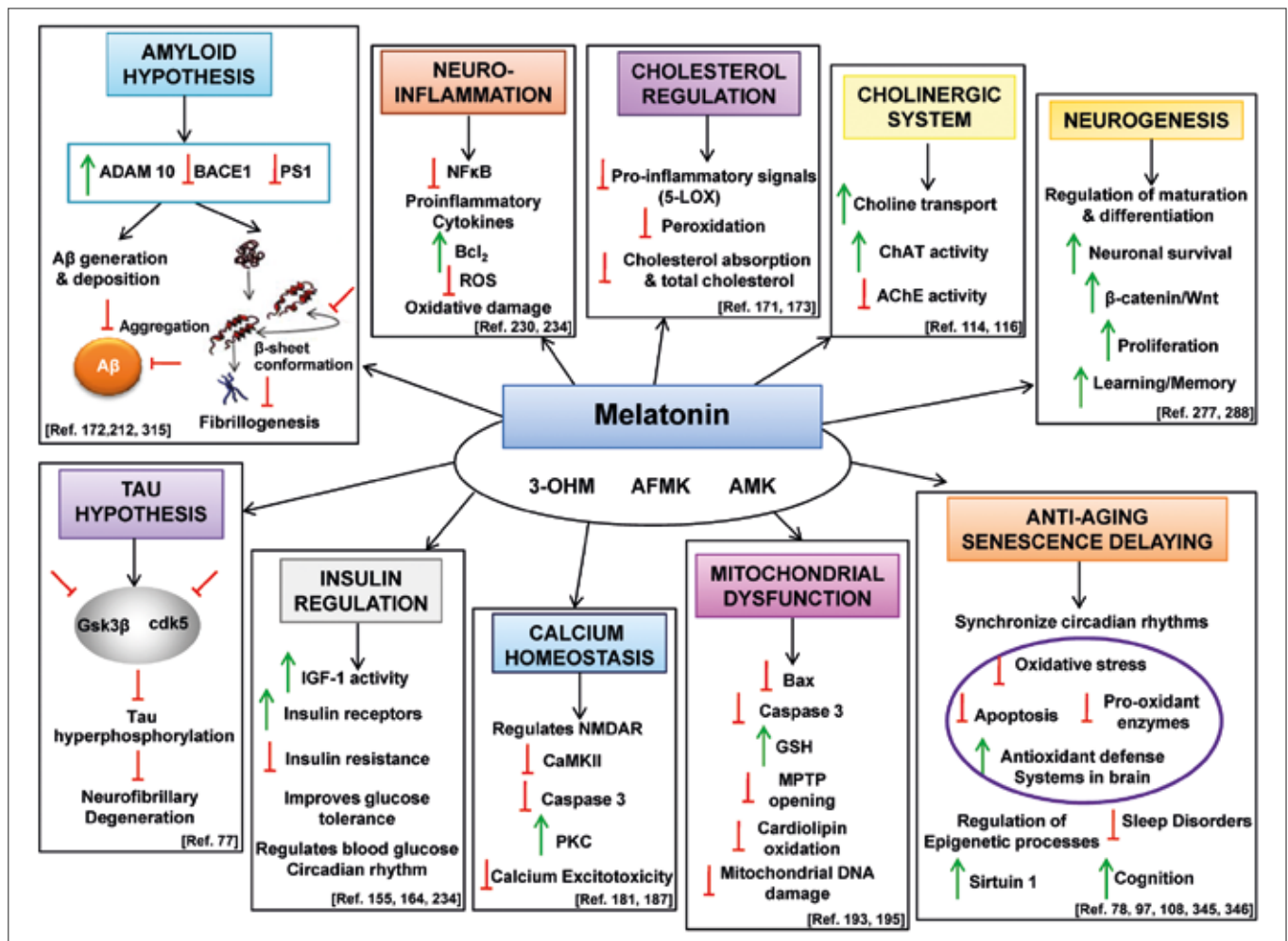


Abbildung 2: Zusammenfassung möglicher therapeutischer Ansätze von Melatonin in der Prävention und Therapie der DAT. Die roten Symbole (↓) signalisieren Inhibition und die grünen Symbole (↑) Stimulation durch Melatonin und dessen Metabolite. (Reprint from [25] with permission from Bentham Science)

bis moderater DAT (n = 80) über 24 Wochen und fanden im Vergleich zu Placebo eine signifikant geringere kognitive (MMSE) und funktionelle („instrumental activities of daily living“, IADLS) Verbesserung.

Eine andere Studie mit 20 DAT-Patienten fand nach einer Therapie mit 3 mg Melatonin über 4 Wochen neben einer verlängerten Nachtschlafdauer eine signifikante Verbesserung der Scores der „Alzheimer’s Disease Assessment Scale“ (ADAS) [39]. Die Autoren gingen nicht von einem direkten melatonergen Effekt aus, sondern führten die verbesserten kognitiven Leistungen auf eine verbesserte Vigilanz tagsüber zurück.

Aktuell liegen keine Daten zum Einsatz von Melatonin bei kognitiv gesunden älteren Personen vor. In der Übersichtsarbeit von Cardinali und Kollegen [40] finden sich 8 Studien zum Einsatz von Melatonin bei Patienten mit „mild cognitive impairment“, einer klinisch relevanten Vorstufe zur DAT, und einer jährlichen Konversionsrate von 10–15 % [41]. Lediglich 4 dieser 8 Studien wiesen ein doppelblindes, randomisiertes und placebokontrolliertes Studiendesign mit Melatonin als einzige therapeutische Intervention auf. Methodische Limitationen betreffen die unterschiedliche Dosierung (1–6 mg) und Formulierung (immediate vs. prolonged release) von Melatonin in den einzelnen Studien dar. Die Erhebung von schlafbezogenen und kognitiven Parametern erfolgte auch unterschiedlich, so-

dass die Vergleichbarkeit der Studien gering ist. Zusammenfassend deuten die Daten dieser 4 Studien (n = 412) [42–45] darauf hin, dass die Gabe von Melatonin bei DAT-Patienten zu einer verbesserten Schlafqualität, Stimmung und – möglicherweise über diese primären Effekte – zu verbesserten kognitiven Leistungen führt.

Angesichts der Heterogenität der publizierten Studien ist es also notwendig, künftige Studien mit einheitlichem Design und Methodik zu planen, die ältere und kognitiv gesunde Probanden über einen ausreichend langen Zeitraum untersuchen, um die Frage nach einem präventiven Effekt von Melatonin in Bezug auf die DAT beantworten zu können.

Relevanz für die Praxis

Im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses kommt es zu einer Abnahme und Verzögerung der Produktion von Melatonin, einem der wichtigsten Zeitgeber. Dies bedingt auf chronobiologischer Ebene eine vermehrte Schlaffragmentation und Schlafphasenverschiebung nach hinten und eine Akzentuierung des kognitiven Alterungsprozesses. Die abendliche Gabe von exogenem Melatonin führt bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen zu einer Verlängerung der Nachtschlafdauer, der Schlafqualität und möglicherweise über diese primäre Wirkung zu einer gesteigerten Vigilanz und Kognition tagsüber.

Assoc.-Prof. PD Dr. Stefan Seidel



Studium der Humanmedizin in Wien 1998–2004. Zivildienst bei der MS-Gesellschaft 2004–2005. Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an der Universitätsklinik für Neurologie Wien 2005–2012. Leitung des Schlaflabors und des Spezialbereichs Schlaf an der Univ.-Klinik für Neurologie Wien seit 2012. Habilitation für das Fach Neurologie 2014. Leitender Oberarzt der Abteilung für Neurophysiologie der Univ.-Klinik für Neurologie 2014–2018. Stationsführender Oberarzt seit 2018.

(Fotocredit: Felicitas Matern)

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Glennier GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885–90.
- Goedert M. Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1993; 16: 460–5.
- Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimers Dement* (NY) 2018; 4: 195–214.
- Reppert SM, Weaver DR, Rivkees SA, Stopa EG. Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science* 1988; 242: 78–81.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11–24.
- Scholtens RM, van Munster BC, van Kempen MF, de Rooij SE. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review. *J Psychosom Res* 2016; 86: 20–7.
- Bartsch C, Bartsch H, Fuchs U, Lippert TH, Bellmann O, Gupta D. Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer. Correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone, and steroid receptors. *Cancer* 1989; 64: 426–33.
- Mazzoccoli G, Carughi S, De CA, La VM, Vendemiale G. Melatonin and cortisol serum levels in lung cancer patients at different stages of disease. *Med Sci Monit* 2005; 11: CR284–CR8.
- Bartsch C, Bartsch H, Schmidt A, Ilg S, Bichler KH, Fluchter SH. Melatonin and 6-sulfatoxymelatonin circadian rhythms in serum and urine of primary prostate cancer patients: evidence for reduced pineal activity and relevance of urinary determinations. *Clin Chim Acta* 1992; 209: 153–67.
- Lanfumey L, Mongeau R, Hamon M. Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 176–84.
- Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 323–7.
- Skene DJ, Swaab DF. Melatonin rhythmicity: Effect of age and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2003; 38: 199–206.
- Brunner P, Sözer-Topcular N, Jockers R, Ravid R, Angeloni D, Fraschini F, et al. Pineal and cortical melatonin receptors MT1 and MT2 are decreased in Alzheimer's disease. *Eur J Histochem* 2006; 50: 311–6.
- Cipolla-Neto J, Amaral, FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res* 2014; 56: 371–81.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013; 342: 373–7.
- Spira AP, Gamaldo AA, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, et al. Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1537–43.
- Zhu B, Dong Y, Xu Z, Gompf HS, Ward SA, Xue Z, et al. Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory. *Neurobiol Dis* 2012; 48: 348–55.
- Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 40: 4–16.
- Yaffe K, Nettiksimmons J, Yesavage J, Byers A. Sleep quality and risk of dementia among older male veterans. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 651–4.
- Osorio RS, Pirraglia E, Agüera-Ortiz LF, During EH, Sacks H, Ayappa I, et al. Greater risk of Alzheimer's disease in older adults with insomnia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 559–62.
- Benedict C, Byberg L, Cedernaes J, Hogenkamp PS, Giedraitis V, Kilander L, et al. Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 1090–7.
- Van Erum J, Van Dam D, De Deyn PP. Sleep and Alzheimer's disease: A pivotal role for the suprachiasmatic nucleus. *Sleep Med Rev* 2018; 40: 17–27.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006; 273: 2813–38.
- Wang YY, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Wei W, Xiang YT. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; 32: 50–7.
- Shukla M, Govitrapong P, Boontem P, Reiter RJ, Satayavivad J. Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: 1010–31.
- Magalingam KB, Radhakrishnan A, Ping NS, Haleagrahara N. Current Concepts of Neurodegenerative Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 3740461.
- Wang JZ, Wang ZF. Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 41–9.
- Guermonprez L, Ducrocq C, Gaudry-Talarmin YM. Inhibition of acetylcholine synthesis and tyrosine nitration induced by peroxynitrite are differentially prevented by antioxidants. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 838–46.
- Agrawal R, Tyagi E, Shukla R, Nath C. A study of brain insulin receptors, AChE activity and oxidative stress in rat model of ICV STZ induced dementia. *Neuropharmacology* 2009; 56: 779–87.
- Ishiguro K, Omori A, Takamatsu M, Sato K, Arioka M, Uchida T, Imahori K. Phosphorylation sites on tau by tau protein kinase I, a bovine derived kinase generating an epitope of paired helical filaments. *Neurosci Lett* 1992; 148: 202–6.
- Takashima A, Noguchi K, Sato K, Hoshino T, Imahori K. Tau protein kinase I is essential for amyloid beta-protein-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 7789–93.
- Imahori K, Uchida T. Physiology and pathology of tau protein kinases in relation to Alzheimer's disease. *J Biochem* 1997; 121: 179–88.
- Avila J, Hernández F. GSK-3 inhibitors for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1527–33.
- Alvarez A, Muñoz JP, Maccioni RB. A Cdk5-p35 stable complex is involved in the beta-amyloid-induced deregulation of Cdk5 activity in hippocampal neurons. *Exp Cell Res* 2001; 264: 266–74.
- Wang XC, Zhang YC, Chatterjee N, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Wang JZ. Effect of melatonin and melatonin/valpromide on beta-amyloid and neurofilaments in N2a cells. *Neurochem Res* 2008; 33: 1138–44.
- Panmanee J, Nopparat C, Chavanich N, Shukla M, Mukda S, Song W, Vincent B, Govitrapong P. Melatonin regulates the transcription of β APP-cleaving secretases mediated through melatonin receptors in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Pineal Res* 2015; 59: 308–20.
- O'Neal-Moffitt G, Delic V, Bradshaw PC, Olcese J. Prophylactic melatonin significantly reduces Alzheimer's neuropathology and associated cognitive deficits independent of antioxidant pathways in A β PP(swe)/PS1 mice. *Mol Neurodegener* 2015; 10: 27.
- Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 947–61.
- Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch* 2003; 70: 334–41.
- Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Brusco LI. Melatonin Therapy in Patients with Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel)* 2014; 3: 245–77.
- Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol* 2009; 66: 1151–7.
- Jean-Louis G, von Gizycki H, Zizi F. Melatonin effects on sleep, mood, and cognition in elderly with mild cognitive impairment. *J Pineal Res* 1998; 25: 177–83.
- Peck JS, LeGoff DB, Ahmed I, Goebert D. Cognitive effects of exogenous melatonin administration in elderly persons: A pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 432–6.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: Quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2597–605.
- Garzon C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzman T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21: 38–42.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

2. Neurologische Abteilung, KH Hietzing-Rosenhügel, Wien

Lecture Board:

Prof. Dr. C. Baumgartner

PD Dr. F. Riederer

DFP online Literaturstudium

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



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK

Aktuelles **E-Learning** **DFP-Konto**

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- » Fortbildungen
- » Statistik

DFP-Konto

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

Melatonin – Stellenwert in der Pathophysiologie und Therapie der Demenz vom Alzheimerstyp

AUTOR
S. Seidel

1. Welche Veränderungen des Melatoninhaushalts treten mit zunehmendem Lebensalter auf?

- a. Höhere nächtliche Melatoninspiegel
- b. Niedrigere nächtliche Melatoninspiegel
- c. Höhere morgendliche Melatoninspiegel

2. Wie wirkt Melatonin bei Schlafstörungen hauptsächlich?

- a. Entzündungshemmend
- b. Antriebssteigernd
- c. Rhythmusstabilisierend

3. Welcher Schlafparameter wird durch Melatonin bei Patienten mit DAT positiv beeinflusst?

- a. Die Schlaflatenz
- b. Die REM-Schlafverhaltensstörung
- c. Die Gesamtschlafzeit

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: 168890-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

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

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

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

Interdisziplinäres Management kindlicher Schädel-Hirn-Traumata

T. Rossmann¹, Ch. Scheibenpflug², M. Mühlbauer¹, W. Pfisterer¹

Kurzfassung: Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist eine der häufigsten Ursachen für Tod oder bleibende Schäden im Kindesalter. Ziel der interdisziplinären Behandlung sind die operative Sanierung intrakranieller Pathologien, die Anwendung lebenserhaltender Maßnahmen sowie das Minimieren von sekundären Folgeschäden, insbesondere neurokognitiver Defizite. Die Kinderintensivmedizin leistet ihren Beitrag vor allem durch das Management des posttraumatischen Hirnödems und begleitender systemischer Komplikationen. Neurochirurgische Interventionen betreffen meist die Anlage von Hirndrucksonden, liquorableitenden Systemen sowie Kraniotomien bei jenen Pathologien, die dies erfordern, etwa epidurale und subdurale Hämatome, penetrierende Verletzungen mit intrazerebralen Läsionen, oder die dekompressive Kraniektomie bei therapierefraktärem erhöhtem Hirndruck (ICP).

Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist unabdingbar, um die Herausforderungen in der Behandlung kindlicher SHT bewältigen zu können. In kritischen Situationen müssen standardisierte Behandlungsprotokolle rasch individualisiert werden, um ein optimales Outcome

im Sinne der Patienten zu erreichen. Dies umfasst insbesondere die Einbindung zahlreicher Berufsgruppen wie Neurochirurgie, Intensivmedizin, Pädiatrie, Neurologie, Ergotherapie, Physiotherapie und der Krankenpflege. Nach Möglichkeit werden auch die Eltern frühzeitig in den Behandlungsablauf integriert. Im Folgenden soll das interdisziplinäre Behandlungskonzept für kindliche SHT in einem Schwerpunktspital mit pädiatrischer Traumaversorgung dargestellt werden.

Schlüsselwörter: Pädiatrie, Schädel-Hirn-Trauma, SHT, Intensivmedizin

Abstract: Multidisciplinary management of pediatric traumatic brain injury. Traumatic brain injury is one of the leading causes of death and permanent disability in pediatric patients. The adequate treatment approach includes surgical management of intracranial pathologies and multidisciplinary postoperative care with the aim to prevent secondary injuries, potentially causing neurocognitive deficits. Pediatric intensive care focuses on pre-

venting posttraumatic brain edema and systemic complications. Neurosurgical operative interventions mainly include the implantation of devices to measure intracranial pressure and for cerebrospinal fluid drainage. Craniotomies are performed in cases of subdural or epidural hematoma, or penetrating head injuries with intracerebral lesions. Decompressive craniectomy may be performed for elevated intracranial pressure refractory to medical treatment.

Close multidisciplinary cooperation is of utmost importance to master the challenges in traumatic brain injury. Standardized evidence based treatment protocols have to be quickly adapted to individual patients to achieve satisfactory outcomes. This requires joint efforts by neurosurgery, intensive care, pediatrics, neurology, occupational therapy, physical therapy and nursing staff as well as the involvement of parents if possible. The following pages outline a multidisciplinary treatment approach in a pediatric trauma center. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (2): 64–70.**

Keywords: pediatric, traumatic brain injury, management, intensive care

■ Einleitung

Schädel-Hirn-Traumata (SHT) repräsentieren im Kindes- und Jugendalter eine der Hauptursachen für Mortalität und permanente neurologische Defizite [1]. Das Management der pädiatrischen Neurotraumatologie stellt hohe Anforderungen an das betreuende medizinische Personal. Auf den folgenden Seiten wird eine Übersicht über die neurochirurgischen und intensivmedizinischen Behandlungsabläufe in einem Schwerpunktspital mit pädiatrischer Traumaversorgung gegeben und an einem Fallbeispiel erörtert werden. Da milde SHT keine weiterführende chirurgische oder intensivmedizinische Betreuung erfordern, sollen diese hier nicht abgehandelt werden.

Nach präklinischer Versorgung und Transfer erfolgt im Schockraum die Evaluierung des Schweregrades des SHT vorrangig anhand der Glasgow Coma Scale (GCS), beziehungsweise anhand der Pediatric GCS [2] bei einem Alter unter zwei Jahren. Ein mildes SHT liegt bei einem GCS von mindestens 13 vor, bei zwölf bis neun Punkten besteht ein mittelgradiges SHT, acht oder weniger Punkte weisen auf ein schweres SHT hin. Um ein klinisch relevantes SHT [3] zu erkennen, sind sowohl der adulte als auch der pädiatrische GCS etwa gleichwertig, lediglich in Korrelation zum Ergebnis bildgebender Verfahren ist der pädiatrische dem adulten GCS unterlegen [4]. Welches

GCS-Element (Augen öffnen, Sprache, Motorik) am verlässlichsten das Outcome prognostiziert, wird kontrovers diskutiert. Dem GCS bei Aufnahme im Schockraum sollte zur SHT-Graduierung und hinsichtlich des Outcomes jedenfalls höhere Bedeutung beigemessen werden als dem präklinisch erhobenen [2, 4].

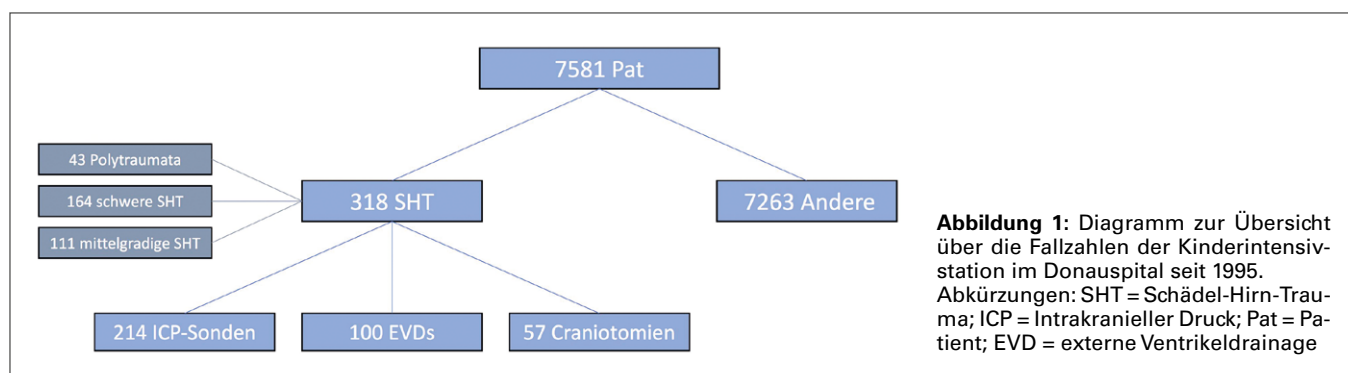
Nach initialer Stabilisierung und Bildgebung erfolgt die neurochirurgische Evaluation hinsichtlich einer erforderlichen operativen Intervention. Dies betrifft in den meisten Fällen die Anlage einer ICP-Sonde oder einer externen Ventrikel-drainage (EVD), seltener ist eine Kraniotomie zur Sanierung einer intrakraniellen Pathologie erforderlich.

Im Donauspital wurden im Zeitraum von Jänner 1995 bis Dezember 2018 insgesamt 7581 Kinder und Jugendliche intensivmedizinisch behandelt, davon wurden 318 Patienten mit SHT neurochirurgisch betreut. In dieser Summe nicht eingeschlossen sind alle neurochirurgisch betreuten Neonaten sowie Kinder mit operativen Interventionen aufgrund von Epilepsie, Tumoren, Infektionen, Insult oder nach Reanimation. Im traumatischen Kollektiv wurden 214 ICP-Sonden und 100 EVDs angelegt sowie 57 Eingriffe mit Kraniotomien zur Blutungsentleerung und dekompressive Kraniektomien durchgeführt (Abb. 1).

In weiterer Folge werden die Patienten auf der Kinderintensivstation (PICU) betreut, das Hauptaugenmerk der intensivmedizinischen Therapiemaßnahmen liegt auf der Vermeidung sekundärer Schäden durch erhöhten ICP. Die Folgen unkontrollierter pathologischer ICP-Werte im Hinblick auf Mortali-

Eingelangt am 18.02.2019, angenommen nach Review am 01.03.2019
Aus der ¹Neurochirurgischen Abteilung und der ²Kinderintensivstation, Donauspital SMZ-Ost, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Tobias Rossmann, Neurochirurgische Abteilung, Donauspital SMZ-Ost, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122, E-mail: tobias.rossmann@wienkav.at



tät und Outcome sind in der Literatur klar dokumentiert [5]. Für eine adäquate Kontrolle des Therapieeffekts erscheint die Implantation eines Device zur Druckmessung unumgänglich, der wissenschaftliche Nachweis einer signifikanten positiven Beeinflussung des Outcomes durch diese Intervention ist allerdings noch nicht erbracht [6].

Laut den rezent aktualisierten Guidelines der Brain Trauma Foundation [7] gilt bei Erwachsenen ein ICP von 22 mmHg als Indikation zur hirndrucksenkenden Therapie, für pädiatrische Patienten wurde 2012 [8] ein Grenzwert von 20 mmHg empfohlen. Im Vergleich zu Erwachsenen steht man bei Kindern und Jugendlichen naturgemäß einem wesentlich inhomogeneren Patientenkollektiv gegenüber – ein Umstand, dem bei der Festlegung von Absolutwerten als Therapieindikator wohl Rechnung getragen werden sollte. In den letzten Guidelines zum Management des schweren SHT bei Kindern und Jugendlichen [8] findet sich bereits eine prospektive Studie [9] mit abgestuften ICP-Grenzwerten nach Alterskategorien, wenngleich dieser Effekt nicht statistisch evaluiert wurde. Die Resultate aktueller Arbeiten zu dieser Fragestellung unterstreichen die Relevanz altersabhängiger Grenzwerte für ICP, zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und Pressure Reactivity Index (als Surrogat für eine intakte zerebrovaskuläre Autoregulation) [10, 11]. Neben der Messung des ICP, CPP und bildgebenden Verfahren erfolgt das weitere Therapiemonitoring mittels regionaler zerebraler Sauerstoffsättigung (rSO₂) erhoben via Near Infrared Spectroscopy (NIRS), dem neurologischen Pupillenindex (Neurological Pupil Index, NPI) sowie der transkranialen Duplexsonographie (TCD). Letztere erlaubt vor allem in den ersten Tagen nach dem Trauma gute Rückschlüsse auf die zerebrale Autoregulation.

■ Hirndrucktherapie

Therapeutisch steht eine breite Palette von etablierten Therapiemethoden zur Verfügung, um pathologische ICP-Werte zu behandeln. Die therapeutischen Interventionen orientieren sich in der Regel an den Guidelines der Brain Trauma Foundation, welche erstmals 2003 [12] und in überarbeiteter Version 2012 [8] publiziert wurden. Für beide Versionen

konnte später gezeigt werden, dass eine Behandlung im Einklang mit diesen evidenzbasierten Empfehlungen mit einem signifikant besseren Outcome verknüpft ist [13, 14].

Basierend auf diesen Guidelines und rezent Evidenz zeigt Abbildung 2 das aktuell im Donauespital angewandte Stufenschema zur Hirndrucktherapie, unabhängig von einer gegebenenfalls vorangegangenen neurochirurgischen Intervention. Dieses standardisierte Behandlungskonzept zur schrittweisen Eskalation der Therapie bei pathologischen ICP-Werten kann in begründeten Fällen individuell adaptiert werden, die hierarchische Reihung der einzelnen Maßnahmen ist anhand rezent Evidenz zu diskutieren. Eine umfassende Abhandlung der aktuellen Datenlage jeder einzelnen Therapiemöglichkeit zur ICP-Senkung würde den Rahmen dieses Artikels deutlich überschreiten, weshalb in weiterer Folge nur auf einzelne wesentliche Entwicklungen seit der Publikation der letzten Guidelines eingegangen werden soll.

Ernährung

In den Empfehlungen zur Ernährung und Blutzuckerkontrolle in den Guidelines von 2012 [8] findet sich lediglich eine

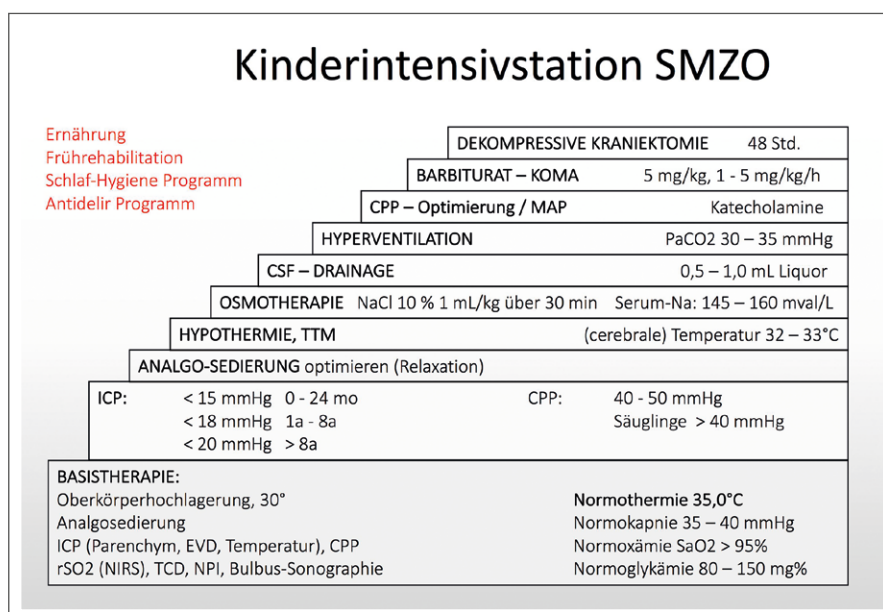


Abbildung 2: Aktuelles Stufenschema zur Hirndrucktherapie im Donauespital zur schrittweisen Eskalation der Therapie bei pathologischen ICP-Werten. Abkürzungen: ICP = Hirndruck (gemessen via Parenchymsonde oder EVD = externe Ventrikeldrainage); CPP = Zerebraler Perfusionsdruck, MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck, CSF = Liquor; TTM = targeted temperature management; rSO₂ = regional cerebral oxygen saturation, gemessen via NIRS = near infrared spectroscopy; TCD = transkraniale Duplexsonographie; NPI = neurological pupil index;

Level-II-Empfehlung, in welcher eine immunmodulierende Diät nicht empfohlen wird; andere Maßnahmen zur Kontrolle des Blutzuckers waren der persönlichen Einschätzung des behandelnden Arztes überlassen. Hier existiert nun bereits eine robustere Datenlage. Eine retrospektive Multicenter-Studie zeigte ein schlechteres funktionelles Outcome bei Beginn der Ernährung mehr als 48 Stunden nach PICU-Aufnahme. Der Effekt zeigte sich nicht in der Subgruppe nach schwerem SHT, wobei in dieser Gruppe 60 % der Patienten einen initialen GCS von 3 aufwiesen [15]. Ein signifikant positiver Einfluss auf Mortalität und Outcome nach SHT konnte in anderen Studien durch eine binnen 72 Stunden initiierte Ernährung erzielt werden [16, 17].

Die aktuellen Empfehlungen für die Ernährung erwachsener Patienten nach SHT sehen derzeit den Ersatz des basalen Energieverbrauch bis zum fünften Tag und die vollständige transgastrale jejunale Ernährung bis zum siebenten Tag nach Trauma vor [7]. Die frühe enterale Ernährung beim kindlichen SHT stellt eine sichere therapeutische Maßnahme dar, selbst wenn abdominelle Begleitverletzungen im Rahmen des Traumas erlitten wurden [15, 16].

Hypothermie

Die Anwendung moderater (32–33 °C) therapeutischer Hypothermie (Targeted Temperature Management, TTM) sollte laut Leitlinien 2012 [8] zur ICP-Senkung in Erwägung gezogen werden. Ein Beginn sollte idealerweise binnen 8 Stunden erfolgen und auf die Dauer von 48 Stunden beschränkt sein, von einer Anwendung für lediglich 24 Stunden oder einem Rewarming von > 0,5 °C pro Stunde wurde abgeraten. Letzterer Aspekt beruht vorrangig auf den Ergebnissen einer randomisierten Studie von Hutchinson [18] mit prophylaktischer Hypothermie unabhängig vom ICP und anschließendem raschem Rewarming, resultierend in nahezu signifikant schlechterem funktionellem Outcome und erhöhter Mortalität. Eine anschließend durchgeführte Post-hoc-Analyse führte dies auf vermehrte Phasen von Hypotension und inadäquatem CPP zurück [19].

Beca et al. [20] erfassten eine nicht signifikante Tendenz zu Hypotension und niedrigem CPP in der Hypothermie-Gruppe, ohne jedoch Unterschiede im Outcome feststellen zu können. Bei nur 14 % der Patienten resultierte ein schlechtes Outcome, die Komplikationsrate war zwischen den Gruppen insbesondere hinsichtlich Infektionen, Arrhythmien und Blutungen gleich. Es wurde suspiziert, ob der in wenigen Studien gezeigte Vorteil durch die Hypothermie auf die Vermeidung von Fieber zurückzuführen sei, welches immerhin bei 1/3 der Patienten im Normothermie-Arm auftrat.

Obgleich der vorzeitige Studienabbruch (futility) des Cool Kids Trial [21] bereits bekannt geworden war, fand diese Studie in den letzten Guidelines noch keine Beachtung. Im Vergleich zur Studie von Hutchinson [18] wurde hier für 48–72 Stunden gekühlt und das Rewarming (maximal 0,5–1,0 °C in 12–24 Stunden) wesentlich langsamer durchgeführt. Nach 77 von geplanten 340 Patienten wurde die Studie vorzeitig beendet, da kein signifikanter Unterschied in Mortalität oder funktionellem Outcome erzielt werden konnte. Systemische Blutdruckwerte, Laborparameter, Behandlungsintensität und die Komplikationsrate blieben ebenfalls ohne Unterschied. Ein schlechtes Outcome resultierte in je der Hälfte der Patienten in beiden Studienarmen, einziger wesentlicher Unterschied war die signifikant höhere Rate an dekompressiven Kraniektomien in der normothermen Gruppe.

In Summe bietet die Hypothermie eine wohl weitgehend sichere Intervention zur Therapie pathologischer ICP-Werte. Einzelne Studienergebnisse [22] und darauf begründete Sicherheitsbedenken dürfen trotzdem nicht außer Acht gelassen werden. Basierend auf der aktuellen Datenlage findet sich kein signifikanter Vorteil für das Outcome in pädiatrischen Patienten. Angesichts niedriger Randomisierungsraten in den oben genannten pädiatrischen Studien und der Erfordernis, tausende Patienten in die Studien einzuschließen, um einen signifikanten Unterschied zu zeigen, scheint der Nachweis nur schwer möglich [20]. In Anbetracht der viel versprechenden Daten zum neuroprotektiven Effekt der Hypothermie aus ex-

Kasuistik (Abb. 3 bis 6)

Unfallhergang und Erstversorgung

Ein vier Jahre alter Knabe ist bei landwirtschaftlichen Arbeiten am elterlichen Bauernhof anwesend, als ein defekter Traktor abgeschleppt werden soll. Dabei reißt die verwendete Stahlkette und trifft das Kind am Kopf. Vor Ort erfolgt die Intubation durch den Notarzt, das Kind wird mit dem Hubschrauber an unser Klinikum transportiert. Die akut durchgeführte Bildgebung zeigt eine penetrierende Schädelfraktur links frontal mit daran anschließender intrazerebraler Blutung.

Es erfolgt umgehend die operative Sanierung mit Entfernung der Knochenfragmente und Versorgung der Blutung sowie Duraplastik und Anlage einer ICP-Sonde. Im Anschluss wird das Kind auf die Kinderintensivstation übernommen.



Abbildung 3: Intraoperative Fotografie der frontalen Wunde

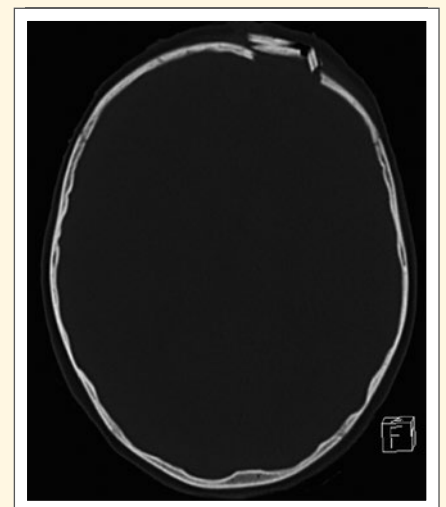


Abbildung 4: Nativ-CCT bei Aufnahme im Donauespital

perimentellen Studien [23] wäre es wünschenswert, Patientenkollektive definieren zu können, welche von dieser Therapie-modalität profitieren.

Dekompressive Kraniektomie

Als *ultima ratio* bei therapierefraktärem pathologischem ICP stellt die dekompressive Kraniektomie (DC) eine effektive Option dar. Kochanek [8] empfiehlt (Evidenz Level III) die Durchführung der DC bei Zeichen neurologischer Verschlechterung, Hinweisen auf Herniation oder therapierefraktärem ICP früh im Therapieverlauf. Eine Aussage über den Benefit hinsichtlich des Outcomes kann aber aufgrund ausgeprägter Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Studien nicht sicher gegeben werden, zu heterogen sind OP-Techniken, Indikationsstellung, Therapieschemata und Patientencharakteristika. Die Datenlage zu dieser Fragestellung spezifisch für pädiatrische Patienten ist dünn, als wesentlicher Meilenstein ist das RESCUEicp Trial anzusehen, mit 408 Patienten von 10–65 Lebensjahren [24]. Nach Ausschöpfung aller Therapiemaßnahmen zur ICP-Senkung wurden Patienten randomisiert einer Fortführung der konservativen Therapie oder der DC zugeteilt. Die Mortalität konnte durch die DC gesenkt werden, allerdings mit resultierender höherer Rate an „vegetative state“ und Überlebenden mit ausgeprägten funktionellen Einschränkungen. Die Rate an Patienten mit nur geringer Einschränkung bzw. gutem funktionellem Outcome war etwa gleich häufig in beiden Gruppen. Immerhin zeigte sich in der Analyse nach 12 Monaten, dass pro 100 operierten Patienten 22 zusätzliche Überlebende resultieren, 13 davon waren zumindest in der Lage, unabhängig zuhause zu leben. Eine rezente retrospektive Studie [25] pädiatrischer Patienten zeigte ein besseres Outcome nach DC bei gleicher Rate an Überlebenden.

Die erfolgreiche Senkung des ICP durch die DC ist in der Literatur unumstritten, prospektiv randomisierte Studien in rein pädiatrischen Kollektiven sind allerdings noch ausstehend.

Supportive Maßnahmen

Ergänzend zur oben genannten Therapie wird an der PICU des Donauspitals besonderes Augenmerk auf supportive Maßnahmen hinsichtlich adäquater Ernährung und Frührehabilitation sowie das intern entwickelte Schlaf-Hygiene- und Antidelir-Programm gelegt, um eine rasche weitere Rehabilitation im Rahmen der Normalstation und eines Anschlussheilverfahrens zu gewährleisten.

Die Inzidenz des Delirs unter pädiatrischen Patienten in intensivmedizinischer Betreuung wird mit rund 25 % angegeben [26]. Ursachen hierfür sind unter anderem neurologische Diagnosen inklusive SHT, mechanische Ventilation, die Anwendung von Sedativa beziehungsweise das Absetzen zuvor verwendeter psychoaktiver Substanzen (insbesondere Opiate und Benzodiazepine), Schlafdeprivation, metabolische Entgleisungen und der Schweregrad der vorliegenden Erkrankung [26, 27].

Eine internationale Erhebung zeigt, dass ein routinemäßiges Screening von PICU-Patienten auf das Vorliegen eines Delirs nur in wenigen Zentren implementiert ist [28] und das Zustandsbild somit oft unbemerkt bleibt. Das Vorliegen der Diagnose ist jedoch mit erhöhter Mortalität und schlechterem kognitiven Outcome assoziiert und erfordert daher ein aktives therapeutisches Vorgehen. Die reduzierte Anwendung sedierender Medikation, frühe Mobilisierung, Reduktion externer Reize und kognitive Stimulation verbessern das Outcome der Patienten. Kurz wirksame Sedativa sind zu bevorzugen und die Anwendung von Haloperidol, Risperidon und niedrigdosierter Ketamine im Rahmen der PICU ist in Erwägung zu ziehen [27].

Im Rahmen des Anti-Delir-Programms der Kinderintensivstation wird der beschriebenen Evidenz Rechnung getragen, Teil der Maßnahmen ist auch ein eigenes Schlaf-Hygiene-Programm. Das frühestmögliche Erreichen eines physiologischen zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus wird mittels suffizienter Analgesie, Reduktion von Lärm und Lichtpegel und einem „Clustering“ ärztlicher, pflegerischer und therapeutischer Maßnahmen gefördert. Stimuli für den Patienten sind so auf



Abbildung 5: 3D-Rekonstruktion des Nativ-CCT bei Aufnahme im Donauspital



Abbildung 6: Nativ-CCT bei Aufnahme im Donauspital

Tag 1: Beim initialen Trauma war es auch zu ausgedehnten Verletzungen am Gesichtsschädel gekommen, mit Fraktur von Siebbein, Nasenwurzel und begleitender Rhinoli-quorrhoe sowie Spaltbildung am harten Gaumen. Die Liquorrhoe sistierte spontan im Anschluss an den primären Eingriff. Ophthalmologische und HNO-ärztliche Abklärung bleiben ohne Hinweise auf relevante Pathologien. Postoperativ wird das Kind an der PICU übernommen, tief analgosediert und eine moderate Hypothermie bei 33 °C initiiert. Osmotisch wirksame Therapeutika sind vorerst nicht erforderlich.

Tag 1–10: Das Maximum der ICP-Instabilität tritt gemäß unseren Erfahrungen etwa an den Tagen 7–10 nach Trauma auf, in diesem Fall blieb der ICP-Verlauf stabil. Die Kühlung erfolgt mittels „surface cooling“, hier zirkuliert kaltes Wasser in aufgelegten Pads, das System ist als „closed loop“ angelegt. Die Temperaturmessung erfolgt vorzugsweise

geplante Zeitspannen zusammengezogen, wodurch Phasen mit starken und gänzlich ohne externe Reize geschaffen werden können, letztere insbesondere nachts. Sedierende Pharmaka werden möglichst vollständig reduziert, weitere Dosisreduktionen können durch Komedikation mit Antipsychotika, Ketamin und Melatonin erzielt werden.

Eine wesentliche Komponente stellt auch die Schmerzfreiheit für die behandelten Kinder dar. Aus diesem Zweck werden permanente dünnlumige zentralvenöse Zugänge chirurgisch implantiert (z. B. Broviac- oder Hickman-Katheter), um die häufig erforderlichen und für Kinder mitunter traumatisierenden Venenpunktionen zu vermeiden. Später ist es auch möglich, die Patienten mit liegendem Katheter zwischenzeitlich in die häusliche Pflege zu entlassen. Auf dieser Basis wird an der PICU frühzeitig mit Mobilisierung und Rehabilitation begonnen.

Frührehabilitation

Abseits der (neuro-) chirurgischen und intensivmedizinischen Therapie des SHT ist eine Reihe weiterer Fachdisziplinen und Berufsgruppen im Therapiekonzept und insbesondere in der Frührehabilitation unersetzbar.

Durch die Physikalische Medizin erfolgt die erstmalige Einschätzung des Rehabilitationspotentials zur Planung zielgerichteter Physio- und Ergotherapie. Beispielsweise anhand der International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [29] wird ein systematischer und altersangepasster Therapieplan generiert und eine spätere objektive Evaluation ermöglicht. Das Klassifikationssystem soll es ermöglichen, die gesundheitliche Einschränkung des Patienten nicht als isoliertes medizinisches Problem zu betrachten, sondern in multiplen Dimensionen zu analysieren. Die Fähigkeiten und Einschränkungen des Kindes werden in zahlreichen Domänen kategorisiert, beispielsweise eingeschränkte Körperfunktion physisch wie psychisch, Aktivitäten und Partizipation (z. B. Schulbesuch) im Alltag gemäß dem kindlichen Entwicklungsstand, unter Berücksichtigung von Persönlichkeits- und Umweltfaktoren [30].

Initial erfolgen nach Stabilisierung des Patienten und Normalisierung der ICP-Werte physiotherapeutische Maßnahmen, um sekundäre Komplikationen der Immobilisation, hauptsächlich Atrophie und Kontrakturen, zu verhindern. Wird die Sedierung reduziert und mit dem Weaning begonnen, kommt intensive Atemtherapie hinzu. Ist die Sedierung gänzlich beendet, erfolgt eine genaue Untersuchung auf Basis der Funktionsebene des ICF (vor allem Muskeltonus und Mobilität) und es beginnt die aktive Physiotherapie zur körperlichen Aktivierung und Muskeltonusregulierung, etwa durch Lagerung und basale motorische Förderung. Nach Evaluierung der ICF-Funktions- und Aktivitätsebene (kognitive Funktion, Feinmotorik, Mobilität, Kommunikation, Selbstversorgung etc.) beginnt die Ergotherapie, um anfangs mittels basaler Stimulation (Reize akustisch, olfaktorisch, visuell etc.) die Wahrnehmung des Patienten zu fördern und aktive Reaktionen zu erhalten, später erfolgt vor allem das Training der Feinmotorik.

Intensive Physiotherapie dient der Wiederherstellung der Mobilität, bei Bedarf erfolgt eine Versorgung mit Schienen, Rollstuhl oder weiteren Behelfen. Während die motorische Entwicklungsebene meist initial im Vordergrund steht, stellt die kognitive Entwicklungsebene für die langfristige Betreuung häufig die größere Herausforderung dar. Anhand des ICF wird das Rehabilitationspotential definiert, auf dessen Basis der langfristige Therapieplan erarbeitet und die möglichen Institutionen zur weiteren Betreuung bestimmt werden.

Große Bedeutung im Rahmen der Rehabilitation kommt auch der logopädischen Betreuung zu. Ein eingehendes Anamnese-gespräch mit den Eltern muss klären, welche sprachlichen und sprachlich-kognitiven Fähigkeiten das Kind vor dem Trauma besaß und in welchem Stadium der Kindesentwicklung sich der Patient befindet. Hierauf baut die folgende Therapie auf, wobei das Therapieziel die Wiederherstellung des Zustandes vor dem Trauma darstellt. Am Beginn steht meist die orofaziale Therapie beispielsweise nach Castillo Morales [31], mit dem Ziel, den regelrechten Schluckvorgang wiederherzustellen. Dies wird in der Regel durch apparative Diagnostik unterstützt, wobei

anhand der zerebralen Temperatur, alternativ wird die Blasen-temperatur herangezogen, rektale Temperatursonden werden nicht verwendet.

Tag 10: Basierend auf absolutem ICP-Wert, dem Verlauf des ICP, vorliegenden Infektwerten und dem Verlauf der mittels NIRS gemessenen Werte der zerebralen O₂-Sättigung (rSO₂), erfolgt die Entscheidung, mit dem Rewarming zu beginnen. Es erfolgt, ausgehend von 33 °C Körpertemperatur, die Erwärmung um 0,2°/h bis zur Zieltemperatur von 35,0 °C. Nun wird der Patient für 24h observiert, um mögliche Schwankungen in ICP-Absolutwerten oder ICP-Trend erkennen zu können. Verläuft diese Phase unauffällig, folgt weiteres Rewarming um 0,2/h, bis 36,5 °C erreicht sind.

Tag 11: Bei Stabilität der ICP-Werte wird nun mit passiven Bewegungsübungen durch die Physiotherapie begonnen, um Kontrakturen und Lagerungsschäden

vorzubeugen und den späteren Rehabilitationsfortschritt zu gewährleisten. Das Anti-Delir- und Schlaf-Hygiene-Programm wird begonnen und rasch bis zum vollen Umfang ausgebaut. Aufgrund des ausgeprägten Delirs wird eine oberflächliche Sedierung begleitend weitergeführt.

Tag 12: Eine endoskopische Begutachtung zeigt weiterhin pathologischen Liquorausstrom in die Nasennebenhöhlen. Die neurochirurgische operative Versorgung wird terminisiert.

Tag 14: Es erfolgt die weitere operative Sanierung der Gesichtsschädel-Frakturen durch die Kieferchirurgie, welche komplikationslos durchgeführt werden kann. In der gleichen Sitzung erfolgt die Sanierung der Rhinoliquorrhoe mittels Revisionseingriff. Über einen coronalen Hautschnitt kann ein großer Visierlappen angelegt werden. Rechts frontal wird ein gestielter Periostlap-

pen präpariert, mit dem die eröffnete Stirnhöhle und die ebenfalls eröffneten Ethmoidalzellen abgedeckt werden. Links frontal werden die Knochenränder begründet und der primäre Duradefekt mittels bovinem Patch wasserdicht vernäht. Eine Lumbal-drainage wird angelegt, um die Entstehung einer weiteren Liquoristel hintanzuhalten.

Tag 18: Tracheotomie durch die Abteilung für Kinder- und Jugendchirurgie.

Tag 24: Unter bereits reduzierter Sedierung wird durch die Physiotherapie mit Atemtherapie-Übungen begonnen, um adäquates Mobilisieren und Abhusten von etwagem Sekret zu fördern.

Tag 26: Die Wundverhältnisse sind weiterhin zufriedenstellend, die Lumbal-drainage kann entfernt werden. Zuvor war das Ablaufsystem über die letzte Woche in Relation zum Patienten jeweils täglich um einige Zentimeter höher positioniert worden,

vorzugsweise eine Videokinematographie, alternativ auch ein endoskopischer Schluckversuch, zur Abklärung einer möglichen Aspiration zum Einsatz kommt. Weiterführend erfolgen Sprach- und Artikulationstraining. Sind Schlucken und die Lautbildung adäquat, können bei älteren Kindern durch gezielte Maßnahmen das Sprach- und Leseverständnis, die Grammatik und die Satzbildung entsprechend gefördert werden.

Chronische traumatische Enzephalopathie

Als Folge von SHT war zuletzt die Entität der chronischen traumatischen Enzephalopathie (CTE) zunehmend Gegenstand umfassender Forschung. Die pathophysiologischen Mechanismen der CTE und insbesondere die Korrelation von kognitiven und motorischen Defiziten mit fassbarer Neurodegeneration sind bisher nur ungenügend geklärt [32]. Auch wenn repetitive Traumata als Haupttrigger angesehen werden, kann bereits ein singuläres Trauma zu einer chronischen niedriggradigen Inflamationsreaktion führen, welche einerseits nach einer Latenzperiode zur Ablagerung fehlgefalteter Proteine mit konsekutiver Neurodegeneration führt und andererseits eine erhöhte Suszeptibilität für Schäden durch weitere Traumata bedingt [33].

Während sich die Hauptzahl der Studien auf Erwachsene bezieht, konnte eine Neurodegeneration auch mit kindlichen Traumata bereits in Verbindung gebracht werden [34]. Zwar wurden erstmals Kriterien zur pathologischen Diagnostik der CTE veröffentlicht, langfristige Daten zur genaueren Definition eines klinisch fassbaren Syndroms liegen aber bislang nicht vor. Basierend auf der persönlichen kognitiven Reserve der einzelnen Patienten dürften starke interindividuelle Unterschiede in der Ausprägung der Symptome bestehen [35]. Um kognitive Defizite zu einem frühen Zeitpunkt erkennen und in weiterer Folge beeinflussen zu können, ist es sinnvoll, eine neuropsychologische Testung durchzuführen. Dies ist obligat, wenn das behandelnde Personal Defizite bemerkt, beziehungsweise wenn anhand des zerebralen Schädigungsmusters von Defiziten ausgegangen werden muss. In jedem Fall muss die Wirkung sedierender Medikamente oder eine eventuell bestehende Entzugs-

symptomatik nach längerer Sedierung vollständig abgeklungen sein, um eine zielführende Diagnostik durchzuführen.

Mitunter kann es auch sinnvoll sein, Kinder, bei denen augenscheinlich keine Defizite erkennbar sind, zuerst im gewohnten häuslichen Umfeld wieder eingewöhnen zu lassen und dann zu testen, um aussagekräftige Verhaltensbeobachtung durch das Umfeld zu erhalten. Eine Testung zu Beginn der Rehabilitation erlaubt die spätere Erfolgskontrolle rehabilitativer Maßnahmen. Die Evaluation stützt sich einerseits auf ein Anamnese-gespräch mit den Eltern, um den Entwicklungsstand vor dem SHT und etwaige posttraumatische Veränderung zu erheben. Auch die Eindrücke von Kindergartenpädagogen und Lehrern können Erkenntnisse bringen, da oft erst beim Eintritt in die Schule Teilleistungsschwächen auffallen. Durch den Neuropsychologen erfolgt schließlich die Testung des Kindes, beispielsweise mittels der KABC II (Kaufman Assessment Battery for Children – Second Edition; Alan S. Kaufman, Nadeen L. Kaufman; 2015) ab einem Alter von drei Jahren oder mittels BAYLEY-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition; N. Bayley; 2014, Deutsche Version von Gitta Reuner, Joachim Rosenkranz) für jüngere Patienten. Basierend auf diesen breit gefächerten Testverfahren folgen gezielte, alters- und entwicklungsspezifische Untersuchungen zur Abklärung einzelner Defizite. Das weitere Follow-up erfolgt in der Regel nach Absolvierung eines Rehabilitations-Verfahrens, sonst meist ein Jahr nach der erstmaligen Testung und weiterführend nach ggf. verordneten neuropsychologischen Trainings um den gewünschten Effekt zu evaluieren.

■ Langzeitprognose

Daten zur Langzeitprognose neuropsychologischer Funktion nach SHT im Kindesalter lieferten bisher inhomogene Resultate aufgrund methodischer Schwächen. Es wird vermutet, dass 40–70 % der Kinder nach schwerem SHT wieder in der Lage sind, reguläre Bildungseinrichtungen zu besuchen [36]. Als positive prognostische Faktoren gelten ein höherer GCS bei Aufnahme, eine kürzere Sedierungs-Dauer, das Ausmaß der stationären Re-

um die Fördermengen zu reduzieren und den Patienten von der Drainage zu entwöhnen. Auch die bereits zuvor reduzierte Sedierung wird nun vollständig beendet, um die weitere Rehabilitation zu ermöglichen.

Ab Tag 28: Intensiver Beginn mit der Frührehabilitation unter konsequenter Physiotherapie, Ergotherapie und Betreuung durch die Logopädie. Initial ist dies aufgrund eines ausgeprägten hirnnorganischen Psychosyndroms nur beschränkt möglich, die konsequente Anwendung der Anti-Delir-Maßnahmen zeigt aber erfreulicherweise rasche Wirkung.

Tag 29: Passive Bewegungsübungen werden bereits schrittweise durch aktive Bewegungsaufgaben ersetzt, um täglich neue Reize für den Patienten zu setzen. Logopädisch erfolgen ausgiebiges Schlucktraining sowie koordinative Schulung der Mundmotorik und Okulomotorik.

Durch Physiotherapie und Ergotherapie erfolgen gezielte Übungen zur besseren Körperwahrnehmung, Feinmotorik-Übungen, spielerisches Training der ADL (activities of daily living).

Tag 35: Der Patient ist bereits in der Lage, Teile des Körpergewichts selbst zu tragen. Repetitive Transfers von Rückenlage über Querbett-Sitzen zur Turnmatte ermüden den Patienten deutlich. Bis zur Verlegung auf die Normalstation wird der Patient bereits nahezu selbständig mobil sein.

Tag 43: Anpassung eines Helmes durch den Bandagisten, um das Kind bis zum Verschluss des Kalottendefekts vor weiteren Traumata zu schützen und eine ungehinderte Rehabilitation sicherzustellen.

Tag 49: Die Trachealkanüle kann entfernt werden, die Weiterbetreuung auf der Normalstation wird vereinbart.

Tag 50: Verlegung auf die kinderchirurgische Normalstation. Neben der Weiterführung der oben genannten Maßnahmen zur Rekonditionierung erfolgen mehrere Begutachtungen durch die Neuropädiatrische Ambulanz der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde. Exploration und evaluierte Testverfahren (KABC-II, FEW-2, KET-KID etc.) erlauben eine umfangreiche Entwicklungsdiagnostik und weiterführende Maßnahmen.

5 Monate: Elektiv erfolgt der Verschluss des knöchernen Defekts frontal. Basierend auf einem aktuellen CT wird aus PMMA (Polymethylmethacrylat) ein individuell angepasstes Implantat industriell gefertigt und anschließend eingesetzt.

Die weiteren postoperativen Kontrollen zeigen einen zufriedenstellenden Verlauf, das Kind kann in vollem Umfang die Schule besuchen. Die Wunden sind bland verheilt, neurokognitive Defizite bestehen nicht.

habilitationsmaßnahmen und höhere intellektuelle Leistungsfähigkeit bei Entlassung bzw. vor dem Trauma [36, 37].

Eine Studie [37] über die Dauer von zehn Jahren zeigte einen Arrest der kognitiven Entwicklung für rund zweieinhalb Jahre posttraumatisch und permanente intellektuelle Einbußen nach schwerem SHT. Das Konzept der neuronalen Plastizität als Potential für Kinder zur besseren Rehabilitation ist anhand dieser und weiterer Studien kritisch zu hinterfragen [37, 38]. Andererseits konnten kognitive Fortschritte noch Jahre nach einem SHT gemessen werden, womit die Hoffnung besteht, durch konsequente Rehabilitationsmaßnahmen im späteren

Verlauf Verbesserungen erzielen zu können [37]. Defizitäre neuropsychologische Entwicklungen bergen das Risiko für spätere soziale, berufliche und ökonomische Nachteile.

■ Interessenkonflikt / Danksagung

Keine Interessenkonflikte.

Mit besonderem Dank der Autoren an Frau Dr. Alacamlioglu (Institut f. Physikalische Medizin und Rehabilitation), Frau Mag. Lindner (Logopädie / HNO-Abteilung) und Frau Mag. Naderer (Neuropsychologie / Abt. f. Kinderheilkunde) für die Bereitschaft zum Einblick in ihren Tätigkeitsbereich.

Dr. Tobias Rossmann



Ab 2009 Studium an der Medizinischen Universität Wien mit mehrmonatigen Auslandsaufenthalten in Deutschland, Südafrika und Thailand. Promotion 2015 und anschließend Facharztausbildung an der Neurochirurgischen Abteilung des Donauespitals. Berufsbegleitendes PhD-Studium an der Medizinischen Universität Wien.

■ Relevanz für die Praxis

Das Management des Schädel-Hirn-Traumas bei Kindern erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen, um – wenn nötig – eine rasche neurochirurgische Intervention und intensivmedizinische Stabilisierung der Patienten zu erreichen. Darüber hinaus müssen bereits frühzeitig umfassende Maßnahmen ergriffen werden, um für das sich entwickelnde Kind eine vollständige Rehabilitation zu ermöglichen.

Literatur:

- Schneider AJ, Shields BJ, Hostetler SG, Xiang H, Smith GA. Incidence of pediatric traumatic brain injury and associated hospital resource utilization in the United States. *Pediatrics* 2006; 118: 483–92.
- Marin JP, Pollack MM. Triage scoring systems, severity of illness measures, and mortality prediction models in pediatric trauma. *Crit Care Med* 2002; 30 (Suppl): S457–67.
- Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, Hoyle JD, Atabaki SM, Holubkov R et al. Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1160–70.
- Borgialli DA, Mahajan P, Hoyle JD, Powell EC, Nadel FM, Tunik MG et al. Performance of the Pediatric Glasgow Coma Scale Score in the evaluation of children with blunt head trauma. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 878–84.
- Jagannathan J, Okonkwo DO, Yeoh HK, Dumont AS, Saulle D, Haizlip J et al. Long-term outcomes and prognostic factors in pediatric patients with severe traumatic brain injury and elevated intracranial pressure. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2: 240–9.
- Bennett TD, DeWitt PE, Greene TH, Srivastava R, Riva-Cambrin J, Nance ML et al. Functional Outcome After Intracranial Pressure Monitoring for Children With Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 965–71.
- Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2017; 80: 6–15.
- Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents – second edition. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13 (Suppl 1): S1–82.
- Adelson PD, Ragheb J, Kanev P, Brockmeyer D, Beers SR, Brown SD et al. Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery* 2005; 56: 740–54.
- Lewis PM, Czosnyka M, Carter BG, Rosenfeld JV, Paul E, Singhal N et al. Cerebrovascular pressure reactivity in children with traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 739–49.
- Allen BB, Chiu Y-L, Gerber LM, Ghajar J, Greenfield JP. Age-specific cerebral perfusion pressure thresholds and survival in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 62–70.
- Carney NA, Chesnut R, Kochanek PM, American Association for Surgery of Trauma, Child Neurology Society, International Society for Pediatric Neurosurgery et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (Suppl): S1.
- Pineda JA, Leonard JR, Mazotas IG, Noetzel M, Limbrick DD, Keller MS et al. Effect of implementation of a paediatric neurocritical care programme on outcomes after severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 45–52.
- O'Lynn TM, Shannon CN, Le TM, Greeno A, Chung D, Lamb FS et al. Standardizing ICU management of pediatric traumatic brain injury is associated with improved outcomes at discharge. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 17: 19–26.
- Balakrishnan B, Flynn-O'Brien KT, Simpson PM, Dasgupta M, Hanson SJ. Enteral nutrition initiation in children admitted to pediatric intensive care units after traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2019; 30: 193–200.
- Vavilala MS, Kernic MA, Wang J, Kannan N, Mink RB, Wainwright MS et al. Acute care clinical indicators associated with discharge outcomes in children with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2014; 42: 2258–66.
- Meinert E, Bell MJ, Buttram S, Kochanek PM, Balasubramani GK, Wisniewski SR et al. Initiating nutritional support before 72 hours is associated with favorable outcome after severe traumatic brain injury in children: a secondary analysis of a randomized, controlled trial of therapeutic hypothermia. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19: 345–52.
- Hutchinson JS, Ward RE, Lacroix J, Hébert PC, Barnes MA, Bohn DJ et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 2008; 358: 2447–56.
- Hutchinson JS, Frndova H, Lo T-YM, Guerguerian A-M, Hypothermia Pediatric Head Injury Trial Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. Impact of hypothermia and low cerebral perfusion pressure on outcomes in children treated with hypothermia therapy following severe traumatic brain injury: a post hoc analysis of the Hypothermia Pediatric Head Injury Trial. *Dev Neurosci* 2010; 32: 406–12.
- Beca J, McSharry B, Erickson S, Yung M, Schibler A, Slater A et al. Hypothermia for traumatic brain injury in children – a phase II randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2015; 43: 1458–66.
- Adelson PD, Wisniewski SR, Beca J, Brown SD, Bell M, Muizelaar JP et al. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase-3 randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 546–53.
- Andrews PJD, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes KJ et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2015; 373: 2403–12.
- Dietrich WD, Bramlett HM. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management for traumatic brain injury: Experimental and clinical experience. *Brain Circ* 2017; 3: 186–98.
- Hutchinson PJ, Koliass AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2016; 375: 1119–30.
- Mhanna MJ, Mallah WE, Verrees M, Shah R, Super DM. Outcome of children with severe traumatic brain injury who are treated with decompressive craniectomy. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 16: 508–14.
- Traube C, Silver G, Reeder RW, Doyle H, Hegel E, Wolfe HA et al. Delirium in critically ill children: an international point prevalence study. *Crit Care Med* 2017; 45: 584–90.
- Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2014; 370: 444–54.
- Staveski SL, Pickler RH, Lin L, Shaw RJ, Meinen-Derr J, Redington A et al. Management of pediatric delirium in pediatric cardiac intensive care patients: an international survey of current practices. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19: 538–43.
- WHO International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). WHO. [zitiert 12. Februar 2019]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>
- Vargus-Adams JN, Majnemer A. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) as a framework for change: revolutionizing rehabilitation. *J Child Neurol* 2014; 29: 1030–5.
- Limbrick GJ, Hesse A, Hoyer H. [Castillo-Morales orofacial regulation therapy method in children with brain lesions]. *Fortschr Kieferorthop* 1987; 48: 335–9.
- Perrine K, Helcer J, Tsiouris AJ, Pisapia DJ, Stieg P. The current status of research on chronic traumatic encephalopathy. *World Neurosurg* 2017; 102: 533–44.
- Makinde HM, Just TB, Cuda CM, Perlman H, Schwulst SJ. The role of microglia in the etiology and evolution of chronic traumatic encephalopathy. *Shock* 2017; 48: 276–83.
- Keightley ML, Sinopoli KJ, Davis KD, Mikulis DJ, Wennberg R, Tartaglia MC et al. Is there evidence for neurodegenerative change following traumatic brain injury in children and youth? A scoping review. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 139.
- Asken BM, Sullan MJ, DeKosky ST, Jaffee MS, Bauer RM. Research Gaps and Controversies in Chronic Traumatic Encephalopathy: A Review. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1255–62.
- Shaklai S, Peretz R, Spasser R, Simantov M, Groswasser Z. Long-term functional outcome after moderate-to-severe paediatric traumatic brain injury. *Brain Inj* 2014; 28: 915–21.
- Anderson V, Godfrey C, Rosenfeld JV, Catroppa C. Predictors of cognitive function and recovery 10 years after traumatic brain injury in young children. *Pediatrics* 2012; 129: e254–261.
- Gordon AL, di Maggio A. Rehabilitation for children after acquired brain injury: current and emerging approaches. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 339–44.

**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)

Rezidivierende idiopathische hypertrophe spinale Pachymeningitis: Fallbericht

M. Gollwitzer, W. Hasenauer, A. Grimmer, A. Gruber

Kurzfassung: Die idiopathische hypertrophe spinale Pachymeningitis stellt eine sehr seltene chronische Erkrankung dar, welche durch einen progredient rezidivierenden Verlauf einer diffus entzündlichen duralen Fibrose charakterisiert ist und letztendlich eine Ausschlussdiagnose ist. Während die Therapie im Akutfall in chirurgischer Rückenmarkdekompression in Kombination mit Steroidmedikation besteht, ist die Behandlung der chronisch rezidivierenden Verlaufsform umstritten.

Wir berichten den Fall einer Patientin, welche mit progredienter hochgradiger sensomotorischer Paraparese Th6 an der Universitätsklinik Linz aufgenommen wurde. Bildgebend fand sich eine intraspinale, Kontrastmittel-aufnehmende, ventral semizirkuläre Raumforderung der Segmente Th3 bis Th9. Die Patientin wurde notfallmäßig im Sinne einer langstreckigen Laminektomie, Rückenmarkdekompression und größtmöglicher Resektion der Raumforderung operiert. Der deskriptive histologische Befund lautete auf exazerbiert chronische Entzündung mit Granulationsgewebsbildung unter differentialdiagnostischem Ausschluss tumoröser, infektiöser und autoimmuner Erkrankungen, weshalb letztlich die Diagnose einer idiopathischen hypertrophen spinalen Pachymeningitis gestellt werden konnte. Die Anschlussbehandlung bestand in Antibiotika- und Steroidmedikation, worunter es zu einer annähernd vollständigen Remission der Paraparese kam. Der weitere Krankheitsverlauf war durch das zweimalige Auftreten von lokalem Rest- bzw. Rezidivwachstum charakterisiert. In enger Absprache mit der Klinik für Rheumatologie wurde eine Langzeittherapie mit Metho-

trexat und niedrig dosierten Steroiden etabliert, worunter sich die Fibrose bildgebend regredient zeigte und die Patientin ihre selbständige Gehfähigkeit erhalten konnte.

In der Literatur finden sich nur wenige Fallberichte zur rezidivierenden idiopathischen hypertrophen spinalen Pachymeningitis, sodass derzeit verbindliche Therapieempfehlungen für eine Langzeitbehandlung fehlen. Wir entschieden uns für eine Langzeittherapie mit Methotrexat und niedrigdosierten Steroiden, welche sich unserer Erfahrung nach als effektiv und sicher erwiesen hat.

Schlüsselwörter: Idiopathische Meningitis, rezidivierende Pachymeningitis, Therapie, Wirbelsäule

Abstract: Recurrent idiopathic hypertrophic spinal pachymeningitis – case report. Idiopathic hypertrophic spinal pachymeningitis is a very rare chronic disease with frequently progressive and recurrent course manifesting itself as diffuse inflammatory dural fibrosis. Whereas acute treatment consists of immediate surgical decompression of the spinal cord in conjunction with steroid medication, the management of chronic and recurrent disease forms is controversially discussed in the current literature.

The patient described in this case report was admitted to our department with an acute onset of incomplete paraplegia. MR imaging disclosed a large, ventral, contrast enhancing, semicircular spinal mass extending from Th3

to Th9. Acute management included immediate spinal cord decompression by laminectomy and debulking of the mass lesion as well as subsequent medical treatment. The descriptive histopathologic diagnosis was of a chronic inflammatory process with granulation tissue formation in absence of signs of malignant, infectious or autoimmune diseases and idiopathic hypertrophic spinal pachymeningitis was established as diagnosis of exclusion. Under antibiotic and steroid medication, the paraparesis resolved almost completely. The further course of disease was complicated by recurrence of the spinal mass lesion, necessitating revision surgery 6 months after the initial operation. In close collaboration with the Department of Rheumatology, a long-term methotrexate and low dose steroid medication was subsequently established, resulting in clinical stabilization of the patient, i.e. independent ambulation, and in further regression of the spinal mass lesion as documented upon follow up MRI.

In view of the paucity of published experience with this rare disease process, the current body of literature lacks evidence based management guidelines. The case reports published so far have advocated different treatment algorithms which may be applied alone or in conjunction. In line with the sparse evidence available, we decided to establish a long-time medical treatment with Methotrexate and low-dose steroids, which proved both safe and effective in our hands. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (2): 72–4.**

Keywords: Idiopathic meningitis, recurrent pachymeningitis, spine, therapy

■ Einleitung

Die hypertrophe Pachymeningitis ist eine sehr seltene chronische Erkrankung, welche durch eine chronisch progrediente diffuse Entzündung der Dura mater charakterisiert ist und erstmalig von Charcot und Joffroy 1869 beschrieben wurde [1–3]. Diese progrediente, homogene oder noduläre durale Fibrose resultiert in extramedullärer mechanischer Kompression nervaler Strukturen, meningealer Inflammation mit Hirn- und Sinusvenenthrombose und damit verbundener Hirndrucksteigerung, Hirnnervenparesen, Radikulopathien, Kompressionsmyelopathie mit Querschnittssymptomatik, sowie anderen Begleitsymptomen im Rahmen der Grunderkrankung [1, 3, 4]. Typischerweise findet sich die hypertrophe Pachymeningitis häufiger intrakraniell als spinal und stellt letztendlich

eine Ausschlussdiagnose dar. Die Durabiopsie entspricht dem diagnostischen Goldstandard, während Liquordiagnostik und Befunde der MR-Bildgebung häufig unspezifisch sind [1]. Als mögliche Ursachen der hypertrophen spinalen Pachymeningitis wurden u.a. Infektionen (Tuberkulose, Syphilis, Neurozystizerkose), metabolische Erkrankungen, Zustand nach intrathekaler Instillation, begleitend im Rahmen von Vaskulitiden oder Autoimmunerkrankungen (hier insbesondere IgG4-assoziierte Erkrankungen), posttraumatische Zustände oder idiopathische Verläufe [4–7] beschrieben.

Europaweit sind derzeit keine Prävalenzdaten verfügbar. Die weltweit erste epidemiologische Untersuchung zur hypertrophen Pachymeningitis wurde im Jahr 2014 in Japan durchgeführt und lieferte Hinweise auf ein Krankheitsaufkommen von 0,949/100.000 [8]. Während die Therapie im Akutfall in chirurgischer Rückenmarkdekompression in Kombination mit Steroidmedikation besteht, ist die Behandlung der chronisch rezidivierenden Form umstritten.

Wir berichten unsere eigenen Erfahrungen mit diesem seltenen Krankheitsbild anhand eines Fallberichts und fassen die

Eingelangt am 25.02.2019, angenommen am 04.03.2019

Aus der Univ.-Klinik für Neurochirurgie, Johannes-Kepler-Universität Linz, Kepler Universitätsklinikum – Neuromed Campus

Korrespondenzadresse: Dr. Maria Gollwitzer, Univ.-Klinik für Neurochirurgie, Johannes-Kepler-Universität Linz, Kepler Universitätsklinikum – Neuromed Campus, A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15, E-mail: maria.gollwitzer@kepleruniklinikum.at

derzeit verfügbare medizinisch wissenschaftliche Fachliteratur zur Langzeittherapie der rezidivierenden idiopathischen hypertrophen spinalen Pachymeningitis zusammen.

■ Fallbericht

Die im gegenständlichen Fall betroffene 50-jährige Patientin wurde im Juni 2017 mit über Wochen hinweg progredienter Lumbago und neu aufgetretener, hochgradiger Paraparese (rechte untere Extremität: KG 0, linke untere Extremität: KG 2) und sensiblen Niveau bei Th6 an unserer Klinik aufgenommen. Die Patientin war bis dahin ohne Medikamenteneinnahme gesund und wies keine relevanten Vorerkrankungen auf. Die Laborwerte der Patientin, insbesondere auch die laborchemischen Entzündungsparameter, lagen im Normbereich.

Im Rahmen der spinalen MRT-Untersuchung zeigte sich eine Kontrastmittelaufnehmende, ventral gelegene, hauptsächlich semizirkuläre Raumforderung von Th3 bis Th9. Die Patientin wurde in den Segmenten Th3–Th8 laminectomiert, die Raumforderung größtmöglich reseziert und eine Antibiose sowie Steroidtherapie eingeleitet (Abb. 1). Der histologische Befund lautete auf chronische Entzündung ohne Hinweis auf tumoröses Geschehen. Im intraoperativen bakteriologischen Abstrich gelang kein Keimnachweis. Im Zuge der weiteren differentialdiagnostischen Abklärungen konnten tumoröse, infektiöse, rheumatische und autoimmune Erkrankungen ausgeschlossen werden. Erfreulicherweise remittierte die Paraparese im weiteren Verlauf deutlich und die Patientin konnte erfolgreich eine Anschlussrehabilitation absolvieren. Zum Entlassungszeitpunkt ein Monat postoperativ fand sich in der MRT-Bildgebung ein deutlich regredienter Befund der Raumforderung (Abb. 2).

Der weitere Krankheitsverlauf war durch das Auftreten einer lokalen Rezidivraumforderung (Th1–Th9) 6 Monate postoperativ charakterisiert (Abb. 3). Klinisch-neurologisch bestanden



Abbildung 1: Präoperative MRT-Bildgebung der intraspinalen intraduralen extramedulären Raumforderung: sagittale T2-gewichtete und axiale Kontrastmittel-verstärkte T1-gewichtete Sequenzen mit Nachweis einer ventral semizirkulär gelegenen intraduralen Raumforderung in den Segmenten Th3–Th8 mit Kompression des Rückenmarks.

Dysästhesien sowie eine diskrete Progression der residualen Paraparese, weshalb die Indikation zur Revisionsoperation gestellt wurde. Im Rahmen dieses Eingriffes wurde eine Erweiterung der Laminektomie bis in das Segment Th9 vorgenommen und eine graubefige, prall-elastische, faserige Raumforderung erneut größtmöglich reseziert.

Der histopathologische Befund ergab gleichlautend zum Erstpräparat den Befund einer exazerbierten chronischen Entzündung mit Mikroabszedierung und Granulationsgewebsausbildung ohne Hinweis auf einen tumorösen Prozess. Dieser Befund wurde durch eine externe neuropathologische Zweitmeinung validiert. Neuerlich wurde eine Steroidtherapie eingeleitet und letztlich die Diagnose „idiopathische hypertrophe spinale Pachymeningitis“ gestellt.



Abbildung 2: MRT-Bildgebung des Operationsgebietes 1 Monat postoperativ: sagittale T1-gewichtete, Kontrastmittel-verstärkte Sequenzen zeigen eine deutlich rückläufige Raumforderung nach langstreckiger Laminektomie, größtmöglicher chirurgischer Resektion und Steroidmedikation.

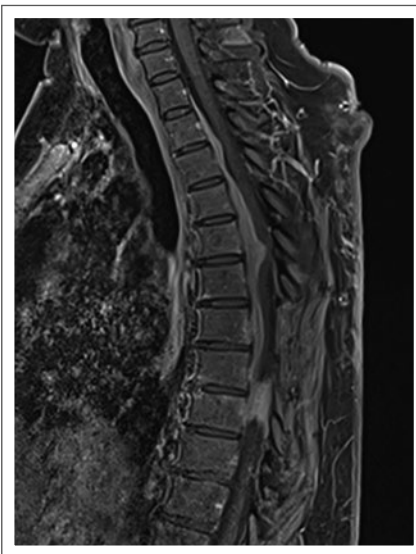


Abbildung 3: MRT-Bildgebung des Operationsgebietes 6 Monate postoperativ: sagittale T1-gewichtete, Kontrastmittel-verstärkte Sequenzen dokumentieren eine Rezidiv-Raumforderung im Bereich der ventralen Dura in Höhe Th1–Th9.



Abbildung 4: MRT-Bildgebung des Operationsgebietes 18 Monate nach dem Ersteingriff: sagittale T1-gewichtete, Kontrastmittel-verstärkte Sequenzen zeigen eine deutlich regrediente Raumforderung nach langstreckiger Laminektomie, Teilresektion und Erhaltungstherapie mit Methotrexat und niedrigdosierten Steroiden.

In enger Abstimmung mit der Klinik für Rheumatologie wurde eine Langzeittherapie mit Methotrexat und niedrig dosierten Steroiden etabliert, worunter sich die Fibrose bildgebend regredient zeigte und die Patientin ihre selbständige Gehfähigkeit bewahren konnte (Abb. 4).

Diskussion

In der Literatur finden sich nur wenige Fallberichte zur rezidivierenden, idiopathischen, hypertrophen, spinalen Pachymeningitis, so dass derzeit verbindliche Therapieempfehlungen für die Langzeitbehandlung fehlen. Einige Fallberichte dokumentieren gute Erfahrungen mit niedrig dosierter Steroidtherapie [6], während andere Kasuistiken Empfehlungen zur Methotrexat-Therapie aussprechen [4]. Die Gabe von Rituximab wurde als Second-line-Therapie bei steroidrefraktärer hypertropher Pachymeningitis berichtet [7]. Kombinationen dieser Therapieansätze wurden in wenigen anderen Fallberichten beschrieben [2, 3, 5, 9–12].

Wir entschieden uns in enger Abstimmung mit der Klinik für Rheumatologie für eine Langzeittherapie mit Methotrexat und niedrig dosierten Steroiden, welche sich unserer Erfahrung nach als effektiv und sicher erwiesen hat.

Literatur:

1. Reining-Festa A, Flament H, Hoberstorfer M, et al. Hypertrophe chronische Pachymeningitis. J Neurol Neurochir Psychiatr 2002; 3: 41–7.
2. Fukuda A, Punaro E, Rogerio F, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis as a rare cause of cervical compressive myelopathy. J Craniovertebr Junction Spine 2017; 8: 387–9.
3. Cacao G, Calejo M, Alves JE, et al. Clinical features of hypertrophic pachymeningitis in a center survey. Neurol Sci 2019; 40: 543–51.
4. Park TJ, Seo WD, Kim SY, et al. Effective response of methotrexat for recurrent idiopathic hypertrophic spinal pachymeningitis. Korean J Spine 2016; 13: 200–3.
5. Kim JH, Park YM, Chin DK. Idiopathic hypertrophic spinal pachymeningitis: Report of two cases and Review of the Literature. J Korean Neurosurg Soc 2011; 50: 392–5.
6. Bureta C, Abematsu M, Tominaga H, et al. Hypertrophic spinal pachymeningitis associated with human T-cell lymphotropic virus-1 infection and Sjögren's syndrome: A case report and brief literature review. Int J Surg Case Rep 2018; 45: 22–8.
7. Lang Y, Lee ST, Jung KH, et al. Rituximab treatment for idiopathic hypertrophic pachymeningitis. J Clin Neurol 2017; 13: 155–61.
8. Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2014; 85: 732–9.
9. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Neurology 2014; 62: 686–94.
10. Sylaja PN, Cherian P, Das CK, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. Neurol India 2002; 50: 53–9.
11. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, et al. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria and treatment. JAMA Neurol 2014; 71: 785–93.
12. Bosman T, Simonin C, Launay D, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis treated by oral methotrexate: a case report and review of literature. Rheumatol Int 2008; 28: 713–8.
13. Hahn LD, Fulbright R, Baehring JM. Hypertrophic pachymeningitis. J Neurol Sci 2016; 367: 278–83.

Relevanz für die Praxis

Die rezidivierende, idiopathische, hypertrophe, spinale Pachymeningitis stellt hinsichtlich Diagnosestellung und Therapie eine Herausforderung dar. Da sich in der Literatur nur wenige Fallberichte finden, stehen nur wenige evidenzbasierte Therapieansätze zur Verfügung. Die Entscheidung zur richtigen Langzeittherapie muss daher individualisiert und einzelfallabhängig getroffen werden.

Dr. med. Maria Gollwitzer



Studium der Humanmedizin an der medizinischen Universität Graz. Facharztausbildung am Donau-Isar-Klinikum Deggendorf und Kepler-Universitätsklinikum Linz. Seit April 2017 Fachärztin für Neurochirurgie am Kepler-Universitätsklinikum Linz.

Interessenkonflikt

Bei keinem der Autoren bestehen Interessenkonflikte.

Fachkurzinformation zum gegenüberliegenden Inserat

▼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, Austria. drug_safety@roche.com.

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-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **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.** Dezember 2018

NOW

**IN DER GELBEN
BOX (RE1[§])**



EINE HOCH WIRKSAME
THERAPIE ZUGELASSEN BEI
RMS UND PPMS.¹



**ANWENDUNG
ALLE
6 MONATE #1**



**ÜBERLEGENE
KLINISCHE
ERGEBNISSE *1**



**GÜNSTIGES
SICHERHEITS-
PROFIL 1-3**



**NAHEZU
VOLLSTÄNDIGE
UNTERDRÜCKUNG
DER SUBKLINISCHEN
MRI-AKTIVITÄT VS.
HOCHDOSIERTES
IFN β -1A*1**

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, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, austria.drug_safety@roche.com.

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

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

§ OCREVUS[®] ist ab 1. Mai 2019 im gelben Bereich (RE1) des Erstattungskodex (EKO) gelistet als Monotherapie bei erwachsenen PatientInnen mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS)

Referenzen: 1. OCREVUS[®] (Ocrelizumab), aktuelle Fachinformation, Stand Oktober 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/nejm1601277_appendix.pdf. Accessed January 3, 2017.

▼ OCREVUS[®]
ocrelizumab



Genetik der Schizophrenie

D. Rujescu

Kurzfassung: Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung mit einem genetischen Anteil von ca. 64–81 %. In den letzten Jahren wurden neben Kopplungs- und Kandidatengenstudien v.a. relevante genomweite Assoziationsstudien (GWAS), Studien zu strukturellen Variationen (CNVs, Copy Number Variants) und Sequenzierungen (NGS, Next Generation Sequencing) publiziert. Die bislang letzte und weltweit größte genetische Studie zur Schizophrenie zeigte 128 genomweit signifikante Polymorphismen (SNPs, single nucleotide polymorphisms) auf. Die deutlichste Assoziation liegt im MHC-Bereich (major histocompatibility complex). Zusätzlich zu Polymorphismen haben strukturelle Variationen (CNVs, copy number variants) bei einer Teilgruppe der Patienten einen sehr hohen, vermutlich ursächlichen Einfluss. Hierzu zählen v.a. Mikrodeletionen (1q21.1; 2p16.3; 3q29; 15q11.2; 15q13.3; 16p11.2; 17p12; 17q12) als auch Mikroduplikationen (1q21.1; 7q11.23; 7q36.3; 15q11-13; 16p11.2; 16p13.11).

Es ist davon auszugehen, dass die neuen Sequenzierungstechniken zu einem enormen weiteren

Wissenszuwachs hinsichtlich der Pathophysiologie der Schizophrenie führen werden. In Zukunft kann dies zum einen dazu beitragen, die Diagnostik und Früherkennung zu verbessern und zum anderen die medikamentöse Behandlung individuell auf das genetische Profil der Patienten anzupassen.

Schlüsselwörter: Genetik, Schizophrenie, GWAS (genomweite Assoziationsstudie), CNV (Copy Number Variant), NGS (Next Generation Sequencing)

Abstract: Genetics in schizophrenia. Schizophrenia is a severe psychiatric disease with a relative contribution of genetic factors of up to 64–81 %. Beside linkage- and candidate gene studies, especially genome wide association studies (GWAS), studies on copy number variants (CNVs) as well as studies on next generation sequencing (NGS) were published. The so far latest and worldwide largest study on genetics of schizophrenia showed 128 genome

wide significant polymorphisms (SNPs, single nucleotide polymorphisms). Especially the MHC (major histocompatibility complex) association shows highest impact. Beside polymorphisms also structural variants (CNVs, copy number variants) do have a highest impact in a subsample of patients. These CNVs are mainly microdeletions (1q21.1; 2p16.3; 3q29; 15q11.2; 15q13.3; 16p11.2; 17p12; 17q12, 22q11.21) as well as microduplications (1q21.1; 7q11.23; 7q36.3; 15q11-13; 16p11.2; 16p13.11).

A large, new body of evidence on genetics of schizophrenia is expected through next generation sequencing techniques. In the future, these findings could help to improve diagnostics and early detection and to adapt drug treatment on the genetic profile of patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2019; 20 (2): 76–9.**

Key-words: Genetics, Schizophrenie, GWAS (Genome Wide Association Study), CNV (Copy Number Variant), NGS (Next Generation Sequencing)

■ Einleitung

Psychische Störungen werden von einem Zusammenspiel genetischer Anlagen als auch von Umweltbedingungen beeinflusst. Die letzten wenigen Jahrzehnte haben entscheidend zur Aufklärung dieser Interaktionen beigetragen. Das Feld der psychiatrischen Genetik hat sich von Familienstudien hin zu genomweiten molekularen Sequenzierungsansätzen rasant entwickelt. Die molekulargenetische Analyse ist somit zur wichtigsten Erkenntnisquelle der Pathophysiologie und Neurobiologie psychischer Störungen geworden. Sie hat bereits heute diese Konzepte stark beeinflusst. Besonders deutlich wird der Fortschritt auf dem Gebiet der Schizophrenie, welche neben Autismus und Bipolarer Störung die höchste Heritabilität zeigt. Diese starke genetische Komponente wurde über viele Jahre in Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien analysiert und beläuft sich auf 64–81 %. In der Gesamtbevölkerung beträgt das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, 0,5–1 %, d.h. in Deutschland sind ca. 800.000 Personen betroffen. Das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, steigt jedoch mit dem Grad der genetischen Verwandtschaft. Liegt es bei Verwandten dritten Grades noch bei ca. 2 %, so beträgt es bei Verwandten ersten Grades bereits 9 % und bei monozygoten Zwillingen 50 %. Adoptierte Kinder mit einem schizophrenen leiblichen Elternteil erkranken 6–10-mal häufiger als die Allgemeinbevölkerung [1–3].

Eingelangt am 31.05.2017, angenommen nach Review und Überarbeitung am 17.01.2019

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dan Rujescu, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, D-06112 Halle, Julius-Kühn-Straße 7, E-mail: dan.rujescu@uk-halle.de

■ Frühe genetische Untersuchungsmethoden

Wie bei monogenetischen Erkrankungen stellten bei der Schizophrenie Anfang der 1990er Jahre zunächst Kopplungs- bzw. Linkage-Studien die Methode der ersten Wahl dar. Diese basieren darauf, dass nah nebeneinander liegende genetische Marker eher gemeinsam weitergegeben werden als Varianten, die weit auf dem Chromosom auseinander liegen. Je näher also ein unbekannter Krankheitsgenort bei einem bekannten Marker liegt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer gemeinsamen Vererbung mit diesem Marker. Infolgedessen kann der Genort für die Erkrankung eingegrenzt werden.

Eine Voraussetzung für Kopplungsstudien sind Familien, in denen mehrere Personen in mindestens zwei Generationen erkrankt sind. Für Erkrankungen, die nicht den Mendel'schen Regeln folgen, sind diese Methoden leider nicht gut geeignet, so dass frühe Befunde für die Schizophrenie oft nicht repliziert werden konnten. Ng et al. [4] publizierten eine der größten Meta-Analysen mit 32 unabhängigen Studien und zeigten Hinweise auf Loci auf 5q (142–168 Mb) und 2q (103–134 Mb). Zwar konnte eine neuere Meta-Analyse eine partielle Überlapung zu 2q zeigen [5, 6], insgesamt war der Ansatz der Kopplungsstudien in der Schizophrenie jedoch wenig erfolgreich.

Viel versprechender als der Ansatz der Kopplungsstudien erschien Mitte der 1990er Jahre der Ansatz der Kandidatengen- bzw. Assoziationsstudien. Hierbei werden Allel- bzw. Genotyphäufigkeiten zwischen einer Gruppe mit dem jeweils interessierenden Phänotypen (z. B. Schizophrenie) mit einer Kontrollgruppe, die diesen Phänotypen nicht aufweist, verglichen. Sollte ein Allel signifikant häufiger in der Patientengruppe gefunden werden, so spricht man von einem Risikoallel.

Leider waren bis zum Einsatz der genomweiten Assoziationsstudien die untersuchten Stichproben in der psychiatrischen Genetikforschung eher klein und Replikationen fehlten meist, so dass die Aussagekraft dieser frühen Kandidatengenstudien nur begrenzt ist.

Eine umfangreiche Meta-Analyse über die am häufigsten untersuchten Kandidatengene für die Schizophrenie stellen Gatt et al. [7] vor. Die stärksten Assoziationen zeigen sich für Gene, die an der Modulation von Dopamin (COMT, DRD2, DRD3, DRD4), Glutamat (DAOA, GABRB2, NRG1) oder Serotonin (HTR2A, SLC6A4, TPH1) sowie an der neuronalen Entwicklung (AH11, MTHFR, RELN, TRKA) oder dem Immunsystem (IL1B) beteiligt sind.

■ Genomweite Assoziationsstudien

Genomweite Assoziationsstudien sind eng mit dem technologischen Fortschritt genetischer Bestimmungen verbunden. Das Potential dieser Arrays, Millionen von Polymorphismen in einem Ansatz zu untersuchen, hat zu einer Explosion von Erkenntnissen im Bereich der psychiatrischen Genetik geführt. Bei genomweiten Assoziationsstudien wird eine große Anzahl (z. B. mindestens 300.000) genetischer Polymorphismen in umfangreichen Fall-Kontroll-Stichproben von möglichst mehreren 10.000 Probanden direkt bestimmt und alle weiteren Varianten auf der Basis von bekannten Genomsequenzierungsdaten des „1.000 Genomes Projects“ und der LD- (Linkage Disequilibrium) Struktur des menschlichen Genoms geschätzt (imputiert). Hierdurch ist es möglich, aus den ca. 8 Mio. Varianten diejenigen genetischen Polymorphismen zu identifizieren, die mit bestimmten Erkrankungen in Zusammenhang stehen. Der Vergleich der Allelhäufigkeiten zwischen einer Gruppe mit einem bestimmten Phänotyp und einer Gruppe, die diesen Phänotyp nicht aufzeigt, ermöglicht die Detektion von assoziierten Genvarianten.

Zwar konnten die ersten beiden Pilotstudien aufgrund der kostenbedingt geringen Fallzahl noch wenig aussagen [8, 9], die Nachfolgestudie von O'Donovan et al. [10] stellte jedoch einen Meilenstein in der Genetik der Schizophrenie dar. Mit Hilfe mehrerer tausend Kontrollen und Patienten konnte v.a. das Gen ZNF804A, ein Transkriptionsfaktor, mit der Schizophrenie in Verbindung gebracht werden. Mittlerweile wurden zahlreiche Studien zur funktionellen Untersuchung der assoziierten Variationen des ZNF804A-Gens durchgeführt. Es kristallisiert sich heraus, dass ZNF804A insbesondere auch an der neuronalen Plastizität beteiligt zu sein scheint [11].

Eine weitere, sehr groß angelegte Studie zur Genetik der Schizophrenie erfolgte durch das SGENE+-Konsortium [12]. Drei Hauptassoziationen in folgenden Genen bzw. Loci wurden gefunden: NRG1 (Neurogranin), TCF4 (Transkriptionsfaktor 4) und die MHC-Region (Major Histocompatibility Complex). Die Ergebnisse für MHC konnten unabhängig voneinander in zwei großen Konsortien repliziert werden [13, 14].

Jedoch konnten die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung der Schizophrenie beitragen, bisher nicht im Detail aufgeklärt werden. Für NRG1 beispielsweise ist bekannt, dass es die Verfügbarkeit von Cal-

modulin im Bereich der Postsynapse reguliert und dadurch einen Einfluss auf die synaptische Plastizität hat [15]. Der Transkriptionsfaktor TCF4 moduliert die Expression zahlreicher Gene. Darunter befinden sich zum einen Gene, die in der Hirnentwicklung und in der Signaltransduktion involviert sind und zum anderen enthalten auch einige bekannte Schizophrenie-Suszeptibilitätsloci funktionelle Bindungsstellen für TCF4 [16]. Des Weiteren scheint MHC, neben seiner primären Funktion in der Antigenprozessierung und -präsentation, eine wichtige Rolle für die Hirnentwicklung, die synaptische Plastizität und für die strukturelle Integrität des Gehirns zu spielen [17].

Momentan liegen für die Schizophrenie Ergebnisse aus der bis dato größten Stichprobe von schizophrenen Patienten (n = 36.989) und Kontrollprobanden (n = 113.075) im Rahmen des Psychiatric Genomics Consortiums (PGC) vor [18]. 128 unabhängige genomweite Assoziationen zeigen eine für multiples Testen korrigierte Signifikanz auf. Besonders deutlich tritt die MHC-Region hervor und stellt das momentan valideste Ergebnis in der Genetik der Schizophrenie dar. Hierbei erklärt zudem eine allelische Variation am C4A-Locus, welcher sich in der MHC-Region befindet, einen bedeutenden Teil der Heritabilität. C4A scheint an der synaptischen Plastizität beteiligt zu sein und gibt somit eine mögliche funktionelle Erklärung für die Beteiligung des Immunsystems an der Schizophrenie-Pathogenese [19].

Genomweite Assoziationsstudien geben nicht nur die Möglichkeit, nach Einzelbasenaustauschpolymorphismen (SNPs) zu suchen, sondern auch strukturelle Varianten, d.h. „copy number variations“ (CNVs) aufzudecken. Hierbei handelt es sich meist um Deletionen oder Duplikationen einzelner DNA-Abschnitte. Bis zum Durchbruch der genomweiten Assoziationsstudien wurden für die Schizophrenie bis auf die große 22q11-Deletion keine Deletionen oder Duplikationen als ursächlich angesehen. Mittlerweile hat sich dieses Bild gewandelt. Eine erste große Studie diesbezüglich untersuchte insgesamt über 50.000 Individuen und ermittelte drei chromosomale Regionen, die mit der Schizophrenie hinsichtlich CNVs assoziiert waren (1q21.1; 15q11.2; 15q13.3) [20]. Interessanterweise waren diese Varianten zwar sehr selten, gingen jedoch mit großen Risikowerten von bis zu 15 einher. All diese drei Befunde konnten repliziert werden [21, 22] und zwischenzeitlich hat sich die Zahl der Deletionen und Duplikationen für die Schizophrenie stark erweitert [23, 24]. Deletionen: (1q21.1; 2p16.3; 3q29; 15q11.2; 15q13.3; 16p11.2; 17p12; 17q12), Duplikationen: (1q21.1; 7q11.23; 7q36.3; 15q11-13; 16p11.2; 16p13.11).

Es besteht die berechtigte Hoffnung, dass diese strukturellen Variationen, wenn auch nur bei einem kleinen Teil der Patienten, zu kausalen pathophysiologischen Zusammenhängen führen werden. Eventuell wäre somit sogar der direkte Weg für die Entwicklung von neuen medikamentösen Behandlungen bereitet.

■ Next Generation Sequencing

Die fast vollständige Sequenzierung eines humanen Genoms stellte zur Jahrtausendwende eine wissenschaftliche Sensation

dar. Seitdem haben sich die Technologien rasant weiterentwickelt. Heute ist es bereits sowohl hinsichtlich der Kosten als auch der Dauer möglich, größere Stichproben exom- bzw. sogar genomweit zu sequenzieren. Eine erste Studie zur Schizophrenie wurde 2011 von Girard et al. [25] publiziert. Es wurden die Exome von 14 Schizophrenie-Patienten und deren Eltern sequenziert und 15 De-novo-Mutationen gefunden. Eine zweite Studie sequenzierte die Exome von 53 bzw. 231 Trios und konnte neue bzw. bislang noch nicht beschriebene De-novo-Mutationen detektieren [26, 27].

Die bislang umfassendsten Sequenzierungen auf dem Gebiet der Schizophrenie wurden 2014 von Fromer et al. [28] und Purcell et al. [29] publiziert. Fromer et al. sequenzierten 623 Trios und detektierten eine Überrepräsentation von De-novo-Mutationen innerhalb des glutamatergen Systems. Die „back to back“ erschienene Arbeit von Purcell et al. [29] berichtet über die Sequenzierung von Exomen von 2.536 Schizophrenie-Patienten und 2.543 Kontrollen. Interessanterweise konnte eine Überrepräsentation von Genen aus dem glutamatergen System bestätigt werden. Der Zusammenhang zwischen der Schizophrenie und dem glutamatergen System, welcher davor bereits hauptsächlich aus neurobiologischen Studien bekannt war, konnte somit nochmals untermauert werden [30–32].

■ Polygenic Risk Scores

Neben den seltenen strukturellen Variationen mit hohem Risiko wird bei der Schizophrenie vom Zusammenspiel vieler häufiger Varianten mit jedoch kleinen Effektgrößen ausgegangen. Diese genetischen Polymorphismen können hierbei sowohl additiv als auch multiplikativ zum Risiko beitragen. Sehr wahrscheinlich tragen somit auch nicht genomweit signifikante Loci zu einem beträchtlichen Teil zum Gesamtrisiko bei. Diese Überlegungen führten zu mehreren Modellen der Risikovorhersage mit der aktuell gängigsten Methode der Berechnung der sogenannten „polygenic scores“. Hierbei werden auf Grundlage einer genomweiten Assoziationsstudie Scores für eine weitere unabhängige Stichprobe aus Kontrollen und Fällen gebildet. Der Score wird anschließend benutzt, um das Erkrankungsrisiko in der unabhängigen Stichprobe vorherzusagen und die erklärte Varianz zu schätzen. Nachdem im Vorfeld nicht bekannt ist, wieviele Marker zum Risiko beitragen, erfolgt die Berechnung des Scores für verschiedene p-Wert-Grenzen. Bei der Schizophrenie steigt in der Regel die erklärte Varianz mit Anzahl der eingeschlossenen Marker.

Die in der genomweiten Assoziationsstudie geschätzten Odds Ratios werden hierbei mit der geschätzten Genotyp-Wahrscheinlichkeit multipliziert und anschließend für alle eingeschlossenen Marker aufaddiert. Dieser Score bildet idealerweise das Erkrankungsrisiko ab und kann in einer logistischen Regression zur Vorhersage desselben verwendet werden [33].

In der letzten großen Studie des Psychiatric Genomic Consortiums [18] konnten auf diese Weise in einigen Stichproben bis zu 30% der Varianz erklärt werden. Polygenic Scores stellen aktuell einen vielversprechenden Forschungsbereich dar, da sie meist wesentlich besser replizierbar sind als einzelne genetische Marker.

■ Epigenetik

Die Epigenetik beschäftigt sich mit der Aktivität von Genen und untersucht, welche Faktoren die Genaktivität beeinflussen. Dabei werden unter Epigenetik alle in der Mitose oder Meiose vererbaren Veränderungen der Genexpression zusammengefasst, welche nicht die DNA-Sequenz selbst betreffen [34]. Zunehmend wird durch die rasche Entwicklung in diesem Bereich deutlich, dass Umweltfaktoren einen starken Einfluss auf die Genexpression haben. Dies ist im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen besonders relevant, da ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen seit langem diskutiert wird. Zu den wichtigsten epigenetischen Mechanismen gehören die DNA-Methylierung, die posttranslationale Modifikation von Histonproteinen sowie nichtkodierende RNAs.

Epigenetische Unterschiede können auch die häufig zu beobachtende Diskordanz bezüglich des Auftretens psychiatrischer Erkrankungen bei eineiigen Zwillingen erklären [35]. Eine Vielzahl von Studien konnte punktuell epigenetische Unterschiede an Schizophrenie-Kandidatengenen zwischen Betroffenen und gesunden Kontrollen aufzeigen [36]. Jedoch mangelt es aktuell noch an replizierbaren genomweiten Untersuchungen in großen Kohorten, sodass der Einfluss epigenetischer Erkenntnisse auf die klinische Relevanz noch nicht absehbar ist.

■ Relevanz für die Praxis

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass der rasante technische Fortschritt zu einem enormen Wissenszuwachs hinsichtlich der Genetik der Schizophrenie geführt hat. Es zeichnet sich ab, dass bei einer kleinen Subgruppe von Patienten strukturelle Variationen (Copy Number Variants) mit sehr hohen Odds Ratios verursachend zu sein scheinen. Dem gegenüber ist bei der Mehrzahl der Patienten von einem Wechselspiel vieler häufiger, jedoch effektarmer Polymorphismen auszugehen. Perspektivisch bietet sich hierbei das Erstellen von personalisierten Risikoprofilen an, um frühzeitig präventiv tätig werden zu können. Bei den seltenen Deletions- bzw. Duplikationsträgern könnten sogar individualisierte medikamentöse Ansätze denkbar sein. Diese Ansätze werden durch immer neue Erkenntnisse im Bereich der Pharmakogenetik vorangetrieben. Verschiedene genetische Varianten haben sowohl einen Einfluss auf die Wirksamkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen von Medikamenten, als auch auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Beispielsweise ist eine genetische Variante im Dopaminrezeptor-2-Gen (DRD2) mit einem besseren Ansprechen auf die medikamentöse Therapie mit Risperidon oder Haloperidol assoziiert [37–39].

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse könnte die Behandlung zukünftig individuell auf einen Patienten angepasst werden und damit dazu beitragen, die Medikation ziel- und bedarfsgerecht zu verordnen und damit Nebenwirkungen zu verringern, die Belastung für die Patienten zu senken und letztendlich Kosten zu sparen.

Aktuell können jedoch keine Empfehlungen auf Grundlage von pharmakogenetischen Studien für die Therapie der Schizophrenie ausgesprochen werden, denn zum einen ist die Aussagekraft der bisherigen Studien aufgrund der kleinen Stichprobengrößen limitiert und zum anderen hatten diese Studien nicht das Ziel, die pharmakogenetischen Untersuchungen hinsichtlich ihres klinischen Einsatzes zu überprüfen. Insgesamt stellen die bisher gefundenen genetischen Befunde der Schizophrenie deutliche Ansätze zur Aufklärung der Pathophysiologie der Schizophrenie dar und neue pharmakogenetische Erkenntnisse eröffnen Möglichkeiten, zukünftig eine individualisierte Behandlung zu etablieren [40, 41].

■ Interessenkonflikt

Keiner

Prof. Dr. med. Dan Rujescu



Universitätsprofessor und Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Halle-Wittenberg. Sein Studium absolvierte er erfolgreich an der Universität Essen. Seine Promotion zu Neurokininen erfolgte an den Universitäten Essen und Heidelberg. Nach seiner Zeit als Arzt im Praktikum an der Psychiatrischen Universitätsklinik Mainz wechselte Dan Rujescu an die Psychiatrische Universitätsklinik München, an welcher er u.a. Geschäftsführender Oberarzt und W2-Professor für Psychiatrie war.

Dan Rujescu kann auf eine umfangreiche Publikationsliste mit einem kumulativen Impact Factor von 3,618 bei 407 Originalarbeiten verweisen (H-Index 73). 2018 wurde er Mitglied der „Highly cited Researchers“ aller Fachrichtungen weltweit. Er ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften, u.a. Leiter der Task Force Genetik der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Leiter des Referates Genetik und Endophänotypen der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP), Leiter der Task Force Genetics of Suicide and Neurobiology der International Association for Suicide Prevention (IASP) und Vorsitzender der Deutschen Akademie für Suizidprävention (DASP).

Literatur:

- Gusev A, Lee SH, Trynka G, et al. Partitioning heritability of regulatory and cell-type-specific variants across 11 common diseases. *Am J Hum Genet* 2014; 95: 535–52.
- Wray NR, Gottesman II. Using summary data from the danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Front Genet* 2012; 3: 118.
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373: 234–9.
- Ng MYM, Levinson DF, Faraone SV, et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 774–85.
- Walters KA, Huang Y, Azaro M, et al. Meta-analysis of repository data: impact of data regularization on NIMH schizophrenia linkage results. *PLoS ONE* 2014; 9: e84696.
- Vieland VJ, Walters KA, Lehner T, et al. Revisiting schizophrenia linkage data in the NIMH Repository: reanalysis of regularized data across multiple studies. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 350–9.
- Gatt JM, Burton KLO, Williams LM, et al. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 1–13.
- Sullivan PF, Lin D, Tzeng J-Y, et al. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 570–84.
- Lencz T, Morgan TV, Athanasios M, et al. Converging evidence for a pseudo-autosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 572–80.
- O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008; 40: 1053–5.
- Chang H, Xiao X, Li M. The schizophrenia risk gene ZNF804A: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 944–53.
- Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009; 460: 744–7.
- Shi J, Levinson DF, Duan J, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009; 460: 753–7.
- Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460: 748–52.
- Diez-Guerra FJ. Neurogranin, a link between calcium/calmodulin and protein kinase C signaling in synaptic plasticity. *IUBMB Life* 2010; 62: 597–606.
- Forrest MP, Hill MJ, Kavanagh DH, et al. The psychiatric risk gene transcription factor 4 (TCF4) regulates neurodevelopmental pathways associated with schizophrenia, autism, and intellectual disability. *Schizophr Bull* 2018; 44: 1100–10.
- Mokhtari R, Lachman HM. The Major Histocompatibility Complex (MHC) in schizophrenia: a review. *J Clin Cell Immunol* 2016; 7.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421–7.
- Sekar A, Bialas AR, Rivera H de, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016; 530: 177–83.
- Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008; 455: 232–6.
- Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 142–53.
- International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008; 455: 237–41.
- Grayton HM, Fernandes C, Rujescu D, et al. Copy number variations in neurodevelopmental disorders. *Prog Neurobiol* 2012; 99: 81–91.
- Rujescu D, Ingason A, Cichon S, et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 988–96.
- Girard SL, Gauthier J, Noreau A, et al. Increased exonic de novo mutation rate in individuals with schizophrenia. *Nat Genet* 2011; 43: 860–3.
- Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, et al. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat Genet* 2012; 44: 1365–9.
- Xu B, Roos JL, Dexeimer P, et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat Genet* 2011; 43: 864–8.
- Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH, et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 2014; 506: 179–84.
- Purcell SM, Moran JL, Fromer M, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014; 506: 185–90.
- Ingason A, Giegling I, Hartmann AM, et al. Expression analysis in a rat psychosis model identifies novel candidate genes validated in a large case-control sample of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e656.
- Genius J, Geiger J, Dölzer A-L, et al. Glutamatergic dysbalance and oxidative stress in vivo and in vitro models of psychosis based on chronic NMDA receptor antagonism. *PLoS ONE* 2013; 8: e59395.
- Rujescu D, Bender A, Keck M, et al. A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 721–9.
- Wray NR, Lee SH, Mehta D, et al. Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55: 1068–87.
- Egger G, Liang G, Aparicio A, et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004; 429: 457.
- Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 4786–96.
- Pries L-K, Gülöksüz S, Kenis G. DNA Methylation in Schizophrenia. *Adv Exp Med Biol* 2017; 978: 211–36.
- Zhang J-P, Robinson DG, Gallego JA, et al. Association of a schizophrenia risk variant at the DRD2 locus with antipsychotic treatment response in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2015; 41: 1248–55.
- Schäfer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, Möller HJ. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 802–4.
- Giegling I, Balzarro B, Porcelli S, Schäfer M, Hartmann AM, Friedl M et al. Influence of ANKK1 and DRD2 polymorphisms in response to haloperidol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263: 65–74.
- Giegling I, Hosak L, Mössner R, Serretti A, Bellivier F, Claes S, et al. Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 492–505.
- Fabbi C, Hosak L, Mössner R, Giegling I, Mandelli L, Bellivier F et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 5–28.

■ Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial

Skljarevsky V et al. *Cephalalgia* 2018; 38: 1442–54

Abstract

Introduction: Galcanezumab is a humanized monoclonal antibody binding calcitonin gene-related peptide, used for migraine prevention.

Methods: A global, double-blind, 6-month study of patients with episodic migraine was undertaken with 915 intent-to-treat patients randomized to monthly galcanezumab 120 mg (n = 231) or 240 mg (n = 223) or placebo (n = 461) subcutaneous injections. Primary endpoint was overall mean change from baseline in monthly migraine headache days. Key secondary endpoints were $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, and

100 % response rates; monthly migraine headache days with acute migraine medication use; Patient Global Impression of Severity rating; the Role Function-Restrictive score of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire.

Results: Mean monthly migraine headache days were reduced by 4.3 and 4.2 days by galcanezumab 120 and 240 mg, respectively, and 2.3 days by placebo. The group differences (95 % CIs) versus placebo were 2.0 (-2.6, -1.5) and 1.9 (-2.4, -1.4), respectively. Both doses were superior to placebo for all key secondary endpoints. Injection site pain

was the most common treatment-emergent adverse event, reported at similar rates in all treatment groups. Both galcanezumab doses had significantly more injection site reactions and injection site pruritus, and the 240 mg group had significantly more injection site erythema versus placebo.

Conclusions: Galcanezumab 120 or 240 mg given once monthly was efficacious, safe, and well tolerated.

Study identification: EVOLVE-2; NCT02614196; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614196>. Trial Registration: NCT02614196.

Wirksamkeit und Sicherheit von Galcanezumab zur Prophylaxe der episodischen Migräne – Ergebnisse der EVOLVE-2-Studie der Phase 3

Zusammenfassung

Einleitung: Galcanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das Calcitonin gene-related Peptide (CGRP), der zur Prophylaxe der Migräne entwickelt wurde. (Humanisiert bedeutet, dass der Antikörper zu mehr als 90 % aus humanem Eiweiß besteht.)

Methoden: Es handelt sich um eine weltweite doppelblinde placebokontrollierte Studie, in die Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen wurden. Einschlusskriterien waren die Diagnose einer Migräne ohne oder mit Aura, wobei die Patienten 4–14 Migränetage pro Monat in der Baselinephase vor der Behandlung haben mussten. Die Migränetage wurde mit einem elektronischen Tagebuch laufend erfasst. Die Patienten erhielten 120 mg Galcanezumab (n = 231), 240 mg Galcanezumab (n = 223) oder Placebo (n = 461) als monatliche subkutane (s.c.) Injektion. Der primäre Endpunkt war die Abnahme der monatlichen Migränetage in der 6-monatigen Studienperiode.

Ergebnisse: Patienten unter Galcanezumab 120 mg s.c. hatten eine Reduktion um 4,3 Migränetage, unter Galcanezumab 240 mg s.c. um 4,2 Migränetage und unter Placebo um 2,3 Tage pro Monat. Die Unterschiede zu Placebo waren für beide Dosierungen signifikant. Auch sekundäre Endpunkte wie die $\geq 50\%$ -Responderrate (das ist jener Anteil der Patienten, der eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der Kopfschmerzstage pro Monat erlebt) waren in den Verumgruppen mit 57–59 % signifikant besser und Scores zur Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung nahmen signifikant mehr ab. Die Verträglichkeit war sehr gut, Reaktionen an der Einstichstelle waren die häufigsten Nebenwirkungen.

Konklusion: Galcanezumab 120 oder 240 mg ist in der Migräneprophylaxe sicher und wirksam.

Interessenkonflikt

Der Verfasser ist oder war früher Referent oder Konsulent für Novartis, Teva; Eli, Lilly, Burgerstein Foundation, Menarini. Der vorliegende Beitrag erfolgte ohne finanzielle Unterstützung.

■ Kommentar und Fazit für die Praxis

Galcanezumab wurde kürzlich unter dem Handelsnamen Emgality® zur Migräneprophylaxe zugelassen. Aktuell sind in Österreich 2 weitere monoklonale Antikörper in dieser Indikation verfügbar: Fremanezumab (Ajovy®), das sich ebenfalls an das CGRP richtet, und Erenumab (Aimovig®), das am CGRP-Rezeptorkomplex bindet. Verträglichkeit und Sicherheit scheinen günstig, wobei es Sicherheitsdaten über 1–3 Jahre gibt. Die behandelnden Ärzte und auch die behandelten Patienten sind aufgefordert, etwaige Nebenwirkungen zu melden: <https://www.basg.gv.at/news-center/patientinnen/meldung-von-nebenwirkungen/>. Die Chargennummer sollte bei jeder Anwendung dokumentiert werden. Registerstudien zur Untersuchung von Patienten, die weniger selektioniert sind als in den Studien, wären zu begrüßen.

Aus derzeitiger Sicht liegen die Vorteile der neuen Behandlungsmöglichkeiten vor allem in der guten Verträglichkeit, welche mit einer hohen Adhärenz einhergeht. Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer Kombination mit konventionellen Prophylaktika, da Interaktionen nicht anzunehmen sind. Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder dessen Rezeptorkomplex kommen bei Patienten, die schwer betroffen sind und mindestens 2–4 frühere, nicht ausreichend wirksame Versuche einer Prophylaxe hatten, in Frage. Die Substanzen sind auch bei der chronischen Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch wirksam.

Literatur:

1. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia 2018; 38: 1442–54.

**Korrespondenzadresse:**

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer

Lehrbeauftragter der Universität Zürich

2. Neurologische Abteilung Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel

Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung & Kognitive Neurologie

A-1130 Wien, Riedelgasse 5

E-Mail: franz.riederer@uzh.ch

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat

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

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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 15mg/30 mg/60mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Mannitol (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b); **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Die gerinnungshemmende Wirkung von Edoxaban kann mit Standard-Labortests nicht zuverlässig kontrolliert werden. Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban ist nicht verfügbar. **Nierenfunktion:** Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten wird Lixiana nicht empfohlen. Bei NVAf wurde für Edoxaban im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin ein Trend zu einer Wirksamkeitsabnahme mit ansteigender Kreatinin-Clearance beobachtet. Daher sollte Edoxaban bei Patienten mit NVAf und hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden. **Leberfunktionsstörung:** Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird Lixiana nicht empfohlen. Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Lixiana mit Vorsicht angewandt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST > 2 x ULN) oder einem Gesamtbilirubin-Wert ≥ 1,5 x ULN wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Lixiana sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden. **Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen:** Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, kann das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Acetylsalicylsäure (ASS), Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, andere antithrombotische Substanzen, Fibrinolytika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und chronisch angewendete nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). **Prothetische Herzklappen und mäßig schwere bis schwere Mitralklappenstenose:** Die Anwendung von Edoxaban bei diesen Patienten wird nicht empfohlen. **Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten mit Bedarf für eine Thrombolyse oder 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 Weichteilgewebsblutung; 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.



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

Vorhofflimmern hat viele Gesichter. LIXIANA[®] wurde gezielt für die individuellen Bedürfnisse Ihrer älteren nvHF-Patienten entwickelt.¹ Sagen Sie ja zu LIXIANA[®]. Patientenkomplexität und Schlaganfallprophylaxe* im Fokus.



Meine Wahl für ältere nvHF-Patienten



*LIXIANA[®] 1 x tgl. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvHF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

1 Kato ET et al.: Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. J Am Heart Assoc 2016;5(5). pii: e003432

■ Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review

Fava GA et al., *Psychother Psychosom* 2018; 87: 195–203

Einleitung

Sowohl nach dem Absetzen oder der Reduktion der Dosis von SSRIs (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) als auch SNRIs (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) können Entzugssymptome beobachtet werden. Während es zu SSRIs einen systematischen Review gibt, der bestätigt, dass diese Symptome tatsächlich auf das Absetzen der Medikation zurückzuführen ist, lag bislang für SNRIs keine derartige systematische Aufarbeitung vor. Dass SNRIs jedoch aufgrund ihrer Wirksamkeit und guten Verträglichkeit immer häufiger verordnet und bei affektiven und Angststörungen oft als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt werden, unterstreicht die Wichtigkeit einer systematischen Auswertung der Literatur hinsichtlich Absetzphänomene der SNRIs, wie sie in dieser Publikation vorgelegt wurde.

Methodik und Resultate

Insgesamt wurden 61 Artikel identifiziert, die die Kriterien erfüllten. Die Auswertung hat gezeigt, dass Entzugssymptome nach Absetzen von jedem SNRI (Venlafaxin, Desvenlafaxin*, Duloxetin, Milnacipran, Levomilnacipran*) auftreten können. Die Prävalenz der Entzugssymptome war allerdings hoch variabel und unterschiedlich bei den einzelnen Substanzen. So betrugen die Raten der Entzugserscheinungen in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) und offenen Studien zwischen 23 und 78 % nach Absetzen von Venlafaxin, 17,2–55 % nach Desvenlafaxin, 6–55 % nach Duloxetin, 13–30 % nach Milnacipran und 9–10 % nach Levomilnacipran.

In den RCTs, in denen ein Vergleich zwischen SNRI und Placebo angestellt worden war, traten nach Absetzen von Venlafaxin und Desvenlafaxin signifikant häufiger Absetzphänomene auf als nach Placebo, während in den meisten Studien mit Duloxetin, Levomilnacipran und Milnacipran keine diesbezüglichen Unterschiede zu Placebo beobachtet wurden.

Fünf Studien verglichen SNRI und SSRIs in der antidepressiven Therapie: In einer Studie wurde über deutlich häufigere Absetzphänomene nach Paroxetin als nach Milnacipran berichtet. Venlafaxin war mit stärkerer Absetzsymptomatik assoziiert als Escitalopram, während zwischen Escitalopram und Duloxetin kein signifikanter Unterschied bestand.

Die Entzugssymptome umfassten eine Vielzahl an klinischen Manifestationen, die von allgemeinen Symptomen wie Kopfschmerzen, Fatigue oder Schwitzen über kardiovaskuläre, gastrointestinale, neuromuskuläre und sensorische Manifestationen bis hin zu vasomotorischen, kognitiven, affektiven Störungen, Schlaf- und Verhaltensstörungen reichten. Die Absetzsymptome waren jenen nach Beendigung einer SSRI-Therapie vergleichbar. Darüber hinaus war es für das Auftreten der Entzugserscheinungen unerheblich, ob der SNRI abrupt abgesetzt oder langsam ausgeschlichen worden war. Die Absetzphänomene traten typischerweise innerhalb weniger Tage nach der letzten Einnahme des SNRI auf und hielten während einiger Wochen an. Es wurden jedoch auch länger dauernde Entzugssymptome beobachtet, was auf die Möglichkeit von persistierenden Absetzphänomenen hinweist. In einigen Studien wurde auch über Rebound-Phänomene berichtet.

Schlussfolgerung

Die Autoren dieses Reviews identifizieren aus den von ihnen erfassten Daten wichtige klinische Implikationen:

- Auch wenn langsames Ausschleichen eines SNRIs eine angemessene Strategie zu sein scheint, lassen sich damit Entzugserscheinungen nicht verhindern. Es gibt keine klinischen, soziodemographischen oder neurobiologischen Kriterien, die die Einschätzung der diesbezüglichen Vulnerabilität einzelner Patienten zulassen.
- Das Erkennen der Entzugssymptomatik erfordert sorgfältige Untersuchung mittels spezifischer Fragebögen und / oder Instrumente und den Vergleich mit dem Zustand vor Beginn der Behandlung. Entzugssymptome können leicht mit einem Rückfall verwechselt werden. Während Entzugssymptome meist rasch auftreten, präsentiert sich ein Rezidiv in der Regel langsam ansteigend.
- Auch wenn Entzugserscheinungen richtig diagnostiziert werden, sind die Managementoptionen aufgrund der Komplexität und der mangelnden diesbezüglichen Forschung eingeschränkt. Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass die Symptome wahrscheinlich nur kurz andauern und keine Bedrohung darstellen.
- Letztlich sollte der Gebrauch von Antidepressiva nach einer individuellen Wirkungs- / Nebenwirkungsabschätzung erfolgen.

Fazit

Auch SNRIs müssen auf die Liste jener Medikamente gesetzt werden, die Entzugserscheinungen hervorrufen können, wobei die Prävalenz bei den einzelnen Substanzen unterschiedlich ist. So scheint das Risiko für Absetzphänomene nach einer Therapie mit Venlafaxin am höchsten und nach Milnacipran und Levomilnacipran am geringsten zu sein.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
E-mail: hl@teamword.at

*Desvenlafaxin und Levomilnacipran sind in Österreich nicht zugelassen.

SICHER IM AUFWIND



BEI DEPRESSIONEN: MILNACIPRAN

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

SEROTONIN

NORADRENALIN

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



WEIL ES WIRKT.



FREI VON

CYP-450
Interaktionen²
QT-Zeit
Verlängerung³

**EINE SORGE WENIGER
BEI POLYPHARMAZIE**

 **GERMANIA
PHARMAZEUTIKA**

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

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

2) C. Puozzo et al. "Lack of Interaction of Milnacipran with the Cytochrome P450 Isoenzymes Frequently Involved in the Metabolism of Antidepressants" Clin Pharmacokinet 2005; 44 (9): 977-988.

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

Teva's COPAXONE® 40 mg – Favorable Response from European Patent Office

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NYSE and TASE: TEVA) announced on April 1st that a three-member panel of the European Patent Office's (EPO) Opposition Division upheld patent EP 2 949 335 covering Teva's COPAXONE® 40 mg product in Europe. The Opposition Division will issue its written underlying rationale on the decision within a few months.

COPAXONE® is a highly complex molecule for which consistent proprietary manufacturing methods are required. These determine the composition, purity and batch-to-batch consistency of COPAXONE®. The patent protects the three-times-weekly subcutaneous injection of 40 mg/mL ("40 mg TIW") of glatiramer acetate for the treatment of certain forms of multiple sclerosis.

Richard Daniell, Executive Vice President Teva Europe, noted: "We are pleased that the EPO agreed with Teva's stance on the patent for COPAXONE® 40 mg. Teva will continue to robustly defend the validity of the intellectual property portfolio protecting COPAXONE® 40 mg." Teva has already obtained preliminary injunction orders on the basis of European patent EP 2 949 335 to prevent the commercialization of follow on glatiramer acetate in Belgium, Denmark and Slovakia. "We believe in the value of COPAXONE®, a treatment that has been

studied extensively for more than 20 years and has 2.5 million years of patient experience. We remain strongly committed in the field of neurosciences and are privileged to improve people's lives in the field of multiple sclerosis".

According to the European Multiple Sclerosis Platform (EMSP) more than 700,000 people in Europe are affected by MS. The prevalence of MS in women is more than twice as high as in men [1]. MS is more common among women of childbearing age [2]. The average age of diagnosis is 20–40 years [1].

References:

1. Bevan S et al. Multiple Sclerosis & Employment in Europe – Literature Summary. The Work Foundation Part of Lancaster University. 2015.
2. National Multiple Sclerosis Society. Pregnancy and Reproductive Issues. Available at: <http://www.nationalmssociety.org/Living-Well-With-MS/Diet-Exercise-Healthy-Behaviors/Womens-Health/Pregnancy>, Last accessed April 2019.

Über Teva

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NYSE und TASE: TEVA) bietet innovative Therapien für ausgewählte Indikationen wie Schmerzen, ZNS- und Atemwegserkrankungen und ist weltweit führend im Bereich von Generika. Unsere bewährten Produkte beinhalten Spezialpharmazeutika, Generika, 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.

Weitere Informationen:

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH

Mag. Jacqueline Zeindlinger

A-1220 Wien, Donaustadt-Straße 11, Ares Tower

Tel. 01/97007-0

E-mail:

jacqueline.zeindlinger@tevapharm.at

www.tevapharm.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

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 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. **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-Bliester 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-Bliester 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.

Migräneprophylaxe. Ja, ich bin dabei!

Jakobs Geburtstagsfest

☐ Nein, ich muss wegen meiner Migräne im Dunkeln liegen.

☒ Ja, ich komme gerne!

NEU

AJOVY[®]
(fremanezumab)

AJOVY[®] ▼

Der **einzig**e zugelassene Anti-CGRP-mAB
mit **flexibler** vierteljährlicher oder
monatlicher Dosierung¹

AJOVY ist angezeigt zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen,
die monatlich zumindest an 4 Tagen Migräne haben.¹

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 63

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 GesmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** N05CH01.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

CIR_2019_002

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 83

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 85

▼ 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.

AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze enthält 225 mg Fremanezumab. Fremanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Eizellen des chinesischen Hamsters (Chinesische Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. **Anwendungsgebiete:** AJOVY ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Noch nicht zugewiesen. **ATC-Code:** Noch nicht zugewiesen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Natriumedetat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Art und Inhalt des Behältnisses:** 1,5 ml Lösung in einer 2,25-ml-Spritze aus Typ 1-Glas mit Kolbenstopfen (Bromobutyl-Kautschuk) und Nadel. **Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigspritzen.** Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 03/2019.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

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 Inserat auf der 4. 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)

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 11

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

Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.

Version: 08/2018

KUKI: KUNST hilft Kindern mit Herzleiden & Diabetes

Kunst hilft! Gemäß dem Logo und Motto „Sei ein bunter Vogel – heb mit uns ab“ möchte die Österreichische Gesellschaft für Kunst und Medizin (ÖGKM – www.oegkm.net) Kindern helfen, leichter ihren „Flug“ in ein erfülltes Leben anzutreten.



Die Kunsttherapie als eine psychodynamische Therapieform kann mit ihrem ganzheitlichen Ansatz die psychomotorischen, kognitiven, sprachlichen und psychosozialen Bereiche ansprechen und dabei Herzenswünsche und Herzenthemen sichtbar und begreifbar machen. Sie verfolgt das Ziel, Ressourcen zu aktivieren und den Betroffenen die Möglichkeit zu geben, psychische Inhalte symbolisch darzustellen, Gefühle auszudrücken und zu integrieren. Dies dient der Bewältigung von überfordernden Situationen, wie sie etwa durch den Verlust eines Teiles der Gesundheit und der Trauer darüber entstehen können, zur Stressbewältigung bzw. Burn-Out-Prophylaxe.

Dabei stehen meist bildnerische Tätigkeiten im Mittelpunkt, wie Fotografieren, Malen, Zeichnen und Töpfern.

Die ersten Projekte **heARTs** (Kinder und Jugendliche nach einer Herzoperation) und **diARTbetes** (Kinder und Jugendliche mit insulinpflichtigem Typ-1-Diabetes) haben bereits begonnen. Eine erfahrene Kunsttherapeutin wird über 25 Wochen einen kostenlosen, offenen Kurs abhalten, während dessen die Kinder mittels künstlerischen Gestaltens spielerisch lernen werden, sich für schwierige Alltagssituationen zu wappnen.

Die KUKI-Initiative konnte dank einiger Sponsoren initiiert werden. Allerdings ist eine Weiterführung und eventuelle Ausweitung nur durch Beteiligung weiterer Sponsoren und Privatspender möglich.

Die ÖGKM-Mitglieder stellen für diesen Zweck auch eigene Kunstwerke zur Verfügung. Die Einnahmen aus deren Verkauf fließen ebenfalls in das KUKI-Projekt.

Weitere Informationen:

www.oegkm.net/kuki

Unterstützende Spenden erbeten an:
IBAN AT20 2011 1827 4316 6202

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

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

Field-Editor Psychiatrie:

Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.

Dr. med. S. Kasper, Wien

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,

Verlag für Medizin und Wirtschaft

A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810

Internet: www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag

Ges.m.b.H.,

A-8962 Gröbming, Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

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

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespon-

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

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

4. Korrekturfahren

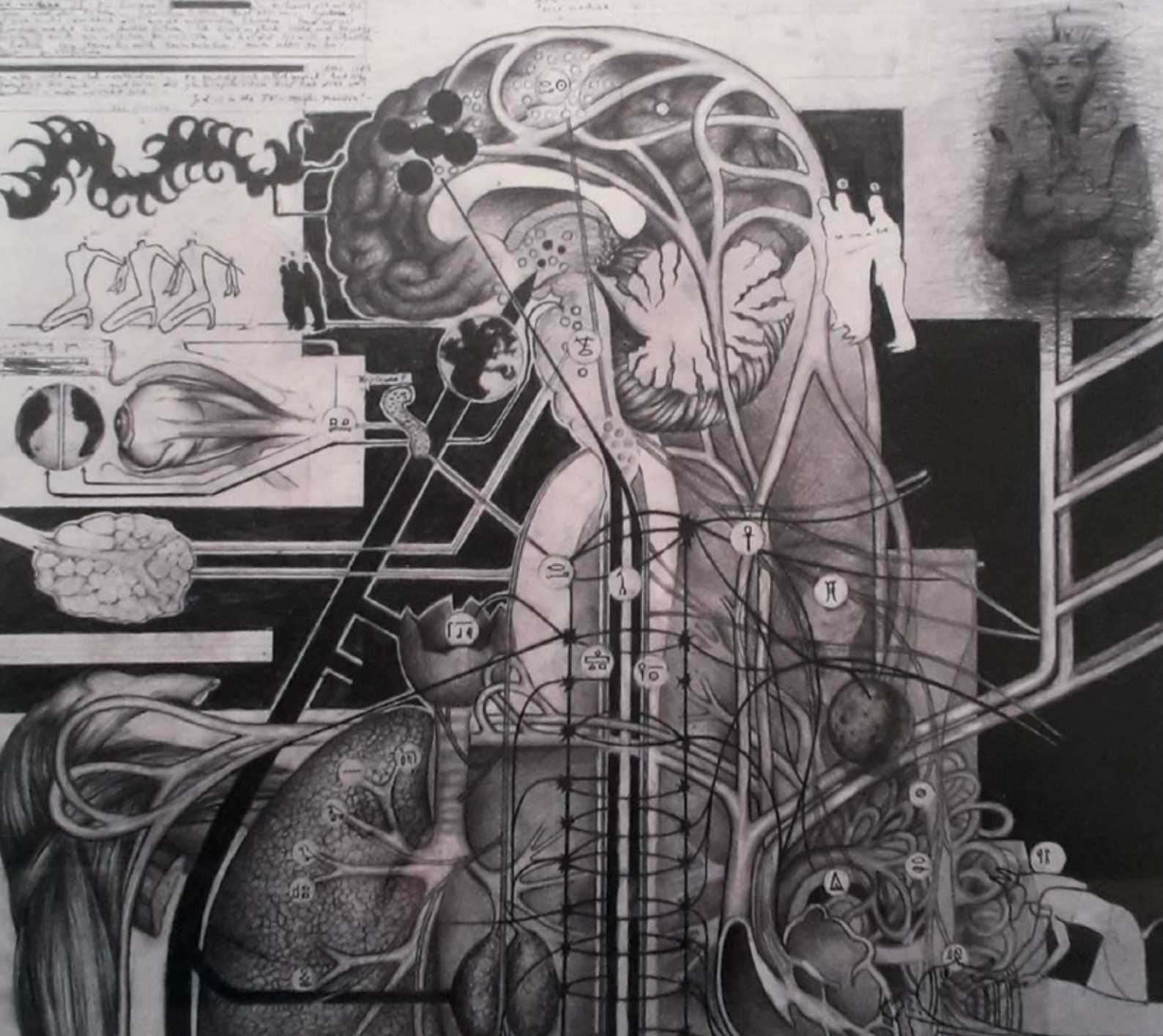
Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr



55. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für **Neurochirurgie**

Gesamtorganisation:
convention.group
ghost.company

Die Veranstaltungsunit der ghost.company
Werbeagentur Michael Mehler e.U.

Donauwörther Str. 12/1, 2380 Perchtoldsdorf, Austria
T: +43 1 869 21 23-518 | F: +43 1 869 21 23-510
ulrike.strobl@conventiongroup.at

www.conventiongroup.at

Neue Wege in der neurochirurgischen Onkologie

03.–05.10.2019 | Wien
Austria Trend Hotel Savoyen
Rennweg 16, 1030 Wien

Tagungspräsident:
Univ.-Doz. Dr. Manfred Mühlbauer

www.oegnc-jahrestagung.at

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 RöV 2005 zu berücksichtigen: „Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen“ § 2 (2) Z1 und (3) ²WVZ 05/2019
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