

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E



Alexanders großer Moment –
einfach nur dabei zu sein

EINMAL MONATLICH
Abilify Maintena
400mg
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

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

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

Abilify Maintena® 400 mg Fertigspritze



Abilify Maintena®, 1x monatlich bei Schizophrenie:

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

- Fertigspritze
- deltoidal oder gluteal



GRÜNE BOX

ONCE MONTHLY



400mg

Abilify Maintena®
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion



Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien, www.lundbeck.at

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

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

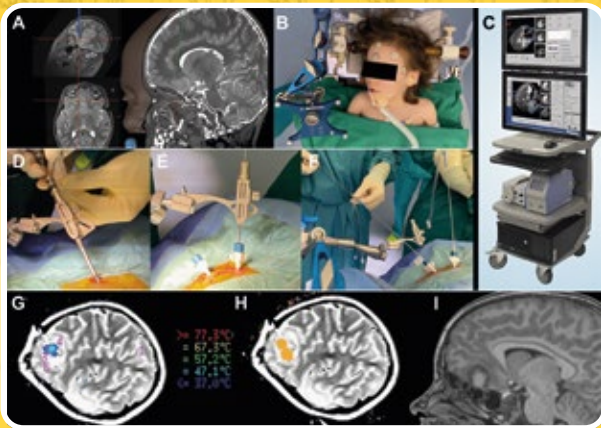
ABILIFY MAINTENA 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. ABILIFY MAINTENA 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Antipsychotikum. ATC Code: N05AX12. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Aripiprazol. Jede Fertigspritze enthält 400 mg Aripiprazol. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oral angewendetem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Niederlande. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Hinweise:** Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Örtlicher Vertreter:** Lundbeck Austria GmbH, Mooslackengasse 17, 1190 Wien. **Stand der Information:** 10.2020

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems



Trends und Perspektiven in der Psychiatrie: Neue Behandlungsperspektiven bei der sog. behandlungsresistenten Depression (TRD)

S. Kasper

NEUROLOGIE

Alzheimer-Krankheit – können Antikoagu- lantien helfen?

K. Grossmann

NEUROCHIRURGIE

Premiere in der österreichischen Neuro- chirurgie: Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)

J. Herta, M. Tomschik, C. Dorfer, K. Rössler

PSYCHIATRIE

Differenzialdiagnosen der akuten und akut- transienten psychotischen Störung

E. Windhager, K. Glück, I. Windhager, Ch. Behr

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Kongressbericht

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

LACHEN ODER WEINEN?

EINE FRAGE DER PERSPEKTIVE

QUTENZA® – Das Schmerzpflaster
bei peripheren neuropathischen
Schmerzen¹

- Schneller Wirkeintritt^{1,2}
- Lang anhaltende Schmerzlinderung³
- Gute Verträglichkeit^{1,2}



Weitere Infos:
www.grunenthalhealth.at

Qutenza®
Capsaicin 179 mg kutanes Pflaster

1. Qutenza® Fachinformation, Stand Juli 2020. | 2. Haanpää M et al., Eur J Pain. 2016; 20(2):316–28. | 3. 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 NS0 (E462); **Trägerschicht:** Poly(ethylenterephthalat) (PET)-Film, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; **Abziehbare Schutzfolie:** Polyesterfilm, Fluoropolymer beschichtet; **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 zur Behandlung von 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, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, 52078 Aachen. **Stand der Information:** März 2019.

Trends und Perspektiven in der Psychiatrie

- 3 Neue Behandlungsperspektiven bei der sog. behandlungsresistenten Depression (TRD)**
S. Kasper

Neurologie

- 7 Alzheimer-Krankheit – können Antikoagulantien helfen?**
K. Grossmann

Neurochirurgie

- 12 Premiere in der österreichischen Neurochirurgie: Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)**
J. Herta, M. Tomschik, C. Dorfer, K. Rössler

Psychiatrie

- 18 Differenzialdiagnosen der akuten und akut-transienten psychotischen Störung**
E. Windhager, K. Glück, I. Windhager, Ch. Behr

Rubriken

- 30 News-Screen Neurologie**
33 News-Screen Psychiatrie
36 Kongressbericht
39 Aktuelles
42 Für Sie gelesen
48 Pharma-News

- 55 Impressum**

Titelbild: Technik und Ablauf der Laser induzierten interstitiellen Thermotherapie (Beschreibung siehe Abschnitt: LITT Technik). Aus J. Herta et al., Premiere in der österreichischen Neurochirurgie: Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT), Abb. 1, S. 13.

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:
A. Gruber, Linz

Editor Psychiatrie:
S. Kasper, Wien

Editorial Board:
M. Aigner, Tulln
L. Bartova, Wien
T. Berger, Wien
H. Binder, Wien
T. Brücke, Wien
C. Dorfer, Wien
A. Erfurth, Wien
M. Feichtinger, Graz

E. Fertl, Wien
W. Grisold, Wien
A. Kastner, Linz
E. Knosp, Wien
W. Kristoferitsch, Wien
W. Lang, Wien
M. Mühlbauer, Wien
M. Musalek, Wien
L. Pezawas, Wien

C. Rados, Villach
F. Riederer, Wien
K. Rössler, Wien
D. Rujescu, Halle
M. Schmidbauer, Wien
C. Thomé, Innsbruck
G. Wenning, Innsbruck
D. Winkler, Wien
F. Zimprich, Wien

Leichter ins ON!

Neuartige **Tri-Gel-Formulierung** aus drei bewährten Wirkstoffen zur intestinalen Infusion mittels **Klein-Pumpen-System** für Patienten mit **fortgeschrittenem Morbus Parkinson**



- ✓ **Kleine, leichte, geräuscharme Pumpe** mit 3 programmierbaren Flussraten
- ✓ **24 Stunden Anwendung¹ möglich**
- ✓ **Österreichweites verlässliches Patientenservice durch erfahrene DGKPs**

LECIGIMON

levodopa, entacapon, carbidopa intestinales gel

Neue Behandlungsperspektiven bei der sog. behandlungsresistenten Depression (TRD)

S. Kasper

Aus den weltweiten Daten kann man entnehmen, dass im Jahr 2017 insgesamt 322 Millionen Menschen an einer Depression erkrankt waren und dass diese Erkrankung auch weltweit die führende Ursache für eine Erwerbsunfähigkeit darstellt.

Während sich die auch in Österreich verfügbaren Medikamente aus der Antidepressiva-Reihe bei einem Großteil der Patienten bewährt haben, bleibt trotzdem ein Teil von Patienten übrig – etwa 30 %, die nicht genügend auf die antidepressiven Medikamente ansprechen [1]. Für die Erkrankung dieser Gruppe von Patienten ist der Terminus „behandlungsresistente Depression“ (TRD, Treatment-Resistant Depression) in die Literatur eingegangen. Für die Diagnose der TRD soll der Patient aufgrund neuerer Daten zumindest auf zwei antidepressiv-medikamentöse Verfahren nicht angesprochen haben [2].

Die TRD wurde von der GSRD (Group for the Study of Resistant Depression), im Rahmen der größten Europäischen Verbundstudie zu diesem Thema, bei der die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Wien eine leitende Rolle einnimmt, ausführlich untersucht (Zusammenfassung in [3]). Dabei wurden sowohl die Psychopathologie als auch Verlaufcharakteristika der Erkrankung, sowie genetische Variablen untersucht. Es zeigte sich, dass die klinischen und Verlaufcharakteristika der Erkrankung zurzeit noch mehr zur Erklärung der Entstehung beitragen als die bekannten genetischen Parameter.



em. o. Univ.-Prof. Dr. hc. mult.
Dr. med. Siegfried Kasper

Von den klinischen Parametern sind die Symptomschwere, das Suizidrisiko, die höhere Anzahl von depressiven Episoden und die Komorbidität mit einer Angsterkrankung die wichtigsten Risikofaktoren für den Verlauf einer TRD. Weitere Risikofaktoren stellen das Auftreten von psychotischen Symptomen, die Anzahl der zuvor eingenommenen Antidepressiva bzw. die längere Krankheitsdauer dar. In Zukunft wird wahrscheinlich die Kombination von genetischen (z. B. [4]) und klinischen Parametern (z. B. [5]) Aufschluss geben, wobei die meist so gerne untersuchten Kandidatengene, wie zum Beispiel der Serotonintransporter aufgrund seines Polymorphismus, bzw. andere genetische Charakteristika des monoaminergen Systems, wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle spielen werden.

Neuere Forschungsergebnisse zur Pathophysiologie der Depression haben aufgezeigt, dass die Depression als eine Erkrankung der synaptischen Plastizität angesehen werden kann. Bei tierpharmakologischen Untersuchungen waren depressionsanaloge Symptome mit einem Verlust der synaptischen Plastizität verbunden, die durch die Behandlung mit glutamatergen Substanzen, wie z. B. Ketamin, wiederhergestellt werden konnte [6]. Daraus abgeleitet, und unterstützt durch klinische Beobachtungen bei Patienten nach einer Ketamin-Anästhesie, wurden bereits vor 20 Jahren erste Untersuchungen mit der intravenösen Anwendung von Ketamin durchgeführt, die eine rasche antidepressive und auch antisuizidale Effektivität erkennen ließen [7].

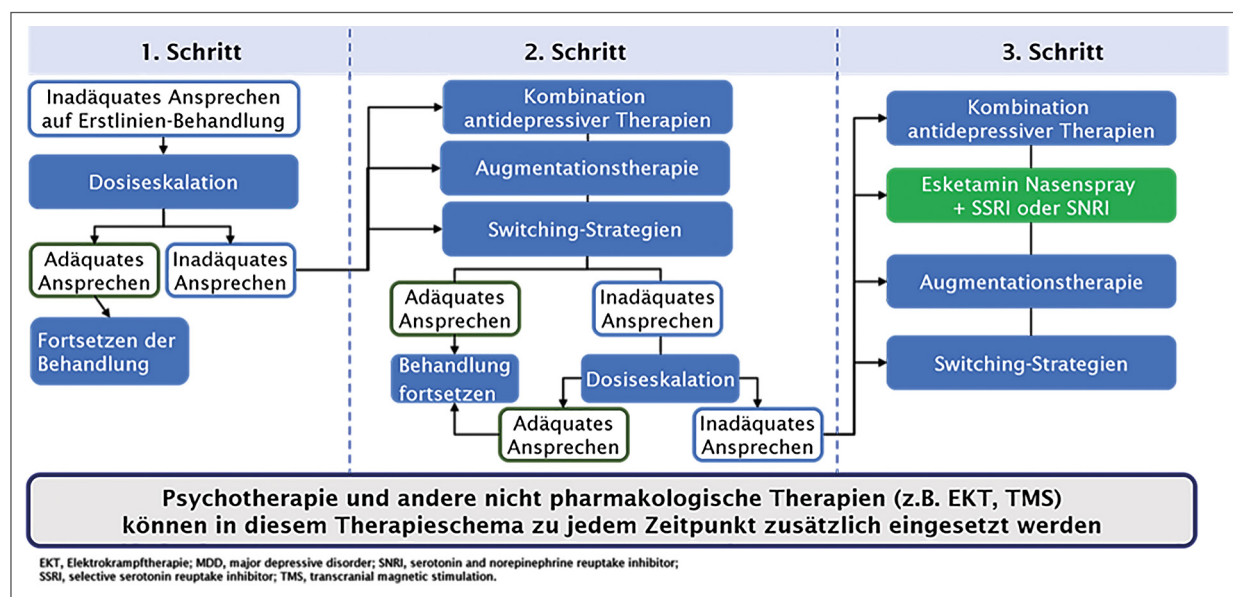
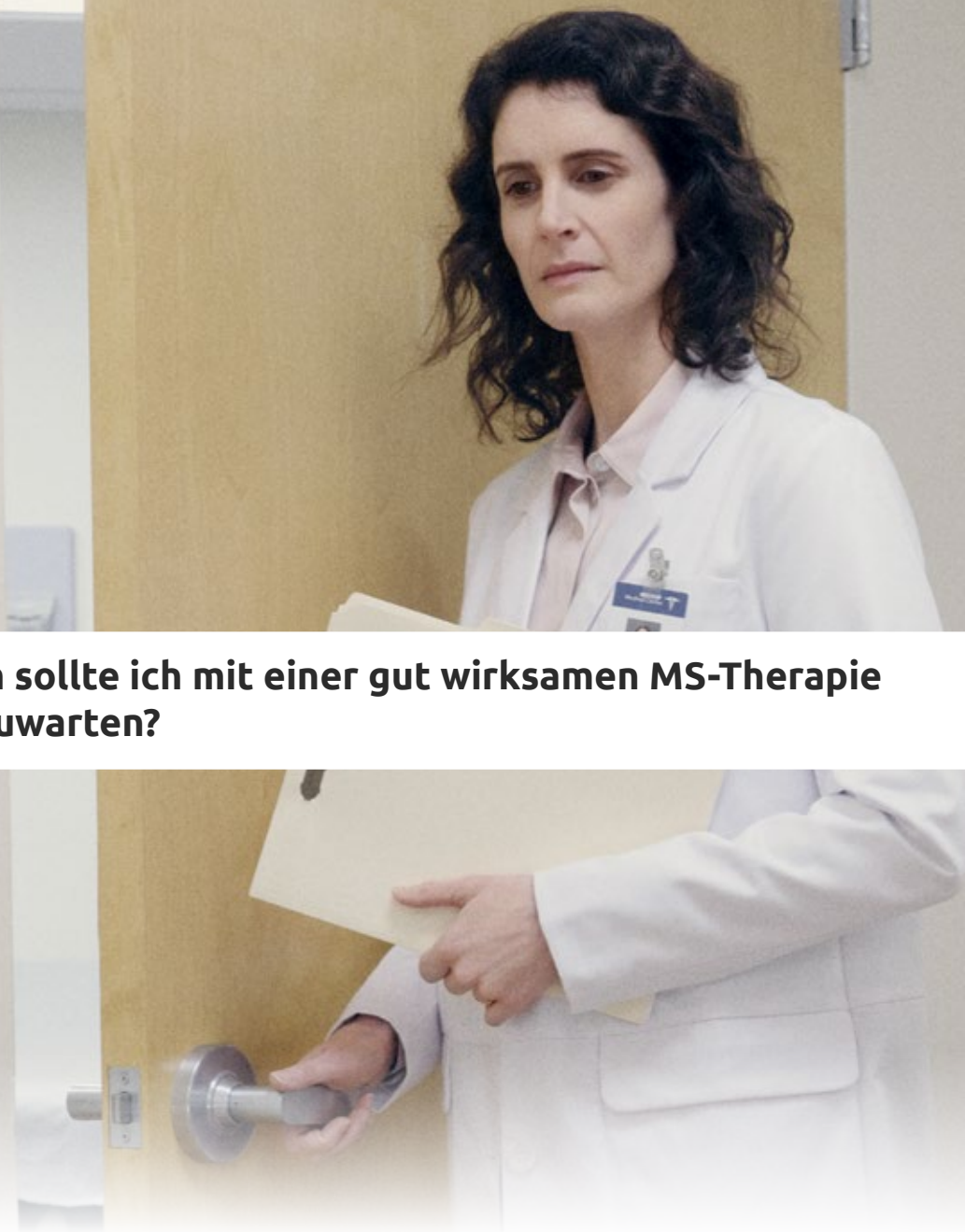
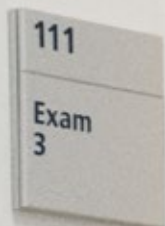


Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus bei der sog. „behandlungsresistenten Depression“ (mod. nach [11])



Warum sollte ich mit einer gut wirksamen MS-Therapie noch zuwarten?



Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist maßgebend für den Verlauf der MS!

Sie suchen Informationen rund um das Thema Multiple Sklerose?

www.fachkreise.novartis.at/indikationen/neurologie/multiple-sklerose



EFFEKTIV THERAPIEREN. MS-VERLAUF OPTIMIEREN.



Novartis Pharma GmbH
Jakov-Lind-Straße 5 / Top 3.05, 1020 Wien
Tel.: 01-866 57-0, Fax: 01-866 57 16369
www.novartis.at

Referenzen:

He A et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. The Lancet Neurology. 2020; Vol.19, Issue 4: 307-316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3).

Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain. 2010;133(Pt 7):1900-1913. doi:10.1093/brain/awq076

Um eine patientenfreundlichere Applikationsform von Esketamin zu erreichen, wurde die intranasale Anwendung von Esketamin im Rahmen eines standardisierten pharmazeutischen Entwicklungsprogrammes durchgeführt. An diesen Studien hat sich auch die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Wien beteiligt (z. B. [8]). Dabei zeigte sich, dass die intranasale Anwendung von Esketamin eine rasche antidepressive und auch anti-suizidale Wirkung aufweist. Das nun auch kommerziell erhältliche Esketamin-Nasenspray (Spravato®) wurde bereits von der amerikanischen und der europäischen Zulassungsbehörde als wirksam und unter verschiedenen Vorkehrungsmaßnahmen als sicher für den stationären und ambulanten Bereich eingestuft. In Europa ist aufgrund spezieller Preiskalkulationen noch mit einer Verzögerung der praktischen Verfügbarkeit zu rechnen.

Das Esketamin-Nasenspray wird aufgrund der vorliegenden Forschungsergebnisse als Zusatzmedikation zu einer bestehenden medikamentösen antidepressiven Therapie verwendet und die durchgeführten Metaanalysen haben aufgezeigt, dass die Wirkung als stärker im Vergleich zu der Therapie mit Lithium, bzw. mit atypischen Antipsychotika, eingestuft werden kann [9, 10].

Das praktische Prozedere im klinischen Alltag kann aus der Abbildung 1 entnommen werden: D. h., wenn ein Patient auf eine antidepressive Therapie nicht anspricht, sollte zuerst eine Dosiserhöhung durchgeführt werden, im zweiten Schritt eventuell eine Kombinationstherapie mit einer anderen antidepressiven Medikation bzw. mit Lithium oder einem atypischen Antipsychotikum und als dritter Schritt besteht dann die Möglichkeit zur augmentativen Therapie mit Esketamin-Nasenspray. Diese empfohlene Sequenz folgt dem standardisierten Entwicklungsprogramm von intranasalem Esketamin, das als Zusatztherapie zu einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) verabreicht wurde, wenn der Patient auf zwei Behandlungssequenzen einer medikamentösen antidepressiven Therapie, unabhängig von dem Wirkmechanismus derselben, nicht angesprochen hat.

Zukünftigen klinischen Untersuchungen bleibt es vorbehalten herauszufinden, ob das Esketamin-Nasenspray evtl. bereits zu einem früheren Zeitpunkt, bzw. auch in Kombination mit anderen Antidepressiva als einem SSRI oder SNRI, eingesetzt werden kann.

Literatur:

1. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA Jr, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 127.
2. Kasper S, Frazer A. Editorial for treatment-resistant depression (TRD). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 83–4.
3. Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, et al. Results of the European group for the study of resistant depression (GSRD) – basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry* 2019; 20: 427–48.
4. Fabbri C, Corponi F, Souery D, Kasper S, Montgomery S, Zohar J, et al. The genetics of treatment-resistant depression: a critical review and future perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 93–104.
5. Kautzky A, Dold M, Bartova L, Spies M, Kranz GS, Souery D, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 139: 78–88.
6. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* 2012; 338: 68–72.
7. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017; 21: 13–23.
8. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R Lim P, et al. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry* 2020; 81: 19m12891.
9. Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020; 23: 440–5.
10. Carter B, Strawbridge R, Husain MI, Jones BDM, Short R, Cleare AJ, et al. Relative effectiveness of augmentation treatments for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 2020; 32: 477–90.
11. Kasper S, Cubala WJ, Fagioli A, Ramos-Quiroga JA, Souery D, Young A. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *World J Biol Psychiatry* 2021; (in press): <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1836399>

Korrespondenzadresse:

em. o. Univ.-Prof. Dr. hc. mult. Dr. med. Siegfried Kasper
Medizinische Universität Wien,
Zentrum für Hirnforschung
Abteilung für Molekulare Neurowissenschaften
A-1090 Wien, Spitalgasse 4
E-mail: siegfried.kasper@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 2

Lecigimon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml Gel zur intestinalen Anwendung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 20 mg Levodopa, 5 mg Carbidopa-Monohydrat (entsprechend 4,6 mg wasserfreiem Carbidopa) und 20 mg Entacapone. 47 ml (1 Patrone) enthält 940 mg Levodopa, 235 mg Carbidopa-Monohydrat und 940 mg Entacapone. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie oder Dyskinesie, wenn verfügbare orale Kombinationen von Parkinson-Arzneimitteln nicht zu zufriedenstellenden Behandlungsergebnissen geführt haben. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. – Engwinkelglaukom. – schwerwiegende Herzinsuffizienz. – schwerwiegende Herzrhythmusstörungen. – akuter Schlaganfall. – schwerwiegende Beeinträchtigung der Leberfunktion. – nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Hemmer des Typs A dürfen nicht gleichzeitig mit Lecigimon angewendet werden. Diese Hemmer müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Lecigimon abgesetzt worden sein. Lecigimon kann gleichzeitig mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines MAO-Hemmers mit Selektivität für MAO Typ B (z. B. Selegilinhydrochlorid) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). – Erkrankungen, bei denen Sympathomimetika (Adrenergika) kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) und Cushing-Syndrom. – malignes neuroleptisches Syndrom (NMS) und/oder nicht-traumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese. – verdächtige, nicht diagnostizierte Hautveränderungen oder Melanom in der Anamnese (Levodopa könnte ein malignes Melanom aktivieren). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiparkinsonmittel, Dopa und Dopa-Derivate. ATC-Code: N04BA03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Carmellose-Natrium, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser. **Inhaber der Zulassung:** LobSor Pharmaceuticals AB, SE-753 19 Uppsala. Mitvertrieb: STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** September 2020.

ELIQUIS®

Bieten Sie Ihren VHF-Patient*innen
WIRKSAMKEIT und **SICHERHEIT**
unabhängig von:

Eliquis®
Apixaban

Alter¹



Nierenfunktion²



Begleiterkrankungen³



Geschlecht⁴



BMI⁵



Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in einer Vielzahl an Patientengruppen mit VHF: Subanalysen der ARISTOTLE-Studie⁶

Wirksamkeit: 21% relative Risikoreduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien vs. VKA⁶

Sicherheit: 31% relative Risikoreduktion von schweren Blutungen vs. VKA⁶

Referenzen: 1. Halvorsen et al, EHJ (2014); 35 (28), 1864-72. <65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥75 Jahre. 2. Hohnloser et al, EHJ (2012) 33, 2821-2830; >80 ml/min, >50-80 ml/min, ≤50 ml/min. Ad Nierenfunktion: Berechnung der Nierenfunktion nach Cockcroft-Gault, CKD-EPI und Cystatin C. Mit abnehmender Nierenfunktion hatten Patienten häufiger Komorbiditäten sowie Risikofaktoren für Schlaganfall. Schwere Blutungen waren bei Patienten mit GFR ≤50 ml/min unter Apixaban seltener (p for interaction <0,05 für Berechnung nach Cockcroft-Gault und CKD-EPI). Die renale Clearance von Eliquis® macht etwa 27% der Gesamt-Clearance aus. 3. Alexander et al, AHJ (2019) 208:123-131. 0-2 Komorbiditäten, 3-5 Komorbiditäten, ≥6 Komorbiditäten. 4. Vinereanu et al, EHJ (2015) 36, 3268-3275; 11.785 Männer, 6.416 Frauen. Ad Geschlecht: Frauen waren älter, hatten häufiger eine Schlaganfall/TIA/SE-Anamnese, häufiger Bluthochdruck und schlechtere Nierenfunktion. Männer hatten häufiger Herzinsuffizienz und Blutungsanamnese. Frauen hatten unter Apixaban seltener schwere Blutungen (p for interaction <0,05). 5. Sandhu et al, EHJ (2016) 37, 2869-2878; 18,5 - <25 kg/m², 25 - <30 kg/m², ≥30 kg/m². Ad BMI: Patienten mit höherem BMI waren jünger, hatten häufiger Bluthochdruck und Diabetes, hatten eine bessere Creatinin-Clearance und seltener eine Schlaganfall-TIA/SE-Anamnese. Schwere Blutungen waren bei geringerem BMI unter Apixaban seltener (p for interaction <0,05). 6. Granger CB et al, NEJM (2011) 15;365(11):981-92; ARISTOTLE: Primärer Wirksamkeitsendpunkt Schlaganfall/SE HR 0,79 (95%-KI 0,66-0,95), p=0,01 für Überlegenheit, Sicherheitsendpunkt schwere Blutungen nach ISTH HR 0,69 (95%-KI 0,60-0,80), p<0,001.

Abkürzungen: BMI – Body Mass Index, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CrCl – Creatinine Clearance, GFR – glomeruläre Filtrationsrate, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, VHF – nicht-valvuläres Vorhofflimmern, SE – systemische Embolie, TIA – transitorische ischämische Attacke, VKA – Vitamin K Antagonist

FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdoodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b). **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. - akute, klinisch relevante Blutung. - Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. - Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe am Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. - Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 1867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 - 0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig, Stand: 01/2021. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at (432-AT-2100011, 02/2021) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at (PP-ELI-AUT-0682/02.2021)

www.eliquis.at



Bristol Myers Squibb™



Alzheimer-Krankheit – können Antikoagulantien helfen?

K. Grossmann

Kurzfassung: Bei der Alzheimer-Krankheit rauen neurodegenerative, aber auch vaskuläre und hämostatische Veränderungen nach und nach die kognitiven Fähigkeiten und letztlich die bekannte Persönlichkeit eines Menschen. Derzeit ist kein Medikament verfügbar, das diese grausame Krankheit wirksam bekämpfen kann. Antikoagulantien könnten eine Option sein, gefäßbedingte Funktionsstörungen im Gehirn und dadurch verursachte, neurodegenerative Veränderungen in der Alzheimer-Krankheit zu therapieren. Das zeigen neue, tierexperimen-

telles Studien im Nager-Modell und retrospektive Beobachtungsstudien an Patienten.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Krankheit, zerebrale Amyloidangiopathie, Thrombin, Fibrin, Neurodegeneration, Antikoagulans

Abstract: Alzheimer's disease – can anticoagulants help? In Alzheimer's disease, neurodegenerative, but also vascular and hemostatic changes gradually rob a person's cognitive abilities and, ultimately, the known personality. Cur-

rently, no drug is available that can effectively fight this cruel disease. Anticoagulants could be an option to treat vascular dysfunction in the brain, causing neurodegenerative changes in Alzheimer's disease. This is shown by recent preclinical studies in the rodent model and retrospective observational studies on patients. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (1): 7–10.**

Keywords: Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy, thrombin, fibrin, neurodegeneration, anticoagulant

■ Einleitung

Die Alzheimer-Krankheit (AD) ist ein multifaktorielles Syndrom mit einer Vielzahl an fortschreitenden, degenerativen Veränderungen im Hirnparenchym, aber auch im kardio- und zerebrovaskulären und hämostatischen System [1, 2]. Bis heute gibt es kein verfügbares oder in der Forschungspipeline erkennbares Medikament, das diese Krankheit wirksam bekämpfen kann [3] – eine Krankheit, an der in Deutschland weit über 1 Million und weltweit mehr als 40 Millionen Menschen betroffen sind [4]. Von diesen Personen entwickeln weniger als 10 % Symptome schon weit vor dem 65. Lebensjahr, aufgrund ihrer familiären Prädisposition [5].

Antikoagulantien sind bisher nicht für die Behandlung von neurodegenerativen Amyloidosen des Gehirns, wie der AD, zugelassen. Klinische Studien mit kleinen Gruppen von Demenzpatienten in den 1970er Jahren gaben schon Hinweise auf eine positive Wirkung einer Antikoagulantien-Behandlung auf die Krankheitsentwicklung [6]. Insbesondere Ergebnisse der Grundlagenforschung in den letzten sechs Jahren haben die Idee für einen Therapieansatz mit Antikoagulantien bestärkt.

In diesem Kurzbericht wird beschrieben, wie toxische Proteine von Amyloid- β (A β), Thrombin und Fibrin vaskuläre Funktionsstörungen und damit verbundene, neurodegenerative Veränderungen in der AD auslösen, und wie sie mit Antikoagulantien behandelt werden können. Der Artikel basiert auf einer ausführlichen Übersicht, die kürzlich veröffentlicht wurde [6].

■ Antikoagulantien hemmen Blutgerinnung und Thrombosebildung

Bei Verletzungen des Blutgefäßsystems wird ein übermäßiger Blutverlust im Organismus durch den mehrstufigen Prozess der Blutstillung (Hämostase) verhindert [7]. Dabei wird in der Phase der Blutgerinnung (Koagulation), die zum Verschluss

der Wunde und zur Wundheilung führt, ein lösliches Protein aus dem Blut, das Fibrinogen, in unlösliches Fibrin umgewandelt und damit ein Fasernetz mit integrierten Erythrozyten und Thrombozyten, ein Fibringerinnsel (Thrombus), gebildet. Die Synthese des dafür verantwortlichen Enzyms, die Serinprotease Thrombin, wird durch eine Vielzahl von Gewebe- und Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor Xa) kaskadenartig reguliert, von denen ein Teil in einem Vitamin K-abhängigen Prozess vorher aktiviert wird.

Antikoagulantien sind Medikamente, um die Blutgerinnung zu hemmen und dadurch die Bildung von Thrombosen oder Embolien zu vermeiden. Sie werden prophylaktisch oder therapeutisch eingesetzt und wirken durch unterschiedliche Mechanismen auf die Blutgerinnung ein [7]: Indirekt bei Vitamin-K-Antagonisten, wie z. B. Warfarin und Phenprocoumon mit oraler Wirkung, und bei Heparinen mit parenteraler Wirkung, oder direkt bei oral-wirksamen Thrombin-Hemmstoffen, wie Dabigatran etexilat, und bei Blutgerinnungsfaktor-Xa-Inhibitoren, wie Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban und Betrixaban. Beide letztgenannten Hemmstoffgruppen werden als direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) bezeichnet.

Kurzfristige Antikoagulation ist angezeigt zur Akutbehandlung von venösen Thrombosen und zur Thromboseprophylaxe in Risikosituationen, z. B. nach operativen Eingriffen. Dauerhafte Antikoagulation wird z. B. zur Prophylaxe von kardialen Thrombosen und Embolien bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern verordnet [7, 8]. So werden allein in Deutschland orale Antikoagulantien in Form von Vitamin-K-Antagonisten und DOAKs bei nahezu 3 Millionen Patienten verabreicht, die vorwiegend über 70 Jahre alt sind [8]. Durch die Therapie sinkt das Risiko eines tödlichen Herzinfarkts oder Schlaganfalls bei gefährdeten Personen drastisch, zugleich erhöht sich durch die gerinnungshemmende Wirkung das Blutungsrisiko [7].

■ Alzheimer-Krankheit und das fatale Amyloid- β -Protein

Der Psychiater und Neuropathologe Alois Alzheimer beschrieb diese später nach ihm benannte Demenzerkrankung,

Eingelangt am 14.12.2020, angenommen am 21.01.2021

Aus dem Zentrum für Molekularbiologie der Pflanzen (ZMBP), Universität Tübingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Klaus Grossmann, Weiherstraße 3, D-72074 Tübingen, Deutschland, E-Mail: klaus.grossmann@uni-tuebingen.de

bei der er Eiweißablagerungen im Gehirngewebe fand, erstmalig 1906 auf einer Fachtagung in Tübingen [9]. In der Tat, zeigen neueste Forschungsergebnisse, dass für die Auslösung der AD Anhäufungen von fehlgefalteten, toxischen Amyloid- β -Proteinen ($A\beta$) im Gehirngewebe ausschlaggebend sind [1, 5, 6, 10].

$A\beta$ wird enzymatisch durch verschiedene Sekretase-Enzyme aus dem Amyloid- β -Precursor-Protein freigesetzt. Es ist in der Zellmembran von Neuronen verankert und liefert Spaltprodukte, die für die Funktion von Synapsen wichtig sind. Im Gegensatz dazu häuft sich toxisches $A\beta$ in Form von löslichen Dimeren und Oligomeren, sowie von unlöslichen, abgelagerten Fibrillen ($A\beta$ -Plaques) zwischen den Neuronen im Hirnparenchym, insbesondere des Neokortex und Hippocampus, an. Lösliche $A\beta$ -Aggregate hyperaktivieren und schädigen Neuronen und Synapsen. Sie aktivieren ebenfalls Mikroglia-Zellen im Hirnparenchym. $A\beta$ wird aber auch aktiv über die Blut-Hirn-Schranke ins Blut transportiert und lagert sich um und in zerebralen Blutgefäßen ab.

Alle Hauptgenveränderungen, die mit einem erhöhten AD-Risiko verbunden sind, betreffen die Bildung, Aggregation und Beseitigung von $A\beta$, sowie assoziierte Mikroglia-Reaktionen [5]. Daneben sind intraneuronale Ablagerungen und Ausbreitung von tau-Proteinfibrillen, Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, neuronale Entzündungsprozesse, sowie das Absterben von Synapsen und Neuronen charakteristisch für den weiteren Verlauf der Krankheitsentwicklung. Insbesondere Entzündungsvorgänge, die von aktivierten Mikroglia-Zellen und deren Freisetzung von entzündungsfördernden Cytokinen und Proteinkomplexen ausgehen, stimulieren die Bildung und Ausbreitung von zerebralen $A\beta$ -Ablagerungen. Man schätzt, dass sich in Personen, die AD entwickeln, zerebrales $A\beta$ schon 10–20 Jahre vor den Krankheitssymptomen anhäuft.

■ Alzheimer-Krankheit und zerebrale Amyloidangiopathie

Bisher jedoch weniger im Blickfeld, aber ebenfalls typisch für die frühe Entwicklung der AD sind $A\beta$ -induzierte, pathologische Veränderungen der Blutgefäße im Gehirn – eine Krankheit, die als zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) bezeichnet wird (Abb. 1). In der CAA häufen sich $A\beta$ -Aggregate an und lagern sich um und in den Wänden von zerebralen Arterien und Kapillaren ab und führen zu einer Funktionsstörung der Blutgefäße [1, 6, 11, 12]. Insbesondere neokortikale und hippocampale Hirnbereiche werden dadurch in ihrer Durchblutung gestört und nicht mehr ausreichend mit Blut (Blutinhaltstoffen wie Sauerstoff und Nährstoffen) versorgt. Daneben wird der Abtransport von $A\beta$ aus der interstitiellen Gehirnflüssigkeit in das Blut durch die geschädigten Blutgefäße behindert. Die dadurch reduzierte perivaskuläre Clearance von $A\beta$, via Abtransport durch den Blutfluss und Abbau im Blut, forciert die Anreicherung von $A\beta$ im Gehirngewebe und damit das Fortschreiten der AD.

Studien an AD-Patienten und transgenen Mäuselinien, die Genveränderungen in der Bildung von $A\beta$ -Plaques für humanes AD-Risiko aufweisen (AD-Mausmodelle [5]), zeigten, dass das Krankheitsbild der CAA durch Ablagerungen von

$A\beta$ in den zerebralen Blutgefäßen ausgelöst wird [1, 11]. Die Konsequenzen sind, dass der zerebrale Blutfluss vermindert und damit die Durchblutung von bestimmten Hirnbereichen gestört wird (Hypoperfusion), was zur Unterversorgung des Gewebes besonders mit Sauerstoff (Hypoxie) und Glukose führt. Hypoxie-ausgelöste $A\beta$ -Synthese, entzündliche und neurodegenerative Hirnveränderungen sowie die Abnahme der kognitiven Leistung sind die Folgen. Entsprechend zeigten Studien am lebenden Gehirngewebe, dass Ablagerungen von $A\beta$ speziell um kortikale Kapillaren Perizyten an der Gefäßaußenwand zur Kontraktion bringen [13]. Dadurch reduziert sich der Durchmesser der Kapillaren (Vasokonstriktion), der zerebrale Blutfluss nimmt ab und eine chronische Hypoperfusion mit Hypoxie wird ausgelöst. In klinischen Studien wurde an AD-erkrankten Patienten mit einer Inzidenz von 82–98 % eine CAA diagnostiziert [1]. Die Abnahme des zerebralen Blutflusses und damit die Hypoperfusion wird als ein wesentlicher Mechanismus in der frühen AD-Pathogenese angesehen [12], zusammen mit den direkten Folgeerscheinungen der CAA, wie zerebrale Mikrogefäßinfarkte, Vaskonstriktion und Mikroblutungen (Abb. 1).

Darüber hinaus ergaben Studien an AD-Mausmodellen und an AD-Patienten, dass sich zusammen mit $A\beta$ zunehmende Mengen an Fibrin und Thrombin im Gehirn anreichern, die Entzündungsprozesse auslösen [12, 14]. $A\beta$ ist in der Lage, an Fibrinogen und Fibrin zu binden und dadurch zur Bildung von $A\beta$ -enthaltenden Fibrin-Gerinnseln zu führen. Diese Fibrin- $A\beta$ -Ablagerungen wurden in zerebralen Blutgefäßen in Bereichen der CAA und im Gehirnparenchym zwischen den Neuronen nachgewiesen (Abb. 1). Die Anreicherung von Fibrin(ogen) und Thrombin im Gehirnparenchym wird dadurch begünstigt, dass die Blut-Hirn-Schranke während des Krankheitsverlaufs zunehmend für Plasmaproteine durchlässig wird. Die Zusammenlagerung von $A\beta$ mit Fibrin(ogen) ändert die Struktur des Fibrin-Netzes und führt zu einer Anhäufung von Fibrin- $A\beta$ -Gerinnseln mit abnormaler Struktur, die sie resistent gegen gerinnselauflösende Enzyme des Plasmin-Fibrinolyse-Systems macht. Diese Gerinnsel stören den Blutfluss, fördern entzündliche und degenerative Veränderungen im Gehirngewebe und führen zum Absterben von Synapsen und Neuronen [12]. Außerdem wurde beobachtet, dass $A\beta$ den Blutgerinnungsfaktor FXII in der Koagulationskaskade für die Produktion von Thrombin aktiviert [12]. In Folge nimmt der Gehalt an entzündungsförderndem Thrombin, sowie die Bildung von Fibrin und Fibrin- $A\beta$ -Ablagerungen im Vaskulargewebe und Gehirnparenchym zu. Thrombin und auch Fibrin aktivieren direkt Mikroglia-Zellen und können intravaskuläre und parenchymale Entzündungen im Gehirngewebe auslösen [12, 14]. Die Aktivierung des Blutgerinnungsfaktors FXII durch $A\beta$ stimuliert zusätzlich die Synthese des proentzündlichen Bradykinins [12].

Die Ergebnisse deuten auf eine Schlüsselrolle von $A\beta$, Fibrin und Thrombin in der CAA hin, mit dramatischen Konsequenzen für die AD-Pathogenese (Abb. 1). Durch die Veränderungen der Blutgefäße nimmt der zerebrale Blutfluss stark ab. Die Durchblutung und damit die Blutversorgung von bestimmten Hirnbereichen mit Sauerstoff und Nährstoffen kommen ins Stocken. Neurodegenerative Veränderungen im Hirnparenchym werden durch Hypoxie-ausgelöste Synthese von $A\beta$ und

Fibrin-A β -Ablagerungen beschleunigt. Dazu wird zunehmend die Blut-Hirn-Schranke in ihrer Funktion beeinträchtigt. Thrombin und Fibrin, sowie A β , verstärkt durch reduzierte perivaskuläre Clearance, häufen sich an und Entzündungsprozesse werden intensiviert. Zuletzt führt diese Spirale aus sich stetig verschlimmernden, vaskulären Funktionsstörungen und resultierenden Effekten zum Absterben von Synapsen und Neuronen und damit zum Ausfall der kognitiven Fähigkeiten des Gehirns.

■ Antikoagulantien als neue Therapie

Antikoagulantien haben die Eigenschaft, auf die Bildung von Schlüsselfaktoren für die Auslösungen der CAA und ihrer neurodegenerativen Folgeprozesse für die AD einzuwirken (Abb. 1). Durch die Hemmung von Thrombin für die Fibrinbildung können Antikoagulantien Thrombin- und Fibrin- ausgelöste Entzündungsprozesse und die fortschreitende Ablagerung von Fibrin-A β -Gerinnseln im Hirnparenchym und in den Blutgefäßen der CAA aufhalten. Diese Fibrin-A β -Gerinnsel führen zu einem reduzierten zerebralen Blutfluss. Durch die Behandlung mit Antikoagulantien ist zu erwarten, dass der Blutfluss aufrechterhalten und die Unterversorgung bestimmter Hirnbereiche mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie dadurch verstärkte, neurodegenerative Prozesse in der AD vermieden werden. Angesichts einer vollständigen Durchblutung des Gehirns und einem niedrigen A β -, Thrombin- und Fibrin-belasteten und entzündlichen Milieus könnten Antikoagulantien das Fortschreiten von neurodegenerativen und kognitiven Veränderungen, die auf vaskulären Störungen beruhen und Teil der AD sind, aufhalten – vorausgesetzt, sie kommen früh zum Einsatz.

Schon früher wurde vermutet und durch Tierversuche gestützt, dass Thrombin-Inhibitoren Symptome der AD lindern [6]. Inzwischen haben Cortes-Canteli et al. Ergebnisse aus einer präklinischen Studie im AD-Mausmodell berichtet, die einen Therapieansatz mit Antikoagulantien bestätigen [15]. Langfristige Behandlung mit dem DOAK Dabigatran verhinderte die Ablagerung von Fibrin und die Störung der Durchblutung im Gehirn, sowie den Verlust der Gedächtnisleistung. Ebenfalls nahm das Ausmaß von zerebralen A β -Ablagerungen und Neuroentzündungen ab. Die Funktion der Blut-Hirn-Schranke blieb erhalten. Es wurden keine intrazerebralen Blutungen beobachtet [15]. Aufgrund ihrer Anwendung bieten sich oral wirksame Antikoagulantien bevorzugt für eine Therapie von vaskulären Störungen in der AD an [16]. Vitamin-K-Antagonisten, wie Warfarin oder Phenprocoumon, weisen unerwünschte Nebenwirkungen auf, zu denen Blutungskomplikationen und pharmakodynamische Interaktionen zählen [7]. In dieser Hinsicht besser geeignet erscheinen die spezifisch wirkenden DOAKs mit dem direkten Thrombin-Hemmstoff Dabigatran und den Blutgerinnungsfaktor Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Betrixaban [7, 16].

Unter diesen DOAKs könnte Dabigatran aus nachfolgenden Gründen bevorzugt werden: Dabigatran etexilat setzt in vivo erst den aktiven Wirkstoff Dabigatran frei. Im Unterschied zu Faktor Xa-Inhibitoren bindet und inaktiviert Dabigatran direkt Thrombin für die Fibrinbildung, aber auch lösliches Thrombin für die Auslösung von Entzündungsprozessen [7, 14, 16]. Im

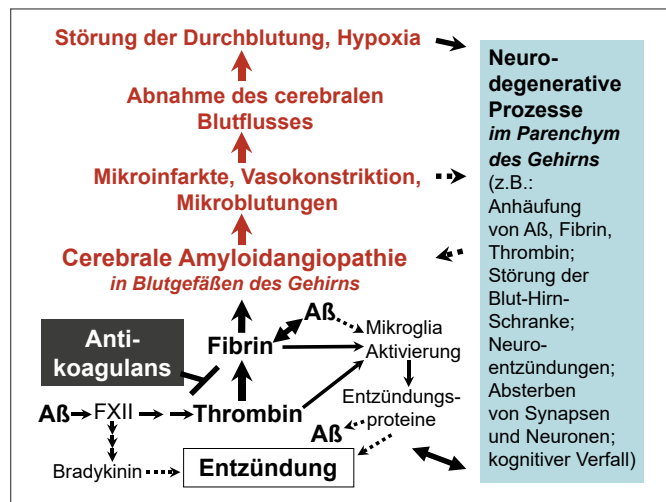


Abbildung 1: Vorgeschlagene Wirkungsweise von Antikoagulantien gegen gefäßbedingte Störungen und ausgelöste Gehirnveränderungen in der Alzheimer-Krankheit (indirekte, stimulierende Effekte sind durch gepunktete Linien dargestellt). Die Erklärung erfolgt im Text. A β – Amyloid- β -Protein, FXII – Blutgerinnungsfaktor FXII

Vergleich zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin weist Dabigatran bei Menschen eine kürzere Halbwertszeit [7] und, beobachtet bei ca. 130.000 älteren Patienten mit Vorhofflimmern, ein reduziertes Risiko für ischämische Schlaganfälle, intrakranielle Hirnblutungen und Tod und dosisabhängig ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen auf [17]. Die Inzidenzrate für gefährliche intrakranielle Hirnblutungen lag pro 1000 Personenjahre bei 3,3 Hirnblutungen nach Behandlung mit Dabigatran. Unter Warfarin-Behandlung kam es dagegen zu 9,6 Hirnblutungen [17]. Ein reduziertes Risiko für intrakranielle Blutungen nach Verabreichung von DOAKs versus Warfarin wurde kürzlich auch in einer retrospektiven Kohortenstudie an Personen mit Vorhofflimmern und Demenz beobachtet [18]. Dabigatran bewirkt eine zuverlässige Antikoagulation, die durch ein spezifisches Antidot innerhalb von Minuten im Körper aufgehoben und damit Blutungen entgegengewirkt werden kann [7]. Auch für Faktor-Xa-hemmende DOAKs stehen seit kurzem schnellwirkende Antidote zur Verfügung [7]. Dennoch muss die Anwendung von Antikoagulantien bei AD-Patienten, die angesichts der Koinzidenz von CAA und vaskulärer Fragilität eher zum Bluten neigen, sorgfältig auf das Blutungsrisiko untersucht werden, z. B. unter Einbeziehung von klinischen HAS-BLED-Score-Kriterien und bildgebenden Verfahren [16].

■ Wie geht es weiter?

Antikoagulantien vom DOAK-Typ bieten die Chance, gefäßbedingte Funktionsstörungen und neurodegenerative Prozesse in der AD zu behandeln, wenn sie frühzeitig, therapeutisch oder bei erblicher Prädisposition prophylaktisch zum Einsatz kommen. Die genannten DOAKs sind klinisch zugelassene und über viele Jahre verschriebene Medikamente mit bekanntem Sicherheitsprofil. Es wäre deshalb wichtig, in klinischen Studien – Neurologie Hand in Hand mit kardiovaskulärer Medizin – den therapeutischen Wert von DOAKs für die Bekämpfung dieser grausamen Krankheit zu prüfen. Positive Studienergebnisse könnten eine Zulassungserweiterung (Repositionierung [2]) für die Behandlung von AD-Patienten zum Ziel haben. Auch an eine Off-Label-Anwendung im Einzelfall außerhalb der Zulassung wäre zu denken.

Zurzeit ist eine klinische Beobachtungsstudie zur Demenz bei Patienten mit Vorhofflimmern, die mit Dabigatran im Vergleich zu Warfarin behandelt werden, im Gange [19]. Zuvor ergab eine retrospektive Register-Studie in Schweden (2006–2014) an über 400.000 Patienten mit Vorhofflimmern ein deutlich reduziertes Demenzrisiko nach Behandlung mit oralen Antikoagulantien [20]. Zum gleichen Ergebnis kam eine Meta-Analyse und systematischer Review zu früheren Beobachtungsstudien [21]. In Folge ist die erste, klinische Phase-I-Doppelblind-Interventionsstudie an Patienten im AD-Frühstadium angekündigt [22]. Für den Therapieansatz ist das Antikoagulans Dabigatran vorgesehen.

Relevanz für die Praxis

- Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass toxische Proteine von Amyloid- β , Thrombin und Fibrin Schlüsselfaktoren für die Auslösung von Gefäßveränderungen der zerebralen Amyloidangiopathie in der Alzheimer-Krankheit sind. Durchblutungsstörung und Mangelversorgung wichtiger Hirnbereiche mit Sauerstoff und Nährstoffen verbunden mit neuroentzündlichen, neurodegenerativen und kognitiven Veränderungen sind die Folgen.
- Präklinische Studien im Mausmodell lassen direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) besonders geeignet erscheinen, die Blutversorgung im Gehirn aufrechtzuerhalten und das Fortschreiten des kognitiven Verfalls in der Alzheimer-Krankheit zu bremsen.
- Antikoagulantien blockieren Thrombin für die Fibrinbildung und hemmen damit die fortschreitende Ablagerung von Fibrin-Amyloid- β -Gerinnseln und Entzündungsprozesse in zerebralen Blutgefäßen und im Hirnparenchym.
- Erste klinische Studien zur Prüfung des therapeutischen Werts von Antikoagulantien für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit sind im Gange oder angekündigt.

Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus Grossmann



Studium der Biologie in Tübingen, Promotion 1980 und Habilitation 1987. Seit 1994 APL-Professor und Lehrfähigkeit an der Universität Tübingen. Principal Scientist in der globalen Pflanzenschutzforschung der BASF SE am Agrarzentrum Limburgerhof, Deutschland, 1981–2012.

Persönliche Beobachtungen im Verwandten- und Bekanntenkreis und pharmakologisches Interesse an diesem Forschungsgebiet über 30 Jahre haben den Autor inspiriert, sich mit der Idee für diesen Therapieansatz mit Antikoagulantien gegen die Alzheimer-Krankheit zu beschäftigen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Regina für ihre große Unterstützung über mehr als 40 Jahre an der Seite eines Wissenschaftlers und bei unserer ehrenamtlichen Tätigkeit im Altenheim.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002; 109: 813–36.
- Lee H, Kim EY. Repositioning medication for cardiovascular and cerebrovascular disease to delay the onset and prevent progression of Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res* 2020; 43: 932–60.
- Stimulus package. *Nature Med* 2018; 24: 247.
- Bickel H. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. *Informationsblatt der Deutschen Alzheimer Gesellschaft eV, Selbsthilfe Demenz*, Berlin 2020; 1: 1–10.
- Sierksma A, Escott-Price V, De Stopper B. Translating genetic risk of Alzheimer's disease into mechanistic insight and drug targets. *Science* 2020; 370: 61–6.
- Grossmann K. Anticoagulants for treatment of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2020; 77: 1373–82.
- Grosser T, Weber A-A. Pharmakologie der Hämostase. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (eds). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Aufl. Elsevier, München, 2017; 465–88.
- Klimke K, Paschke L, Schulz M. Orale Antikoagulantien. In: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ed). *Rx Trendbericht: Thema im Fokus*, 2019; 1–5.
- Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr* 1907; 64: 146–8.
- Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature* 2013; 501: 45–51.
- Greenberg SM, Bacskaï BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease – one peptide, two pathways. *Nature Rev Neurol* 2020; 16: 30–42.
- Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 2018; 128: 556–63.
- Nortley R, Korte N, Izquierdo P, Hirunpattarasilp C, Mishra A, Jaunmuktane Z, et al. Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes. *Science* 2019; 365: eaav9518.
- Iannucci J, Renahan W, Grammas P. Thrombin, a mediator of coagulation, inflammation, and neurotoxicity at the neurovascular interface: implications for Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2020; 14: 762.
- Cortes-Canteli M, Krueyer A, Fernandez-Nueda I, Marcos-Diaz A, Ceron C, Richards AT et al. Long-term dabigatran treatment delays Alzheimer's disease pathogenesis in the TgCRND8 mouse model. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1910–23.
- Grossmann K. Direct oral anticoagulants: a new therapy against Alzheimer's disease? *Neural Regen Res* 2021; 16: 1556–7.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–64.
- Fanning L, Lau WCY, Mongkhon P, Man KKC, Bell JS, Ilomäki J, et al. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants vs warfarin in people with atrial fibrillation and dementia. *J Am Med Assoc* 2020; 323: 1058–64.
- Impact of anticoagulation therapy on the cognitive decline and dementia in patients with non-valvular atrial fibrillation (CAF). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03061006*.
- Friborg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 453–60.
- Cheng W, Liu W, Li B, Li D. Relationship of anticoagulant therapy with cognitive impairment among patients with atrial fibrillation. A meta-analysis and systemic review. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 71: 380–7.
- A novel therapeutic target for Alzheimer's disease in men and women 50–85 years of age. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03752294*.

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.

AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze. AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertipen. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze enthält 225 mg Fremanezumab. Ein Fertipen enthält 225 mg Fremanezumab. Fremanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. **Anwendungsgebiete:** AJOVY wird angewendet 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 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. Art und Inhalt des Behältnisses: Fertigspritze: 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. **Fertipen:** Der Fertipen enthält 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 Fertipens. 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:** 06/2020.

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.

Weniger Migräne.
Mehr vom Leben.



Jakobs Geburtstagsfest

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

☒ Ja, ich komme gerne!

JETZT
IN DER
GRÜNEN
BOX
MIT IND

AJOVY[®]
(Fremanezumab)
Injektionslösung s.c.

AJOVY[®] ▼

Der **einzigste** zugelassene Anti-CGRP-mAB
mit **flexibler vierteljährlicher oder
monatlicher Dosierung**¹

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

Premiere in der österreichischen Neurochirurgie: Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT)

J. Herta, M. Tomschik, C. Dorfer, K. Rössler

Kurzfassung: Die Magnetresonanztomographie- (MRT-) gesteuerte laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) ist ein minimal invasives Verfahren, bei dem mittels einer lokal eingebrachten Laserfaser eine räumlich selektive Gewebsablation erzeugt wird. Obwohl ablativ Eingriffe von ZNS-Läsionen bereits seit Jahrzehnten durchgeführt werden, haben erst aktuelle Weiterentwicklungen im Bereich der Bildgebung eine Echtzeit-Überwachung der thermisch eingebrachten Energie ermöglicht. Dadurch wird eine kontrollierte Behandlung von einer Vielzahl an ZNS-Erkrankungen, wie z. B. von Gliomen, Hirnmetastasen, Strahlennekrosen, aber auch bei bestimmten Formen der Epilepsie möglich.

Durch die geringe Invasivität und Morbidität der LITT stellt sie bei Patienten, die keinen of-

fenen chirurgischen Eingriff tolerieren würden, aber auch bei Patienten mit tief und schwer zugänglichen Läsionen, eine erfolgsversprechende Alternative zur offenen Hirnchirurgie dar.

Schlüsselwörter: Laserinduzierte Thermotherapie, Epilepsiechirurgie, Gliomchirurgie, Ablation

Abstract: Magnetic resonance imaging-guided laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). Magnetic resonance imaging-guided laser-induced interstitial thermotherapy (LITT) is a minimally invasive procedure in which a locally introduced laser fiber is used to produce a selective tissue ablation. Although ablative

interventions on CNS lesions have been carried out for decades, only recent developments in the field of imaging have enabled real-time monitoring of the emitted thermal energy. This enables the controlled treatment of a large number of CNS diseases such as gliomas, brain metastases, radiation necrosis, but also certain forms of epilepsy.

Due to the low invasiveness and morbidity of LITT, it represents a promising alternative to open brain surgery in patients who would not tolerate an open surgical intervention but also in patients with deep and difficult to access lesions. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (1): 12–6,**

Keywords: laser-induced interstitial thermotherapy, epilepsy surgery, glioma surgery, ablation

Abkürzungsverzeichnis

MRT:	Magnetresonanztomographie
LITT:	laserinduzierte interstitielle Thermotherapie
Nd:YAG:	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser

■ Einleitung

Bei der Magnetresonanztomographie- (MRT-) gezielten laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT) kann mittels einer lokal in das Gehirn eingebrachten Laserfaser eine selektive Thermoablation einer Läsion oder von Gewebe durchgeführt werden [1].

Die Verwendung von Lasern in der Neurochirurgie ist nicht neu. Bereits 1966 wurde erstmals ein Hirntumor am Menschen mit einem gepulsten Rubinlaser inkomplett thermokoaguliert [2]. Diese erste Beschreibung zeigte die Machbarkeit des Eingriffs neben einer Reihe von Problemen auf: 1) die Schwierigkeit einer gezielten Laserpositionierung, 2) eine explosive Gewebsinteraktion durch die unkontrollierte Freisetzung der Laserenergie und 3) die fehlende Kontrolle und Überwachung der abgegebenen thermischen Energie.

Die heute zur klinischen Anwendung zugelassenen LITT-Systeme Visualase™ (Medtronic) und NeuroBlate™ (Monteris Medical Inc.) meistern all diese Problemstellungen. Die Laserfaser wird

nach präoperativer Bildgebung und Planung navigationsgestützt in das zu ablatierende Gewebe eingebracht. Anschließend wird die Laserenergie kontinuierlich über einen Neodym-dotierten Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd:YAG) mit einer Wellenlänge von 980 nm oder 1064 nm abgegeben. Die Eindringtiefe des Lasers in das Gewebe entspricht 2 bis 10 mm [3]. Das Laserlicht wird dabei vom Gewebe absorbiert und in thermische Energie umgewandelt. Bei Temperaturen zwischen 50 °C und 80 °C kommt es zur Denaturierung von Proteinen und zum Gewebsschaden [4]. Die Größe der Läsion hängt von der zugeführten Temperatur und der Ablationszeit ab. Auf Basis der Arrhenius-Gleichung kann nun eine thermische „Schadenskarte“ im MRT visualisiert werden [4–6].

■ LITT-Technik

Planung

Für die Eingriffsplanung wird eine Computertomographie wie auch eine MRT mit zumindest T1-gewichteten Sequenzen mit und ohne Kontrastmittel benötigt. Dies ermöglicht dem Neurochirurgen die korrekte und sichere Trajektplanung der zu implantierenden Laserfaser. Am AKH Wien werden die MRT-Bilder bereits in Narkose im intraoperativen MRT durchgeführt. Die Bilder werden an eine Navigationssoftware geschickt und der Eintrittspunkt wie auch der Zielpunkt der Lasersonde bestimmt (Abbildung 1A). Dies erfolgt unter besonderer Berücksichtigung der Knochendicke, der Gefäßanatomie wie auch der Sulcusarchitektur, um potentielle Komplikationen zu vermeiden. Der Eintrittswinkel der Sonde sollte hier 30° nicht überschreiten, um eine stabile Implantation des Knochenankers gewährleisten zu können.

Implantation

An der Neurochirurgie am AKH Wien kommt das Visualase™-System von Medtronic zur Anwendung (Abbildung 1C). In

Eingelangt am 05.02.2021, angenommen am 11.02.2021

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Johannes Bernd Herta, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, AKH-Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: johannes.herta@meduniwien.ac.at

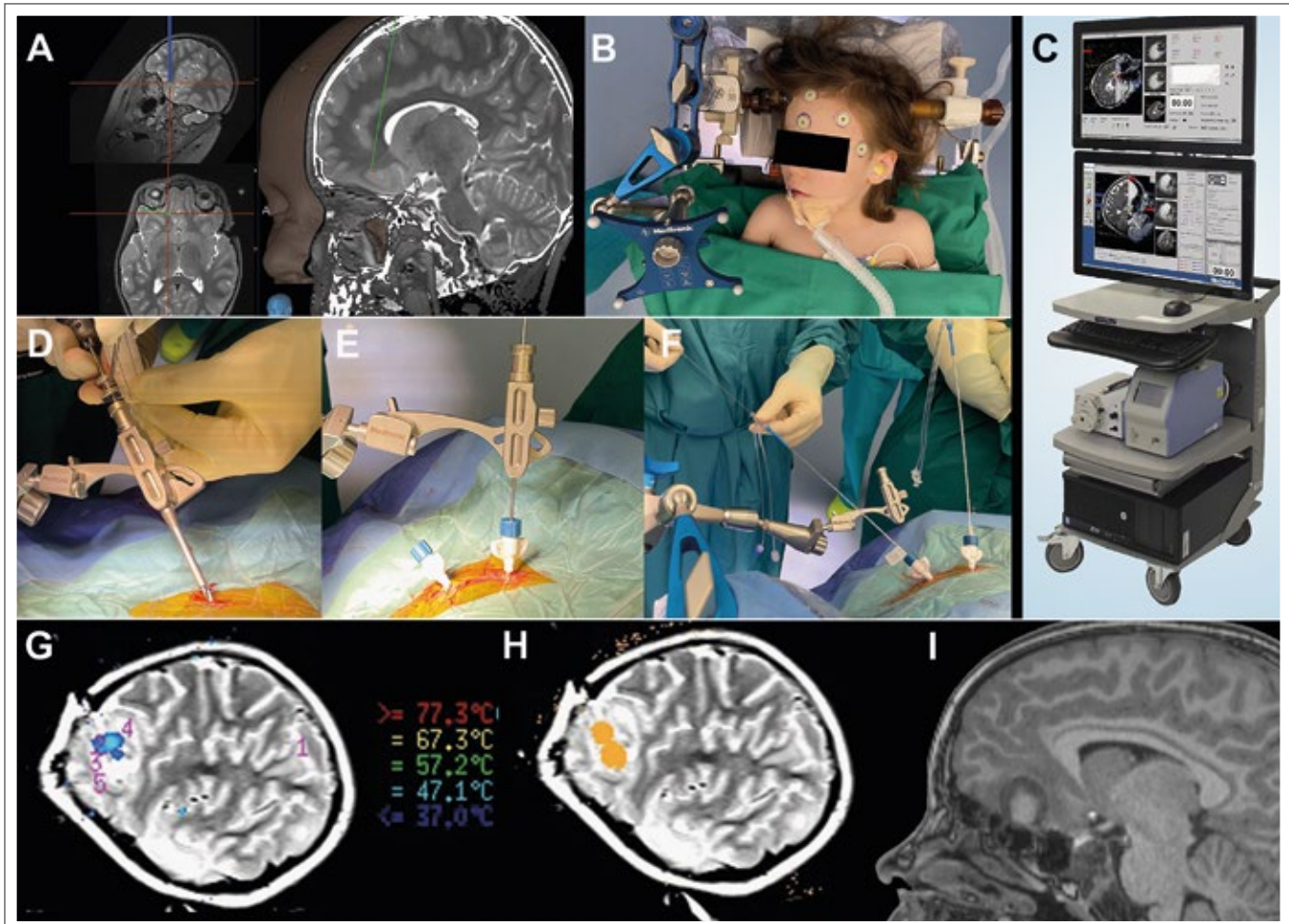


Abbildung 1: Technik und Ablauf der Laser induzierten interstitiellen Thermotherapie (Beschreibung siehe Abschnitt: LITT-Technik)

einem ersten Schritt wird nach dem Referenzieren der MRT-Bilder (Abbildung 1B) mittels Navigationsarm das geplante Trajekt eingestellt. Ist der Eintrittspunkt bestimmt, erfolgt ein kleiner Hautschnitt und das Anlegen eines über den Navigationsarm geführten und 3,2 mm messenden Drillbohrlochs (Abbildung 1D).

Nach monopolarer Koagulation der harten Hirnhaut wird ein Knochenanker (Abbildung 1E) befestigt. Über diesen kann nun der 1,65 mm dünne Laser-Applikator mitsamt Laserfaser (Abbildung 1F) eingeführt und befestigt werden. Sollten mehrere Trajekte geplant worden sein, wiederholt sich dieser Schritt für jedes geplante Trajekt.

Laserablation

Nun erfolgt der Transfer in das intraoperative MRT. Bevor mit der Ablation begonnen werden kann, sollten diagnostische MRT-Bilder zur korrekten Lageüberprüfung der Laserfaser durchgeführt werden. Weiters wird eine T1-gewichtete oder eine FLAIR-Sequenz aufgenommen. Sie dient als anatomisches Referenzbild und Hintergrundbild für die Überlagerung mit den sich alle 6 Sekunden aktualisierenden Echtzeit-Wärmebildern.

Wird die Ablation gestartet, werden die Referenzbilder ständig mit den neu gewonnenen Sequenzen verglichen und dabei Wärmekarten (Abbildung 1G) erzeugt. Mit Hilfe der Arrhe-

nius-Gleichung wird auf Grundlage der Ablationszeit und der Temperatur vom Computer eine „Schadenskarte“ (Abbildung 1H) erstellt und über das Referenzbild projiziert. Ein Zurückziehen der Laserfaser ist zu jeder Zeit möglich. Damit können mehrere Läsionen im Verlauf des geplanten Trajekts gesetzt werden.

Eingriffsende

Ist die erwünschte Ablationsgröße erreicht, wird eine Post-LITT-Subtraktionssequenz durchgeführt, um den Ablationsumfang beurteilen zu können.

Anschließend wird die Lasersonde samt Knochenanker entfernt und die Wunde mit einer Hautnaht verschlossen.

Postoperatives MRT

Die postoperative MRT-Untersuchung weist unmittelbar bis 3 Monate nach dem Eingriff eine charakteristische Verteilung mit einer zentralen Nekrosezone (T1 hyperintens, T2 hypointens) und einer peripheren nekrotisierenden Ödemzone (T1 hypointens, T2 hyperintens) auf (Abbildung 1I) [7, 8]. Um die periphere Ödemzone herum zeigt sich in den unmittelbar postoperativen MRT-Bildern ein dünner Kontrastmittel aufnehmender Randsaum, der das ablatierte Totalvolumen definiert (Abbildung 2F*). Das bestehende periläsionale Ödem zeigt sich im Laufe von zwei bis neun Wochen reversibel [9].

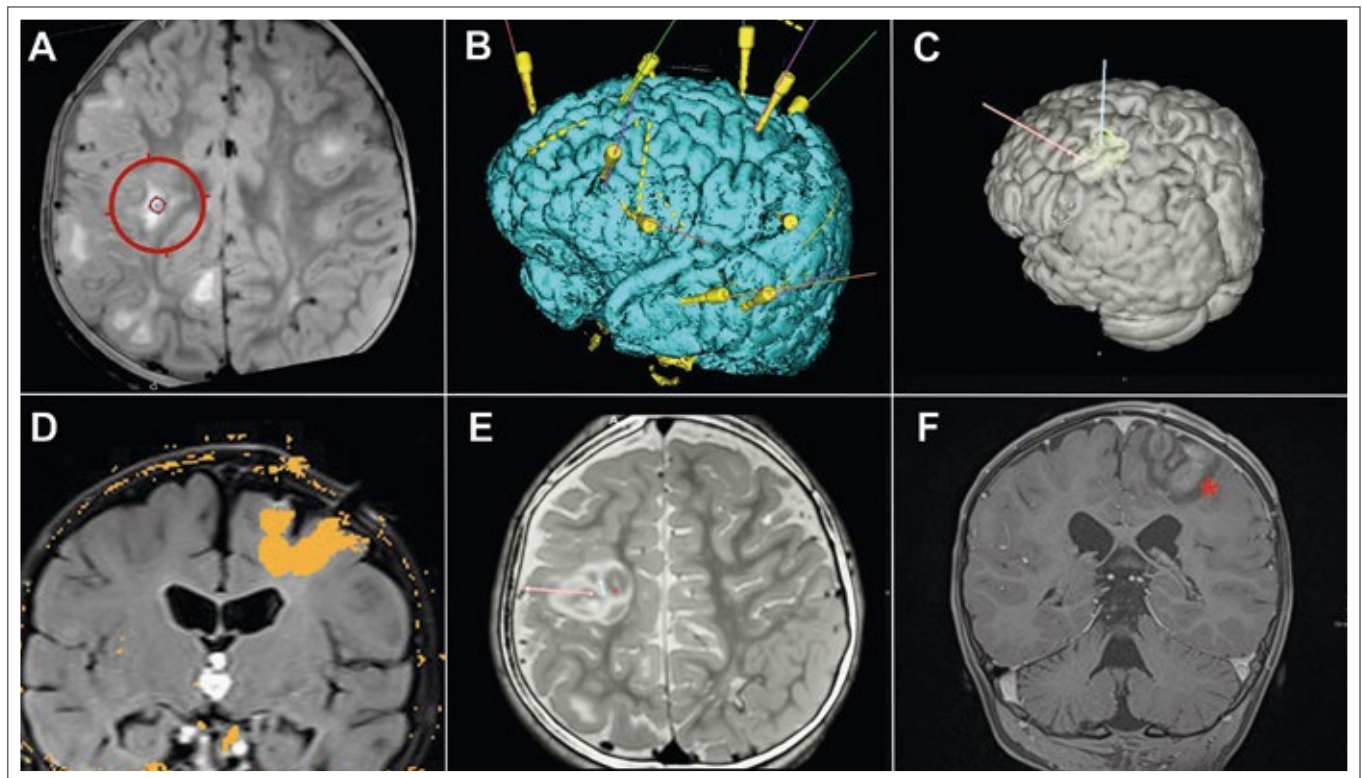


Abbildung 2: Fallbeispiel einer 6 Jahre alten Patientin mit therapierefraktärer Epilepsie auf der Basis einer tuberösen Sklerose. **2A:** In der zerebralen Bildgebung zeigten sich multiple supratentorielle, bihemisphärische kortikale Tubera. Der Anfalls-Onset konnte im Video-EEG-Monitoring lediglich auf die linke Hemisphäre begrenzt werden. **2B:** Im Phase-II-Monitoring mit Tiefenelektroden konnte der Anfallsursprung auf einen links-frontozentral gelegenen Tuber eingegrenzt werden. **2C:** Nach der Planung zweier Trajekte wurde die LITT erfolgreich durchgeführt. **2D:** Die ausreichende Läsionsgröße des frontozentralen Tubers wird intraoperativ mittels „Schadenskarte“ visualisiert. **2E:** In den T2-gewichteten Sequenzen zeigt sich nach dem Eingriff die zentrale Nekrosezone hypointens und die nekrotisierende Ödemzone hyperintens. **2F:** In den T1-gewichteten Sequenzen mit Kontrastmittel zeigt sich ein dünner Randsaum um die Läsion (2F*). Dieser definiert das ablatierte Totalvolumen.

■ Anwendungsgebiete und Erfolgsraten

Die Indikationen der LITT sind vielfältig, doch besteht zur Zeit noch ein Mangel an größeren Studien. Während in kleinen Fallserien die Durchführbarkeit und Sicherheit der Technik gezeigt werden konnte, fehlen zur Zeit noch Daten, die einen Überlebensvorteil der Methode im Vergleich mit herkömmlichen Therapien belegen.

Die häufigste Anwendung der LITT fand bisher bei Patienten mit Glioblastomrezidiv statt. Hier liegt es nahe, kleinere tiefliegende Prozesse zu behandeln, die durch die herkömmliche chirurgische Therapie nur schwer zugänglich und/oder mit einer zu hohen Morbidität vergesellschaftet sind [10]. Die mittlere Überlebenszeit der so behandelten Patienten lag zwischen 5,2 und 20,9 Monaten [11–13].

Nach einer zerebralen Bestrahlung kann es oft Monate bis Jahre nach der Therapie zu einer manchmal auch progredienten Strahlennekrose kommen [14]. Ist die Strahlennekrose refraktär gegenüber einer Behandlung mit Kortikosteroiden, so ist eine chirurgische Sanierung indiziert. Bei tief liegenden und schwer erreichbaren Nekrosen könnte die LITT in Zukunft eine Rolle spielen. Zur Zeit existieren vor allem Fallberichte, welche einen positiven Effekt der LITT zeigen konnten, jedoch die Diagnose der Strahlennekrose rein radiologisch stellten [15, 16]. In einer retrospektiven Kohorte von 20 Patienten mit histologisch verifizierter Strahlennekrose konnte die Wichtigkeit der radikalen, ausgedehnten Ablation gezeigt werden. Hier

fand sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben wie auch eine signifikant längere mittlere Überlebenszeit der Patienten gegenüber der subtotalen Ablation [17].

Eine weitere Indikation ist die Behandlung von wiederkehrenden oder therapieresistenten Hirnmetastasen. In einem Review von Banerjee et al. konnte jedoch für Patienten mit zerebralen Lungen- oder Brustkrebsmetastasen kein Überlebensvorteil zur herkömmlichen Therapie gezeigt werden [13]. Nach LITT kam es zu einer medianen Überlebenszeit zwischen 9 und 19,8 Monaten, während diese nach Ganzhirnbestrahlung oder stereotaktischer Radiochirurgie zwischen 7 und 28,6 Monaten lag.

Die Laserablation wurde bereits häufig in der Epilepsiechirurgie eingesetzt, um einen epileptogenen Fokus zu veröden oder um Diskonnektionen durchzuführen. So zeigte sich z. B. bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie nach LITT in 53 % bis 62 % aller Fälle eine Remission von beeinträchtigenden epileptischen Anfällen [18–21]. Somit stellt durch die geringere Rate an erzielter Anfallsfreiheit die anteromesiale Temporallappenresektion weiterhin den Goldstandard in der Behandlung der Temporallappenepilepsie dar [22]. Durch die geringe Invasivität der LITT ist diese aber eine gute Alternative bei Patienten, welche eine offene Operation scheuen. Ein weiterer Vorteil der LITT könnte in einem besseren neuropsychologischen Outcome liegen. In einer kleinen Serie von 26 Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie (14 dominant) konnte 6 bis 12 Monate nach LITT bei der Mehrzahl der

Patienten eine signifikante Verbesserung von Gedächtnis- und Lernleistung wie auch in der exekutiven Funktion nachgewiesen werden [23]. Weitere Untersuchungen sind hier notwendig, um endgültige Aussagen treffen zu können.

Neben der Temporallappenepilepsie gibt es aber auch weitere Anwendungsgebiete in der Epilepsiechirurgie. Bei therapieresistanter Epilepsie auf Basis der tuberösen Sklerose konnte die gezielte kortikale Tuberablation bei 71,4 % aller Patienten eine bedeutende Reduktion der Anfälle erzielen (Abbildung 2) [24]. Bei Sturzanfällen wurde bei zehn Patienten die LITT verwendet, um eine Kallosotomie durchzuführen. Hier zeigte sich neben einem kurzen medianen Krankenhausaufenthalt von zwei Tagen ein ähnlicher funktioneller Outcome wie bei der offenen Kallosotomie [25].

Komplikationen treten im Vergleich mit der offenen Schädelchirurgie selten auf. In einer Fallserie von 102 mit LITT behandelten Patienten kam es aufgrund eines refraktären postoperativen Ödems zu einem therapieassoziierten Todesfall [26]. Um dies zu vermeiden, wird empfohlen, nur Läsionen unter drei Zentimeter pro Eingriff zu behandeln [27]. Andere Risiken, wie iatrogene Blutungen oder thermische Schädigung von eloquenten Arealen, können durch eine präzise und kompetente Trajektplanung stark reduziert werden. Aufgrund der minimalen Invasivität und Sicherheit des Eingriffs stellt die LITT auch bei geriatrischen Patienten eine sehr komplikationsarme Behandlungsmethode dar [28].

Fallbeispiel (Abbildung 2)

Bei der sechs Jahre jungen Patientin bestand seit dem 15. Lebensmonat eine therapieresistente Epilepsie auf der Basis einer tuberösen Sklerose mit Mutation im *TSC2*-Gen. Die Anfälle äußerten sich mit Fausten und Beugen der rechten Oberextremität, anschließend Augenblinzeln und Tonusverlust des ganzen Körpers. Bei einer Anfallsfrequenz von 5–8 Anfällen pro Tag wurden zahlreiche Antiepileptika wie auch eine ketogene Diät versucht. Darunter kam es bei der schon einzelne Wörter sprechenden Patientin zu einer kompletten Regression der Sprachentwicklung. Weiters wies die Patientin ein selbstverletzendes Verhalten auf. Im neurologischen Status bestand eine distal betonte rechtsseitige Parese der Oberextremität.

In der zerebralen Bildgebung zeigten sich multiple supratentorielle, bihemisphärische kortikale Tubera (Abb. 2A). Im Video-EEG-Monitoring konnte der Anfalls-Onset lediglich auf die linke Hemisphäre begrenzt werden. Im Phase-II-Monitoring mit Tiefenelektroden (Abb. 2B) zeigte sich ein gut lokalisierbarer, links frontozentraler Anfallsursprung. Somit wurde die Indikation zur LITT gestellt.

Über zwei Trajekte (Abb. 2C) konnte eine ausreichende Ablation (Abb. 2D, errechnete intraoperative Läsionsdarstellung) des frontozentralen Tubers erreicht werden (Abb. 2E u. 2F).

Klinisch präsentierte sich die Patientin postoperativ mit einer leichten Zunahme der vorbestehenden Parese. Anfälle traten bis zum Zeitpunkt der Entlassung und unter unveränderter antiepileptischer Therapie keine auf.

Ausblick

Die LITT stellt eine minimal invasive, komplikationsarme Alternative zur offenen Gehirnochirurgie dar. Dies gilt vor allem bei tief liegenden, schwer zugänglichen Läsionen oder nach dem Scheitern von standardmäßig durchgeführten Behandlungsoptionen. Prospektive randomisierte Studien, die einen Überlebensvorteil der LITT gegenüber herkömmlichen Therapiemethoden aufzeigen, sind zur Zeit noch nicht vorhanden. Technologische Weiterentwicklungen der LITT durch z. B. das Einbringen von Nanopartikeln zur Thermosensitivierung von Tumorgewebe könnten diese Technik in Zukunft noch effektiver machen [29]. Durch die von der Gewebsablation ausgelösten und mehrere Tage andauernden Störung der Blut-Hirn- wie auch Blut-Tumor-Schranke könnten neue onkologische Therapieansätze entstehen und das Anwendungsgebiet der LITT erweitern [30, 31].

Relevanz für die Praxis

- Die LITT stellt eine minimal invasive Therapie bei tief gelegenen, chirurgisch schwer erreichbaren Läsionen wie z. B. Tumoren dar.
- Die LITT ermöglicht häufig eine chirurgische Alternative in der Epilepsiechirurgie bei Patienten, die eine offene Operation ablehnen.
- Die LITT zeigt gute Behandlungserfolge bei progredienter therapieresistenter Strahlennekrose.
- Die LITT könnte in Zukunft als Kombinationstherapie in der Onkologie eingesetzt werden, um die ZNS-Gängigkeit von Chemotherapeutika zu ermöglichen.

DDr. Johannes Bernd Herta



Promotion an der Medizinischen Universität Wien 2011, Doktoratsstudium Clinical Neurosciences bis 2018.

Seit 2018 Facharzt für Neurochirurgie, seit 2020 Oberarzt der Univ.-Klinik für Neurochirurgie der Medizinischen Universität Wien.

Interessenkonflikte

Bei keinem der Autoren besteht ein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Norred SE, Johnson JA. Magnetic resonance-guided laser induced thermal therapy for glioblastoma multiforme: a review. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 761312.
2. Rosomoff HL, Carroll F. Reaction of neoplasm and brain to laser. *Arch Neurol* 1966; 14: 143–8.
3. Mensel B, Weigel C, Hosten N. Laser-induced thermotherapy. *Recent Results Cancer Res* 2006; 167: 69–75.
4. Rieke V, Butts Pauly K. MR thermometry. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 376–90.
5. McNichols RJ et al. MR thermometry-based feedback control of laser interstitial thermal therapy at 980 nm. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 48–55.
6. McNichols RJ et al. Technical developments for cerebral thermal treatment: water-cooled diffusing laser fibre tips and temperature-sensitive MRI using intersecting image planes. *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 45–56.
7. Tracz RA et al. Magnetic resonance imaging of interstitial laser photocoagulation in brain. *Lasers Surg Med* 1992; 12: 165–73.
8. Schober R et al. Fine structure of zonal changes in experimental Nd:YAG laser-induced interstitial hyperthermia. *Lasers Surg Med* 1993; 13: 234–41.
9. Kahn T et al. MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of cerebral neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 519–32.

10. Murayi R et al. Laser Interstitial Thermal Therapy in the Treatment of Thalamic Brain Tumors: A Case Series. *Oper Neurosurg* (Hagerstown) 2020; opaa206 [online ahead of print].
11. Schwarzmaier HJ et al. MR-guided laser-induced interstitial thermotherapy of recurrent glioblastoma multiforme: preliminary results in 16 patients. *Eur J Radiol* 2006; 59: 208–15.
12. Carpentier A et al. MR-guided laser-induced thermal therapy (LITT) for recurrent glioblastomas. *Lasers Surg Med* 2012; 44: 361–8.
13. Banerjee C et al. The role of magnetic resonance-guided laser ablation in neuro-oncology. *Br J Neurosurg* 2015; 29: 192–6.
14. Loganadane G et al. Brain radiation necrosis: current management with a focus on non-small cell lung cancer patients. *Front Oncol* 2018; 8: 336.
15. Rahmathulla G et al. Laser interstitial thermal therapy for focal cerebral radiation necrosis: a case report and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012; 90: 192–200.
16. Torres-Reveron J et al. Stereotactic laser induced thermotherapy (LITT): a novel treatment for brain lesions regrowing after radiosurgery. *J Neurooncol* 2013; 113: 495–503.
17. Luther E et al. Radical laser interstitial thermal therapy ablation volumes increase progression-free survival in biopsy-proven radiation necrosis. *World Neurosurg* 2020; 136: e646–e659.
18. Willie JT et al. Real-time magnetic resonance-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 2014; 74: 569–84; discussion 584–5.
19. Waseem H et al. Laser ablation therapy: An alternative treatment for medically resistant mesial temporal lobe epilepsy after age 50. *Epilepsy Behav* 2015; 51: 152–7.
20. Kang JY et al. Laser interstitial thermal therapy for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57: 325–34.
21. Le S et al. Laser interstitial thermal therapy (LITT): Seizure outcomes for refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018; 89: 37–41.
22. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188–98.
23. Bermudez CI et al. Cognitive outcomes following laser interstitial therapy for mesiotemporal epilepsies. *Neurol Clin Pract* 2020; 10: 314–23.
24. Tovar-Spinoza Z, Ziehm R, Zyck S. Single and staged laser interstitial thermal therapy ablation for cortical tubers causing refractory epilepsy in pediatric patients. *Neurosurg Focus* 2018; 45: E9.
25. Roland JL et al. Corpus callosotomy performed with laser interstitial thermal therapy. *J Neurosurg* 2019; doi: 10.3171/2019.9.JNS191769 [online ahead of print].
26. Patel P, Patel NV, Danish SF. Intracranial MR-guided laser-induced thermal therapy: single-center experience with the Visualase thermal therapy system. *J Neurosurg* 2016; 125: 853–60.
27. Pruitt R et al. Complication avoidance in laser interstitial thermal therapy: lessons learned. *J Neurosurg* 2017; 126: 1238–45.
28. Ginalis EE, Danish SF. Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy for brain tumors in geriatric patients. *Neurosurg Focus* 2020; 49: E12.
29. Hirsch LR et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13549–54.
30. Salehi A et al. Therapeutic enhancement of blood-brain and blood-tumor barriers permeability by laser interstitial thermal therapy. *Neurooncol Adv* 2020; 2: vdaa071.
31. Shin DH et al. In-situ vaccination with laser interstitial thermal therapy augments immunotherapy in malignant gliomas. *J Neurooncol* 2021; 151: 85–92.

Buchbesprechung

■ Die Rückkehr zu sich selbst vor der Heimkehr in der Gesellschaft



Von Josef Grünberger

Erschienen 2020 im Facultas-Verlag Wien.

ISBN 978-3-7089-2131-3.

120 Seiten, broschiert, durchgehend farbig. Euro 14,90

Dieses Buch ist dem Motto von Prof. Dr. Josef Grünbergers therapeutischer Tätigkeit gewidmet: „Der Sinn der Therapie ist die Rückkehr zu sich selbst vor der Heimkehr in die Gesellschaft.“ Die Rolle

der Menschlichkeit war und ist im facettenreichen Leben und Arbeiten von Prof. Grünberger stets maßgeblich. Knapp sechs Jahrzehnte hat er in der psychologischen und psychotherapeu-

tischen Betreuung von Insassen v.a. der Justizanstalten Stein und Wien-Mittersteig einen wichtigen Beitrag zu einem humanen Straf- und Maßnahmenvollzug geleistet, erst im Jänner 2020 ist er im Alter von neunzig Jahren aus dem Justizdienst ausgeschieden.

Das Buch gibt Einblick in das Leben sowie das umfassende und unermüdliche Schaffen von Prof. Grünberger, aber auch in seine tiefe Verwurzelung in der jüdischen Gemeinde und seine frühe Tätigkeit für die Bnei Akiva bis hin zur heutigen Ehrenpräsidentschaft der Misrachi Wien.

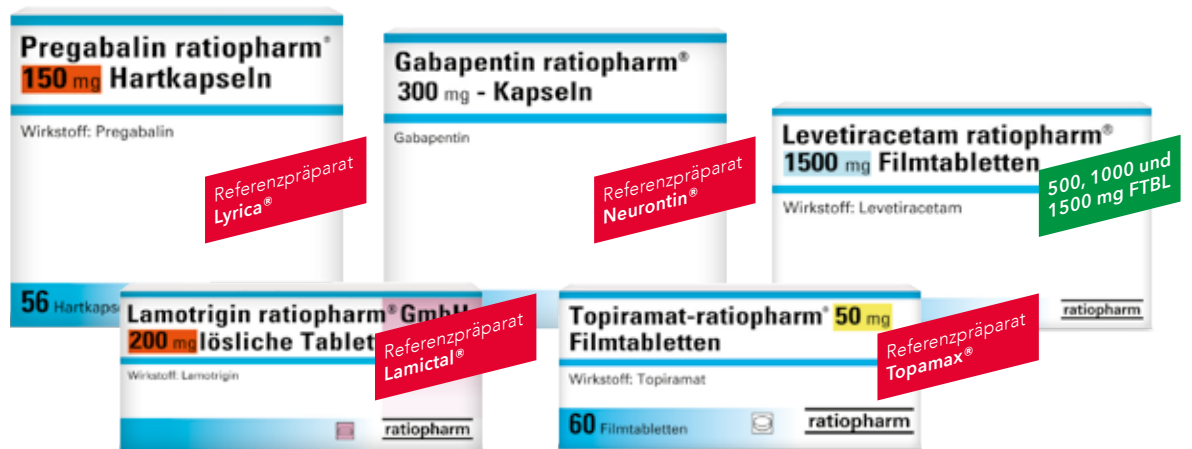
Kurz nach seinem 90. Geburtstag wurde Prof. Grünberger das Goldene Ehrenzeichen für Verdienste um die Republik Österreich verliehen. Dieses Buch dokumentiert die Festreden zur Verleihung im Justizministerium sowie Glückwünsche und Danksagungen von Freunden und Kollegen der Misrachi sowie der Israelitischen Kultusgemeinde Wien.

MEHR
LEBENSQUALITÄT

DURCH EFFEKTIVE
ANFALLSKONTROLLE



Antiepileptika von ratiopharm



ratiopharm

eine Marke von
teva

Differenzialdiagnosen der akuten und akut-transienten psychotischen Störung

E. Windhager¹, K. Glück¹, I. Windhager², Ch. Behr¹

Kurzfassung: *Diagnosekriterien und Epidemiologie:* Nach einer Übersicht über die historische Entwicklung der diagnostischen Kategorien für akute, vorübergehende (transiente) psychotische Störungen (ATPS) und sekundäre, körperlich begründbare Psychosen werden Validität und Stabilität der gegenwärtigen Kriterien und ihre Auswirkungen auf die Epidemiologie und die kommende Entwicklung zum ICD-11 diskutiert. Die differenzialdiagnostischen Überlegungen zur ATPS werden in den folgenden Abschnitten behandelt:

Pharmakologische Ursachen: Für die im Konsiliardienst oft anzutreffenden substanz-induzierten psychotischen Störungen werden die häufigsten Medikamente tabellarisch aufgelistet.

Häufige körperliche Ursachen: Aus dieser Auflistung werden stellvertretend einige typische Ursachen näher erläutert, darunter endokrine Störungen, hirnorganische Veränderungen nach Traumata und neurodegenerative Prozesse wie Demenzen und demyelinisierende Erkrankungen.

Metabolische Ursachen: Als Beispiel für seltene, aber aufgrund ihrer potenziellen Behandelbarkeit wichtige Ursachen für psychotische Symptome werden hereditäre neurometabolische Störungen aufgelistet und die wichtigsten näher erörtert: Harnstoffzyklus-Störungen, Porphyrie, Mb. Wilson, Mb. Niemann-Pick Typ C. Klinische Leitsymptome, spezielle Untersuchungen und Behandlung werden diskutiert.

Inflammatorische Prozesse: Bei entzündlichen Erkrankungen wird der Schwerpunkt auf die seit einigen Jahren zunehmend an Be-

deutung gewinnenden Autoimmun-Enzephalopathien gelegt. Dies ist von Bedeutung, da bis zu 80 % dieser Patienten primär an einer Psychiatrie vorgestellt werden. Weil mitunter sowohl MRI-Untersuchung als auch Lumbalpunktion ohne Befund bleiben können und derzeit nur eine begrenzte Anzahl von Antikörpern labormäßig nachweisbar ist, sind in diesen Fällen eine detaillierte Anamnese und genaue klinische Beobachtung von besonderer Bedeutung.

Abschließend werden anhand der aktuellen Literatur die diagnostische Vorgangsweise bei der Abklärung dieser Krankheitsbilder dargestellt und Empfehlungen für die Behandlung vorgeschlagen.

Schlüsselwörter: akute und transiente psychotische Störungen, körperlich begründbare Psychosen, autoimmune Enzephalopathie

Abstract: *Differential diagnostics of acute and acute transient psychotic disorders.* *Diagnostic criteria and epidemiology:* After an overview of the historical development of the diagnostic categories for acute (transient) psychotic disorders (ATPS), validity and stability of the current diagnostic criteria and their effects on epidemiology and upcoming development of ICD 11 are discussed. Differential diagnostic considerations for ATPS are dealt with in the following sections:

Pharmacological causes: For the substance-induced psychotic disorders that are frequently encountered in medical consultations, the most common medications are listed in a table.

Common physical causes: From this list, some typical causes are explained in more detail, including endocrine disorders, organic brain changes after trauma and in neurodegenerative processes such as dementias and demyelinating processes.

Metabolic causes: Hereditary neurometabolic disorders are listed and the most important ones are discussed as an example of rare but important causes of psychotic symptoms due to their potential treatability: urea cycle disorders, porphyria, Mb. Wilson, Mb. Niemann-Pick type C. Clinical key symptoms, special examinations and treatment are discussed.

Inflammatory processes: In inflammatory diseases, the focus is on autoimmune encephalopathies, which have become increasingly important in recent years, in particular because up to 80% of these patients are primarily admitted to a psychiatric facility. Because only a limited number of antibodies are currently known and MRI and CSF examinations can sometimes remain without findings a detailed medical history and exact clinical observation are of particular importance in these cases.

Finally, diagnostic work up and procedures for clarifying these sometimes unclear clinical conditions are discussed, followed by recommendations for CSF examination and treatment. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (1): 18–29.**

Keywords: acute and transient psychotic disorder, psychotic disorder due to medical conditions, autoimmune encephalopathy

■ Einleitung

Sucht man auf der Homepage der AWMF [1] unter dem Stichwort „akute Psychose“ nach Leitlinien, erhält man von insgesamt 68 Treffern jene mit > 25 % Genauigkeit in dieser Reihenfolge: Schizophrenie (DGPPN), Folgen psychischer Traumatisierung (DeGPT), Bewusstseinsstörungen jenseits der Neugeborenenperiode (DGNP), Leukodystrophien (DGN) und Alkoholdelir (DGN).

Dieses bunte Potpourri lässt erahnen, wie vielfältig und fächerübergreifend die Differenzialdiagnosen der akuten psychotischen Störungen sind – eine Tatsache, die seit Jahrzehnten durch zahlreiche Studien belegt ist. So fanden sich z. B. schon 1987 bei einer konsekutiven Analyse von 268 Patienten mit

einer ersten psychotischen Episode („first episode psychosis“ = FEP) bei 6 % Psychose-assoziierte hirnorganische Erkrankungen [2].

Historische Entwicklung der Definitionen akuter psychotischer Störungen

Schon zu Beginn des vorigen Jahrhunderts wurden diagnostische Konzepte für akut beginnende psychotische Störungen definiert, die sich von typischen schizophrenen Störungen klinisch und im Verlauf unterschieden.

Über diverse Entwicklungen bis hin zum Begriff der „sekundären Schizophrenien“ Ende der 1990er-Jahre [3] haben sich nun die Begriffe der psychotischen Störung aufgrund einer medizinischen Ursache (DSM-IV) beziehungsweise der organisch bedingten psychotischen, wahnhaften oder schizophreniformen Störung (ICD-10) zur Beschreibung von psychiatrischen Syndromen bei körperlichen Erkrankungen etabliert. Diese Entwicklung hin zu aktuellen diagnostischen Kodierungen zeigt die Tabelle 1.

Im ICD-10 wurde 1991 die neue diagnostische Kategorie vorübergehende akute psychotische Störung F23.x (acute transient

Eingelangt am 15.05.2020, angenommen nach Überarbeitung am 15.09.2020
Aus der ¹Abteilung für Psychiatrie und medizinische Psychotherapie, klinische Psychologie und Psychotherapie, Klinikum Wels-Grieskirchen, und ²Abteilung für Innere Medizin, Klinikum Rohrbach

Korrespondenzadresse: Dr. Elmar Windhager, Am Fünfundzwanziger Turm 9, A-4020 Linz, E-mail: elmar.windhager.md@gmail.com

Tabelle 1: Entwicklung diagnostischer Konzepte für akute und organische Psychosen (modifiziert und erweitert nach Marneros & Pillmann 2004 [4])

Buffée délirante (Magnan 1885, Ey 1954)
 Akuter exogener Reaktionstyp (K. Bonhoeffer; 1912)
 Hirnlokales organisches Psychosyndrom (E. Bleuler; 1916)
 ICD-9: funktionale vs. organische Psychose (syndromal; 1978)
 DSM-III: organische Psychose / Halluzinose / Wahn (ätiologisch; 1987)
 ICD-10: vorübergehende akute psychotische Störung (F23.x); organisch bedingte Störung (F06.0-2) – zeitlicher Zusammenhang (1991)
 DSM-IV: Psychose aufgrund medizinischer Faktoren (293.xx) (1994)
 Secondary Schizophrenias (S. Hirsch, D. Weinberger; 1995)
 DSM-5: kurze psychotische Störung (298.8); Substanz-/Medikationsinduzierte psychotische Störung (292.x); Psychose aufgrund anderer medizinischer Konditionen (293.8) (2013)
 ICD-11: akute und transiente psychotische Störung (ATPS), erste (6A23.0) / multiple Episode (6A23.1); sekundär aufgrund eines medizinischen Faktors (6E61.x) oder substanzinduziert (6C4x6)

psychotic disorder, ATPD) eingeführt, um verschiedene klinische Konzepte, wie z. B. das französische „bouffée délirante“, Kleist und Leonhards zyklische bzw. „Angst-Glücks“-Psychose oder die skandinavischen reaktiven und schizophreniformen Psychosen, zu kodieren [5]. Entsprechend der diagnostischen Heterogenität dieser Störungen und zu geringer Langzeit-Studien ist die Validität dieser Kategorie jedoch als unsicher kritisiert worden.

Aktuelle diagnostische Kategorien

In der fünften Version des „Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen“ (DSM-5) der American Psychiatric Association (APA) werden 3 Kategorien genannt, mit denen akute psychotische Syndrome klassifiziert werden können: Es sind dies die „Brief Psychotic Disorder“ (298.8; F 23.x) bzw. psychotische Störungen induziert durch Substanzen, Medikamente (291(2).9, F 1x.5) oder andere medizinische Konditionen (293.8; F 06.2, F 09) [6].

Analog werden ab 2022 in der elften Version der internationalen Klassifikation der Erkrankungen (ICD-11) der Weltgesundheits-Organisation (WHO) alle Formen akuter Psychosen in einer Diagnose zusammen erfasst (ATPS) und nach möglichen kausalen Ursachen von substanzinduzierten oder körperlich bedingten Psychosen unterschieden [7]. Dies spiegelt nach Ansicht der Autoren auch am besten die aktuelle klinische Situation mit einer Vielzahl an möglichen Risikofaktoren und Krankheitsursachen wider, die letztlich nicht immer eindeutig bestätigt oder mit Sicherheit ausgeschlossen werden können.

■ Epidemiologie

Die Angaben zur Häufigkeit akuter psychotischer Störungen variieren je nach Breite der diagnostischen Definition. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Lebenszeit-Prävalenzrate für psychotische Störungen bei etwa 3 %, davon 0,21 % für organisch bedingte Psychosen [8].

Die Inzidenz für alle psychotischen Störungen (UK 1950–2009) liegt bei 31,7 / 100.000 Patienten / Jahr [9] und nimmt mit dem

Alter ab, stärker bei Männern als bei Frauen, die allerdings zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr einen mäßigen zweiten Anstieg der Inzidenz zeigen. Für akute Psychosen findet sich in einer schottischen Registerstudie mit fast 3000 Patienten eine Inzidenz von 4,1 / 100.000 / Jahr [10].

In einer dänischen Registerstudie (1995–2008) an mehr als 5400 Patienten lag die Inzidenz für ATPS bei 6,1 / 100.000 Einwohner [11] – polymorph häufiger bei jungen Frauen, schizophreniform häufiger bei jungen Männern. Das unterscheidet sich deutlich von der Inzidenz der klassischen Schizophrenie, die in der Altersgruppe der 20–29-Jährigen bei Männern fast doppelt so hoch ist [12].

Eine Metaanalyse zu ATPS bestätigt diese Ergebnisse, zeigt eine höhere Inzidenzrate bei jungen Frauen ohne prämorbid Defizite oder familiäre Prädisposition, dafür in Zusammenhang mit Umweltfaktoren, besonders in Entwicklungsländern oder nach Migration. Die an sich gute Prognose wird durch die hohe Transitionsrate in andere F-Diagnosen aber relativiert [13].

■ Stabilität der Diagnose, Verlauf und Mortalität

Das Konzept der ATPS und die damit verbundene diagnostische Heterogenität (siehe Tabelle 1) und die folglich zu geringen Langzeit-Studien sind sowohl hinsichtlich der Validität als auch der Stabilität als unsicher kritisiert worden [14]. Mehr als die Hälfte aller Patienten der dänischen Registerstudie wechselte im Beobachtungszeitraum von bis zu 9,3 Jahren in eine andere oder diagnostisch verwandte Psychose-Kategorie, nur 39 % verblieben bei der ursprünglichen Diagnose [15]. In der schottischen Studie fand sich dagegen eine Stabilität der Diagnose von 53,9 % über einen Zeitraum von 4 Jahren, bei 12,6 % musste eine schizophrene Störung diagnostiziert werden. Grob geschätzt wechselt mindestens einer von 8 nach einer ersten ATPS innerhalb von 3–5 Jahren in eine manifeste Schizophrenie [10].

Und die anderen? Das zeigt die großen Probleme bei der diagnostischen Zuordnung dieser Patienten. Obwohl also fast 30 % der Patienten mit ATPS im Verlauf der Erkrankung persistierende Alterationen entwickeln, sind es in der Regel leichtere Formen. In dieser Beziehung unterscheiden sich ATPS-Patienten (und solche mit bipolaren oder schizoaffektiven Psychosen) signifikant von der Gruppe mit positiver Schizophrenie, bei der schwere persistierende Alterationen häufiger sind. Deutlich gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht ist aber die Gesamtmortalität mit 35,3 / 1000 Patienten / Jahr, wofür vor allem Suizide mit einer standardisierten Mortalitätsrate von 30,9 verantwortlich sind [16].

■ Ursachen akuter psychotischer Störungen

Bei einer Vielzahl von Erkrankungen kann es durch unmittelbare oder mittelbare Beeinträchtigung der Funktionen des Zentralnervensystems zum Auftreten von psychotischen Symptomen kommen. Eine (nicht vollständige) Übersicht ist in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Auswahl von medizinischen Ursachen für akute psychotische Störungen (mod. nach [17, 18])

Multimorbid: delirante Syndrome, postoperativ, internistisch etc.
Infektiös: Sepsis, Lues, HIV, Enzephalitis (bakteriell, neurotrope Viren)
Metabolisch: Elektrolytentgleisung, Hypo- / Hyperglykämie, Porphyrrie
Ernährungsbedingt: Vitaminmangel (B1, 3, 12), Malabsorption, Anorexie
Endokrin: M. Cushing, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen
Neurologisch: Demenz, Enzephalitis, Epilepsie, Parkinson
Onkologisch: Teratom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Carcinoid, hirneigene TU
Immunologisch: MS (Enc. diss.), Interferon-Therapie, sLE, AIE
Genetisch: neurometabolische & -degenerative Erkrankungen, Mitochondriopathien, Mb. Huntington
Pharmakogen: UAW (Kortison, Chemo-Therapie, anticholinerg), Interaktionen
Substanzbedingt: Intoxikation, akute Entzugssyndrome, Halluzinogene
Situationsbedingt: Schlafentzug, Hypoxie, „ICU-Psychose“

Substanzinduzierte psychotische Störungen

Eine Vielzahl von Medikamenten, Toxinen und psychotropen Substanzen können oft, aber nicht zwingend, dosisabhängig psychotische Symptome hervorrufen. Psychiater sind vor allem im Konsiliar-Dienst damit konfrontiert. Auf die einzelnen Stoffgruppen einzugehen, würde den Rahmen dieses Manuskripts sprengen, eine (nicht vollständige) Auflistung der am häufigsten mit psychotischen Symptomen assoziierten Stoffe findet sich in Tabelle 3.

Psychotische Symptomatik in Zusammenhang mit Ernährungsstörungen

Vitamin-B-Mangelzustände sind in entwickelten Staaten selten, bei psychiatrischen Störungen (Alkohol, Wahn, Anorexie) und anderen konsumierenden Erkrankungen aber möglich. Da sie durch Laboruntersuchungen leicht festzustellen und durch Substitution gut und preiswert behandelbar sind, sollten sie unbedingt in differenzialdiagnostische Überlegungen miteinbezogen werden.

B1 (Thiamin): Konfabulation, Wernike-Korsakoff-Psychose
Test: Alkoholanamnese, höheres Alter, BB, Folsäure, B1

B3 (Niacin): Wahn, Halluzinationen, „4D“: Dermatitis, Demenz, Diarrhoe, Death

Test: Essstörungsscreening, Alkoholanamnese, Vit.-B-Komplex

B12 (Cyanocobalamin): paranoide Psychose, Ataxie, Glossitis, EPMS, abdominelle Beschwerden

Test: BB, Vit. B-12, Folsäure, Helicobacter, Intrinsic-Faktor-AK [17]

Psychotische Symptomatik bei endokrinen Störungen

Psychotische Symptome können bei zahlreichen endokrinen Störungen auftreten, im klinischen Alltag am häufigsten iatrogen bei hochdosierter Kortison-Therapie. Aber auch andere und seltene endokrine Störungen zeigen neben den meist häufiger auftretenden affektiven Störungen eine komorbide oder isolierte psychotische Symptomatik (siehe Tabelle 4).

Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmunthyreoiditis (SREAT)

SREAT (älteres Synonym: Hashimoto-Enzephalitis) ist eine seltene Enzephalopathie, die mit einer autoimmunen endokrinen Störung assoziiert auftritt. Die Inzidenz wird mit ca. 2/100.000 angegeben, in der Literatur sind > 300 Fälle beschrieben; Frauen erkranken 5 × häufiger, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 45–55 Jahren. Der Verlauf ist meist fluktuierend, 10–30 % der Betroffenen weisen zusätzliche Autoimmunkrankheiten, wie sSLE, Diabetes oder Sjögren-Syndrom auf.

Eine Auswertung von 251 Fällen aus der Literatur ergab folgende klinische Präsentation: epileptische Anfälle 47 %, Konfusion 46 %, Sprachstörungen 37 %, Gedächtnisstörungen 43 %, progressive Gedächtnisstörung 11 %, Gangstörungen 27 %, Verfolgungswahn 25 %, isolierte psychiatrische Störungen 10 %. Auto-Antikörper (AK) gegen Schilddrüsen-Antigene (SD-AG) finden sich im Serum bei allen Fällen: 34 % anti-Thyroid-Peroxidase (TPO), 7 % anti-Thyroglobulin (TG), 69 % beides, und im Liquor bei 53 Fällen: 19 % anti-TPO, 4 % anti-TG, 53 % beides. Das EEG zeigte bei 82 % Auffälligkeiten: diffuse Verlangsamung (70%), epileptische Aktivität (14 %) [20].

Tabelle 3: Auswahl von Substanzen, die Psychosen auslösen können (mod. nach [19, 20])

Medikamentengruppe	Beispiele
ZNS-wirksame Medikamente	L-Dopa und andere dopaminerge Medikamente, Anticholinergika, Triptane
Kardiovaskuläre Medikamente	Digoxin, Clonidin, Methyldopa, Betablocker, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Blocker, Ca-Kanal-Blocker, Diuretika, Statine
Gastroenterologische Medikamente	Metoclopramid, H2-Blocker, Pantoprazol
Hormonpräparate	L-Thyroxin, orale Kontrazeptiva, Steroide
Analgetika	Nichtsteroidale Antiphlogistika, Opioide
Antinfektiva	Sulfonamide, Chinolone, Clarithromycin, Amoxicillin, Metronidazol, Chloroquin, Isoniazid, Aciclovir
Immunsuppressiva und Immunmodulatoren	Kortikosteroide, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Cyclosporin, 5-Fluorouracil, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid
Psychotrope Substanzen	Stimulantien (Kokain, MDMA, Cathinone), Halluzinogene (LSD, 25-I-NBOME)
Andere Stoffe	Organophosphate, Schwermetalle

Tabelle 4: Endokrine Störungen und psychotische Symptomatik (mod. nach [17])

Erkrankung	Klinik	Tests	Bemerkungen
Cushing-Disease exogen / endogen	Blutungen, Glukoseintoleranz Hyperlipidämie, Hypertonie	CCT MRI-Cerebrum	
ACTH / Steroid-Produzierende TU	Mondgesicht, Stammfettsucht manische, paranoide Symptome	Thorax-Röntgen	
Diabetes mell. I / II	Sehstörungen, Müdigkeit Hyper- / Hypoglykämie ev. mit psychotischen Symptomen	HbA1C BB, Labor	Ausschluss Delirium
Parathyreoidismus	abdom. Beschwerden, Osteoporose, Nierensteine Konfusion, Depression affektive Psychose	Ca im Serum Parathormon	1,5 % bei > 65 a 3,4 % bei postmenopausalen Frauen
Myxödem	Halluzinationen, Paranoia kognitive Defizite, Lethargie, Capgras- Syndrom	TSH, T3, T4 anti-TPO-AK anti-TG-AK	Psychose bei 5–15 % der Betrof- fenen!

Diagnosekriterien sind: Enzephalopathie mit den oben genannten Symptomen, (subklinische) SD-Dysfunktion, normales MRT, erhöhte SD-AK im Serum, Fehlen von antineuronalen AK im Liquor und Serum [21]. Unter einer Therapie mit Steroiden (n = 193) bzw. immunsuppressiven Medikamenten (n = 10) zeigten nach 12 Monaten 91 % der Betroffenen eine partielle oder vollständige Symptombesserung [22].

Psychose und demyelinisierende Erkrankungen

Psychotische Symptome sind im Verlauf von demyelinisierenden Prozessen nicht selten, zumindest zeitlich begrenzt, zu beobachten. Für einige Erkrankungen gibt es Evidenz und damit Konsequenzen für Diagnose und Behandlung.

Enzephalomyelitis disseminata (Multiple Sklerose, MS)

Auswertungen von Gesundheitsdaten in Kanada und Schweden haben ein erhöhtes Risiko für schizophrene Störungen bei Patienten mit MS ergeben, die Ergebnisse sind aber in sich teilweise widersprüchlich und statistisch nicht signifikant [23]. Es gibt also keine sichere Korrelation mit psychotischen Störungen, aber möglicherweise ein erhöhtes Risiko bei fronto-temporalen Läsionen im MRI. In einer Analyse von 91 publizierten Fällen mit psychotischen Symptomen und MS (mittleres Alter 34,4 Jahre, mehr Frauen als Männer) fanden sich psychotische Störungen oder affektive Störungen mit psychotischen Symptomen ohne eine Vorgeschichte für MS oder psychische Erkrankungen. In der Mehrzahl der Fälle erhielten die Patienten eine Therapie mit Antipsychotika (AP) mit wechselndem Erfolg, 26 Patienten erhielten in der akuten Phase Kortikosteroide mit gutem Ansprechen [24]. Andere Autoren fordern daher eine umfassende neurologische Durchuntersuchung bei jeder ersten Episode einer Psychose (FEP). Speziell bei atypischen Fällen, fehlender familiärer Vorgeschichte oder schlechtem Ansprechen auf eine AP-Standardtherapie sollte gezielt eine MS ausgeschlossen werden (MRI, LP) [25].

Metachromatische Leukodystrophie (MLD) (ARA-Gen, 1:40.000)

MLD ist eine seltene (1:40.000), autosomal rezessive, mit inkompletter Penetranz vererbte demyelinisierende Erkrankung durch einen Arylsulphatase-A-Mangel (ARA-Gen). Eine Analyse von 129 definitiven Fällen ergab einen typischen Beginn

zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr, mehr als die Hälfte aller Fälle zeigten initial eine psychotische Symptomatik (Halluzinationen, Wahn), was dazu führte, dass in 35 % aller Fälle zuerst die Diagnose einer schizophrenen Störung gestellt wurde [26, 27]. Die beiden adulten Formen der „late onset“-MLD unterscheiden sich je nach Genotyp phänotypisch: Die homozygote Form beginnt primär mit motorischen Defiziten, die psychotischen Symptome folgen später, der heterozygote Genotyp weist primär eine psychotische Symptomatik auf, auf die eine demenzielle Entwicklung und Paraparese mit zerebellären Symptomen folgen [28].

X-linked Adrenoleukodystrophie X-ALD

Eine ebenfalls seltene (1:17.000) Mutation des ABCD1-Gens am X-Chromosom (q28) führt über eine peroxisomale Störung des Metabolismus extra-langer Fettsäuren (Very Long Chain Fatty Acids, VLCFA) zu einer progressiven peripheren und zentralen Demyelinisierung. Typischerweise treten psychotische Symptome Jahre vor den motorischen Störungen (meist eine progrediente spastische Paraplegie) auf [29].

Psychose und neurometabolische Erkrankungen (NMD, IEMs)

Neurometabolische Erkrankungen, in der Literatur auch „neurometabolic disorders“ (NMD) oder „Inborn Errors of Metabolism“ (IEMs) genannt, stellen eine große Gruppe von seltenen, hereditären Stoffwechselerkrankungen dar. Die Gesamtprävalenz beträgt 40 Fälle auf 100.000 Lebendgeburten und zeigt eine steigende Tendenz.

Es handelt sich zumeist um Enzymdefekte, die zu einer Akkumulation der Substrate oder Zwischenprodukte und dem Fehlen der Endprodukte führen. Diese Störungen sind sehr häufig mit neuropsychiatrischen Symptomen und Syndromen assoziiert. Obwohl die genetischen Defizite von Geburt an bestehen und daher nahezu 80 % der Diagnosen schon im frühen Kindesalter gestellt werden, findet sich bei mehr als 20 % der Betroffenen ein später Beginn („late onset“) der Symptomatik im Erwachsenenalter. Wie bei den demyelinisierenden Störungen können auch hier die psychiatrischen Symptome den körperlichen und neurologischen Störungen jahrelang und isoliert vorausgehen [30].

Tabelle 5: Neurometabolische Störungen, bei denen psychotische Symptome auftreten können: typische körperliche und zusätzliche psychiatrische Symptomatik, Biomarker, Therapie, Hinweise (mod. und erweitert nach [17, 31])

Erkrankung	Symptome		Biomarker	Therapie
	Somatisch	psychiatrisch		
Homocysteinämie (CbS)	Thromboembolien Skoliosis Marfan-like Habitus zerebelläre Symptome	intellekt. Beeintr. affektive Störungen Zwangsstörung	Methioninämie	
Homocysteinämie (MTHFR)	Apnoe* epilept. Anfälle* Mikrocephalie Ataxie	intellekt. Beeintr. opt. Halluzinationen	Homocysteinämie Methioninämie	Vit. B12 Diät** Pyroxin
Harnstoffzyklusdefekte (UCDs)	abdom. Schmerz Konfusion Übelkeit/Erbrechen	affektive Störungen intensive Halluzinationen	Hyperammonämie	Diät**
Porphyrie (POR)	dunkler/roter Harn abdom. Schmerz Konstipation Übelkeit/Erbrechen hepatische Störungen Störung d. Erythropoese	Denkstörungen Wahn Halluzinationen affektive Störungen Katatonie Konfusion	PBG im Harn ALA im Serum	i.v.-Hämin Carbohydrate
Mb. Wilson (WD)	Tremor Dystonie Dysarthrie Kayser-Fleischer-Ring	affektive Störungen Persönlichkeitsänderung typ. Halluzinationen kognitive Störungen	Ceruloplasmin	Kupferchelation
Mb. Niemann-Pick, Typ C (NP-C)	SNP+ Taubheit* neonat. Gelbsucht* Dystonie, Ataxie Dysarthrie, Dysphagie Splenomegalie	Autismus-Symptomatik optische Halluzinationen Frontalhirnsyndrom	Hautbiopsie Fibroblasten-Kultur Filipin-Färbung NPC-1/2-Gentest	Myglustat
Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)	Xanthome chron. Diarrhoe spast. Paralyse Epilepsie*, Ataxie juvener Katarakt* Polyneuropathie	ADHD-Symptomatik intellekt. Defizite kognitiver Abbau affektive Störung	MRI hohes Cholestanol CYP27A1-Gentest	Chenodesoxycholsäure Statine
Mb. Tay-Sachs (late onset)	Dystonie, spinozerebelläre Symptomatik	Psychose bei 30–50 %	Hexosaminidase im Serum	

Legende: * Frühsymptome (postpartal, Kindesalter); ** eiweißarme/freie Diät; + SNP: supranuclear gaze palsy = supranukleäre Blickparese

Einen Überblick über neurometabolische Störungen, in deren Verlauf es typischerweise zum Auftreten von psychotischen Symptomen oder Syndromen kommt, bietet Tabelle 5.

Psychotische Symptome bei Störungen des Harnstoff-Zyklus, „Urea Cycle Disorder“ (UCD)

Störungen des Harnstoff-Zyklus umfassen 6 Enzyme zur Stickstoff-Ausscheidung, alle können betroffen sein. Die Prävalenz dieser Störungen liegt bei etwa 1:8000. Schwere Enzymdefekte zeigen eine rasch auftretende Symptomatik und führen frühzeitig zum Tod durch Hyperammonämie.

Für den Psychiater interessant sind die partiellen Enzymdefizite, die zu „late onset“-Fällen mit spätem Beginn führen, die sich mit Verhaltensstörungen, psychotischen Symptomen, Halluzinationen, in der Anamnese mitunter Phasen von atypischer Anorexie, Depression und Psychosen mit Konfusion präsentieren. Klinisch sollte man vor allem bei gleichzeitigem Auftreten von akuter Psychose und Erbrechen an eine UCD denken. Die Therapie besteht aus symptomatischen Maßnahmen und einer proteinarmen Diät, in Notfällen kann eine Am-

moniak-Bindung mit Natriumbenzoat (E 211) versucht oder eine Dialyse eingesetzt werden [30].

Psychotische Symptome bei akuter Porphyrie (POR)

Die Porphyrien sind eine Gruppe von Störungen der Hämoglobin-Synthese; die insgesamt 8 Mutationen mit Enzymdefizienzen im Hämoglobin-Metabolismus führen zu Akkumulation von Porphyrin oder Vorstufen wie Amino-Lävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) in Leber, Knochenmark, Haut und ZNS. Der Erbgang ist meist autosomal dominant, selten rezessiv oder X-chromosomal und kann auch komplexe Formen mit Überspringen von Generationen aufweisen. Die Prävalenz variiert je nach Gendefekt von 1:10.000 bis 100.000 und kann hohe regionale Schwankungen aufweisen (Südafrika, Finnland). Je nach Enzymdefekt gibt es verschiedene Formen (hepatisch, kutan, akut/chronisch), die unterschiedliche klinische Bilder zeigen: massive abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, dermatologische Symptomatik mit Phototoxizität und neurologische Symptome. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von ALA im Serum oder PBG im Urin, an Spezialzentren durch den Nachweis von Vorstufen der Hämoglobinsynthese mittels HPLC.

Für die Psychiatrie interessant sind die 4 Typen der akuten Porphyrie, die in 24–70 % der Fälle psychiatrische Symptome wie Wahnsymptome (40 %), Halluzinationen, Denkstörungen und Depression aufweisen und die unter Umständen die körperlichen Beschwerden überlagern können.

Es handelt sich dabei um die akute intermittierende Porphyrie (AIP), Porphyria Variegata (VP), Aminolaevulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie (ALAD) und hereditäre Koproporphyrin (HCP). Diese Formen betreffen das Nervensystem, führen zu episodischen Krisen von Stunden bis Tagen, die als akute Attacken bezeichnet werden und durch Alkohol, Nikotin und Medikamente (darunter zahlreiche Psychopharmaka und Antikonvulsiva) getriggert werden können. Die Hauptsymptome einer akuten Attacke sind massive abdominelle Schmerzen, oft begleitet von Erbrechen, Hypertonie und Tachykardie. Schwere Episoden führen zu typischen zentralnervösen Symptomen: von (Moto-) Neuropathie bis hin zu Paralyse, epileptischen Anfällen oder Bewusstseinsstörungen. Häufig finden sich kurzfristige psychiatrische Symptome wie Angst, Konfusion, Halluzinationen und selten auch typisch ausgeprägte Psychosen, die nach Abklingen der Episode remittieren.

Der Zusammenhang zwischen AIP und Psychosen zeigte sich auch bei einem konsekutiven PGB-Deaminase-Defizit-Screening an stationären psychiatrischen Patienten (N = 3867): Die Prävalenz für AIP lag mit 0,21 % fast 20 x höher als in der Allgemeinbevölkerung [31]. Die Therapie der akuten Porphyrie besteht in der Gabe von hochdosierter Glukose, Hämin, Hämin-Arginat und Cimetidin [32–34] und seit kurzem auch durch die Gabe einer „small interfering“-RNA (Givosiran) für die hepatische Form der AIP.

Psychose bei Mb. Wilson (WD)

Die Wilson'sche Erkrankung wird durch eine autosomal rezessive Mutation des *ATP7B*-Gens am Chromosom 13, welches das Protein für den Kupfertransport kodiert, verursacht. Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von Kupfer in Leber, ZNS, Niere und Skelett. Die Prävalenz dieser seltenen Erkrankung liegt bei 6:100.000. Die Diagnose erfolgt durch die Bestimmung von Coeruloplasmin im Serum [35] und durch den Nachweis von T2-Hyperintensitäten in Thalamus, Basalganglien, Nc. lenticularis im MRT [36]. Obwohl selten, sollte diese Erkrankung immer in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einer ersten psychotischen Episode miteinbezogen werden, da die Betroffenen initial zu je einem Drittel primär hepatische, neurologische oder psychiatrische Symptome aufweisen. Zudem treten bei der Hälfte aller Patienten im Verlauf psychiatrische Symptome auf, die in 20 % den motorischen Symptomen vorangehen [37]. Die psychiatrische Symptomatik umfasst in absteigender Häufigkeit affektive, Persönlichkeits-, kognitive und psychotische (10 %) Störungen. In einer Analyse von 195 Fällen wurden mehr als 50 % aller Patienten initial einer psychiatrischen Abteilung zugewiesen [38].

Die Therapie besteht in der Gabe von Chelatbildnern und Penicillamin. Die Behandlung mit Psychopharmaka ist wegen früh auftretender extrapyramidal-motorischer Störungen (EPMS) unter AP sowie geringer Effekte von SSRI und trizyklischen Antidepressiva (AD) schwierig, Clozapin muss vermieden werden. In der Literatur finden sich Hinweise für

positive Effekte von Lithium (Kontraindikation [KI] tubuläre Azidose) [39] und Valproat (KI Leberinsuffizienz) sowie gute Erfolge für Elektro-Konvulsionstherapie (ECT) bei Katatonie, Psychose und Depression [40].

Psychotische Symptome bei Niemann-Pick Typ-C (NP-C)

Diese Sphingomyelinlipidose gehört zur Gruppe der Sphingolipidosen und entsteht durch autosomal rezessive Mutationen der Gene *NPC1* (95 %) und *NPC2* (4 %) mit Störung von intrazellulärem Transport und Akkumulation von Cholesterin, Glykosphingolipiden und Sphingosiden in der Leber sowie Ceramiden und Gangliosiden im Gehirn. Die Prävalenz liegt bei 1:120.000. Die Diagnose erfolgt durch Hautbiopsie, Fibroblasten-Kultur und künftig durch die Bestimmung von Oxysterol im Serum.

Die Klinik ist extrem heterogen und weist zahlreiche unspezifische und variierende Symptome auf. Während die infantile Frühform Typ IA meist binnen 2 Jahren zum Tod führt, zeigen juvenile und adulte Formen primär neurologische Symptome wie supranukleäre Blickparese (Leitsymptom!), progressive Ataxie, Dystonie, Dysarthrie, Dysphagie, Taubheit und Katalexie [41]. Bei adoleszenten und adulten Formen sind psychotische Symptome hingegen häufig und können die Diagnose um Jahre verzögern [42].

Mit Miglustat steht durch Hemmung der Ceramid-Synthetase eine spezifische Substratreduktions-Therapie zur Verfügung [43].

Psychotische Symptome bei Homocystein-Metabolismusstörungen

Die beiden Hauptformen der Störungen des Homocystein-metabolismus betreffen einerseits die Cystathionin- β -Synthase-Defizienz (CBS) durch eine autosomal rezessive Mutation am Chromosom 21q22.3 mit einer Prävalenz für die komplette Defizienz von 1:3.000.000 und für CBS-Mutation 1:20.000 mit starken regionalen Schwankungen (Irland 1:65.000; Qatar: 1 homozygoter Fall / 800) und andererseits die Methyltetrahydrofolat-Reduktase-Defizienz (MTHFR) durch autosomal rezessive Mutationen am Chromosom 1p36.3 (Inserts, Deletionen) mit über 230 klinisch relevanten Varianten.

Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von Methionin (erhöht bei CBS, erniedrigt bei MTHFR) und Gesamthomocystein im Serum sowie durch die Messung der CBS-Enzym-Aktivität [44]. Mehr als 50 % der Patienten mit CBS-Defizit zeigen eine psychiatrische Symptomatik mit episodischer Depression (10 %), psychotische und Verhaltensstörungen (17 %), OCD (5 %), Persönlichkeitsstörungen (19 %) [45]. Patienten mit MTHFR-Defizit zeigen psychische Symptome häufig und initial bei adoleszenten und adulten Formen, akute Psychosen mit optischen und akustischen Halluzinationen, Denkstörungen und Wahn treten typischerweise postoperativ auf. Diese Patienten weisen zudem ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten eines metabolischen Syndroms unter AP-Therapie auf.

Eine Metaanalyse zeigt eine starke Assoziation zwischen einer MTHFR-C677T-Gen-Variante und unipolarer Depression

(OR 1,36), Schizophrenie (OR 1,44) und bipolarer Störung (OR 1,82), die in aktuellen Arbeiten bestätigt wurde [46–48]. Die Therapie besteht in der Gabe von Pyridoxin (Vit. B6) mit Cyanocobalamin (Vit. B12) und Folsäure; bei Pyridoxin-Nonresponders zusätzlich Cystein-reiche Diät und bei MTHFR Betaine [45].

Psychotische Störungen bei Copy Number Variations (CNVs)

CNVs entstehen durch Duplikation oder Deletion von Basenpaaren (kurze und lange CNVs). Etwa 4,8–9,5 % des menschlichen Genoms können als CNVs klassifiziert werden, bei Säugetieren spielen CNVs eine wichtige Rolle, um die nötigen Variationen in einer Population zu generieren, es entstehen aber auch krankheitstypische Phänotypen [49]. Bei einer genomweiten Suche nach De novo-CNVs, die mit Schizophrenie assoziiert sind, wurden 66 CNVs identifiziert und an 1433 F2 und 33250 Kontrollen untersucht. 3 Deletionen sind signifikant mit Psychosen assoziiert: 1q21.1 (OR = 14,8), 15q11.2 (OR = 2,7), 15q13.3 (OR = 11,5) [50].

Umgekehrt weisen Personen mit schizophrenen Störungen eine erhöhte genomweite Belastung mit CNVs auf. Die bestuntersuchte CNV ist die 22q11.2-Deletion, die zum Velo-Cardio-Facialen Syndrom führt. Der körperlicher Phänotyp betrifft viele Organe und allgemein die Kognition: nasale Sprache, schmale, lange Gesichtsform, schmale Lidfalte, kleiner Mund, kleine Ohren, zurückgezogenes Kinn, Herzfehler, Lernschwäche. 25 % der erwachsenen 22q11.2del-Träger leiden an chronischen Psychosen, umgekehrt liegt die Prävalenz der 22q11.2del-CNV bei Schizophrenie bei 1–2 % [51].

Aktuelle kanadische Leitlinien empfehlen daher bei FEP mit entsprechender Anamnese und körperlicher phänotypischer Ausprägung eine genetische Untersuchung. Die Diagnose einer möglichen genetischen Störung hat Auswirkungen auf zusätzliche, teils rehabilitative Therapien, soziale Frühförderung und damit auch auf den Verlauf der Psychose [52].

Psychotische Störungen bei hirnorganischen Erkrankungen

(Multiple) Traumatische Hirnverletzungen und psychotische Symptome / Syndrome

Traumatische Hirnverletzungen („Traumatic Brain Injury“, TBI) erhöhen das Risiko für psychotische und wahnhaftige Störungen um das 2–5-fache [53]. In der Literatur finden sich Angaben zwischen 1 % und 9 % [54], in einer finnische Kohorten-Studie an über 10.000 Patienten eine Prävalenz von 7,6 % [55].

Bei „High Risk Mental State“-Patienten modifizieren TBI das Erkrankungsrisiko, ohne jedoch ein eigenständiger Risikofaktor zu sein, was für eine Unterscheidung zwischen klassischen schizophrenen Störungen und anderen psychotischen Syndromen in Zusammenhang mit TBI spricht [56]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit zu TBI-assoziierten psychotischen Störungen finden sich, gegenüber schizophrenen Störungen, in der klinischen Ausprägung Unterschiede mit mehr fokalen frontalen und temporalen neurologischen Zeichen, weniger Negativ-Symptomatik und mehr kognitiven Störungen [57].

Normaldruckhydrozephalus (NPH) und Psychose

Die Prävalenz von NPH („normal pressure hydrocephalus“) zeigt einen altersabhängigen Verlauf mit weniger als 1 % bei unter 60-Jährigen und einem Anstieg auf mehr als 3 % in höheren Altersgruppen. Bei Demenzkranken liegt die Prävalenz zwischen 2 % und 6 %.

Die Diagnostik wird durch Bildgebung (MRI) und eventuell einer probatorischen Lumbalpunktion mit 30–50 ml Liquorentnahme gesichert. Die typische klinische Trias umfasst bei 85% der Betroffenen Gangstörungen (langsam, kleinschrittig, breitbasig), bei 60–80 % demenzielle Entwicklung in allen kognitiven Bereichen und bei 30–60 % autonome Blasenstörungen und Dranginkontinenz. Die psychiatrische Symptomatik umfasst Apathie, Depression, Agitiertheit, Halluzinationen, Konfabulationen und delirante Syndrome. Eine brasilianische Fallstudie an 35 Patienten mit idiopathischem NPH ergab bei mehr als 70 % folgende psychiatrische Symptomatik: 17 depressiv, 7 psychotisch, 1 manisch [58].

Die Therapie umfasst initial Liquorentnahmen, die optimale Dauerlösung ist die Anlage eines ventrikulo-atrialen /-peritonealen Shunt-Systems. Damit lassen sich zumeist die Gangstörungen verbessern.

Psychotische Störungen bei neurodegenerativen Erkrankungen mit Demenz

Im Verlauf von neurodegenerativen Prozessen und Demenzen kommt es häufig zu passagerem Auftreten von Wahn und Halluzinationen. Eine mehrjährige Analyse von 124 Demenzkranken fand bei 67 % psychotische Symptome, die 2–6 × / Woche auftraten, bei 32 % für 12 Wochen anhielten und bei 50 % binnen 1 Jahr rekurrierten [59]. Psychotische Symptome waren mit rascherem kognitiven und funktionellen Abbau und gesteigerter Mortalität assoziiert [60].

Im Gegensatz zur Demenz vom Lewy-Body-Typ oder Parkinson-Demenz treten bei Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) Halluzinationen weniger häufig auf als wahnhaftige Störungen und selten isoliert. Halluzinationen bei DAT sind meist visuell, weniger häufig akustisch, selten taktil oder olfaktorisch [61]. Paranoide Ängste und Wahnvorstellungen treten bei DAT im Verlauf früher auf, Verknennung etc. später, beide nehmen mit dem Schweregrad der Demenz zu.

Psychotische Symptome korrelieren mit Zunahme von neokortikalen neurofibrillären Tangles [62], erhöhtem intraneuronalen Tau [63], gestörter serotonerger Übertragung [64] und verminderter neuronaler Dichte. Menschen mit „Mild Cognitive Impairment“ (MCI), die Wahnsymptome entwickeln, weisen mehr Atrophie der grauen Substanz besonders rechts frontal auf – ein Gebiet, das die Inhibition reguliert [65].

Verknennungen als Zeichen der Diskonnektion zwischen Gedächtnis und Vertrautheit ist mit verminderter Zellzahl im Hippocampus CA1-Region assoziiert, Verfolgungswahn mit Zellverlust im dorsalen Raphekern [66].

Akute Psychosen finden sich bei Mb. Parkinson bei 30–60 % im Spätstadium, wobei ein Zusammenhang zwischen der An-

Tabelle 6: Infektionen und psychotische Symptome (mod. nach [17, 72])

Infektion	Klinik	Tests	Bemerkungen
HIV	Kachexie, kognitive Störungen, Wahnsymptome, Halluzinationen	CCT, AK-Test	Ausschluss Delirium Psychose als UAW bei Beginn der antiretroviralen Therapie!
Neurosyphilis	Gangstörung, Sehstörung kognitive Defizite Cepheale, Inkontinenz Epi-Anfälle	CCT, MRI, LP AK-Test TPHA-Test	kann asymptomatisch bleiben
Neuro-Borreliose	Meningitis, Cepheale craniale (Radiculo-) Neuritis, Enzephalopathie, Polyradiculopathie	anti-B.B.-AK Liquorpleocytose	Erythema migrans

ti-Parkinson-Medikation und den mit dem Fortschreiten der Neurodegeneration zunehmenden Neurotransmitter-Störungen angenommen wird [67].

Die Therapie mit Antipsychotika (AP) zeigt bei Demenzkranken nur eine vergleichsweise minimale Wirkung auf die psychotische Symptomatik, ist dafür aber mit zahlreichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Somnolenz, kognitiver Abbau, EPMS, Ödeme, Gewichtszunahme, metabolisches Syndrom oder Hypertension verbunden. Die Gabe von AP bei Demenzkranken erhöht das Risiko für Stürze und Insulte [68] und ist nachweislich mit erhöhter Mortalität assoziiert [69].

Ein alternatives Konzept, dass „dementia psychosis“ eine Kombination aus Gedächtnisverlust und anderen Persönlichkeitsfaktoren sei, wird derzeit diskutiert [70]. Klinisch gesichert ist, dass psychotische Symptome durch eine Verbesserung der Gedächtnisleistung mittels Antidementiva wie z. B. Acetylcholin-Esterase-Inhibitoren (AChE-I) besser ansprechen als unter AP [71].

Psychose und infektiöse entzündliche Erkrankungen

Schon seit dem Altertum sind die vielgestaltigen Beziehungen zwischen entzündlichen und psychiatrischen Erkrankungen bekannt. Psychotische Störungen, die zeitgleich entweder mit Beginn oder Abklingen von akutem Fieber auftreten, wurden von vielen Ärzten von Hippokrates um 400 v.Chr. bis Kraepelin um 1900 beschrieben. Bei allen akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen des Gehirns können psychotische Symptome und Syndrome auftreten, u.a. bei neurotrophen Viren (z. B. ZMV, EBV, HSV, Influenza, Masern, Mumps, Rubella, Varizella), anderen Krankheitserregern (z. B. Borrelien, Chlamydien, Mykoplasmen, Candida albicans, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum), HIV-Enzephalopathie oder auch Creutzfeld-Jacob-Erkrankung. Mit wenigen Ausnahmen wird bei all diesen Krankheitsbildern die psychotische Symptomatik aber nur passager und klinisch nicht führend sein. Stellvertretend für diese Gruppe sind in Tabelle 6 einige typische Erkrankungen aufgelistet.

Vor allem bei Patienten aus Schwellen- und Entwicklungsländern sollte eine Lues-Serologie zur Standarduntersuchung gehören. Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung, begleitet von symptomatischer Gabe moderner AP.

Psychose und nicht-infektiöse entzündliche Erkrankungen

Nicht-neurologische autoimmune Erkrankungen

Bereits in den 1950er-Jahren wurde beobachtet, dass bei Patienten mit Schizophrenie im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung manche immunologischen Erkrankungen häufiger und andere seltener auftreten. So finden sich z. B. Zöliakie oder systemischer Lupus erythematoses (sLE) häufiger bei Patienten mit schizophrenen Störungen, Autoimmunthyreoiditis und Diabetes mellitus Typ 1 zeigen unklare Assoziationen, aber Schizophrenie selber findet sich weniger häufig bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Unterscheidung zwischen komorbider Psychose und psychotischen Störungen durch Komplikationen oder Therapie ist aber nicht immer eindeutig möglich, weshalb die Prävalenzraten variieren [73].

Eine aktuelle Metaanalyse von 31 Studien mit Daten von > 25 Mio. Individuen fand eine positive Gesamt-Assoziation zwischen nicht-neurologischen autoimmunen Erkrankungen (NNAI-D) und Psychose (OR = 1,26; 95 % CI, 1,12–1,41), konsistent über alle Studiendesigns und psychiatrischen Diagnosen. Die Ergebnisse variieren bei den einzelnen NNAI-D: So fanden sich positive Assoziationen bei perniziöser Anämie (OR = 1,91; 95 % CI, 1,29–2,84), Pemphigoid (OR = 1,90; 95 % CI, 1,62–2,24), Psoriasis (OR = 1,70; 95 % CI, 1,51–1,91), Zöliakie (OR = 1,53; 95 % CI, 1,12–2,10) und Mb. Basedow (OR = 1,33; 95 % CI, 1,03–1,72). Demgegenüber zeigen sich negative Assoziationen für ankylosierende Spondylitis (OR = 0,72; 95 % CI, 0,54–0,98) und rheumatoide Arthritis (OR = 0,65; 95 % CI, 0,50–0,84) – ein Hinweis auf die möglicherweise sehr komplexen Beziehungen zwischen autoimmunen Erkrankungen und Psychosen [74].

Umgekehrt gibt es für die Gruppe der psychotischen Störungen zunehmend epidemiologische Hinweise für Zusammenhänge mit inflammatorischen und immunologischen Prozessen. In einer großen dänischen Registerstudie, in der 20.317 Patienten mit Schizophrenie und insgesamt 39.076 Fälle mit nicht-affektiven Psychosen erfasst wurden, fand sich eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung um nahezu 50 % erhöhte Lebenszeit-Prävalenz für autoimmune Erkrankungen [75]. Bei Auswertungen dänischer Gesundheitsregister fanden sich bei 6 % der Patienten mit einer schizophrenen Störung (N = 39.364) Krankenhauskontakte wegen autoimmuner Erkrankungen, 2,4 % vor und 3,6 % nach der Diagnosestellung der psychotischen Störung, was einer Erhöhung der Inzidenzrate um den Faktor 1,53 (95 % CI 1,46–1,62) entspricht [76].

Tabelle 7: Autoimmunenzephalitis und psychiatrische Symptomatik (mod. nach [18, 80])

Antigen	Psychiatrische Symptome zu Beginn	im Verlauf
NMDA-R (GluN1)	alles möglich, VÄ (häufig bizarr), Angst, Agitiertheit, Halluzinationen am häufigsten	bei > 40 % initial psychiatrische Symptomatik, > 80 % haben psychiatrische Symptome im Verlauf
AMPA-R	VÄ (aggressiv, kompetitiv), Konfabulationen, Halluzinationen, Schlafstörungen, Psychose	Gedächtnisstörungen
LGi1	VÄ (irritabel, apathisch), konfus, desorientiert, depressiv, Halluzinationen, Schlafstörungen	Gedächtnisstörungen, Demenz akut polymorph psychotische Symptome, Wahn
Caspr2	massive Insomnie, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderung, Wahn	Pat. mit Morvan's Syndrom (fibrilläre Chorea, VGKC-AK)
GAD65	desorientiert, konfus, bipolare Symptomatik	wenig Berichte, Assoziation mit GAD56-AK unklar
GABA _B	konfus, desorientiert, VÄ, Psychose, Halluzinationen, Paranoia, Schlafstörung	

Legende: VÄ = Verhaltensänderung

Autoimmun-Enzephalitis/Enzephalopathien (AIE)

Um 1930 hat Lehmann-Facius erstmals die Hypothese aufgestellt, dass Schizophrenie das Ergebnis einer autoimmunen Reaktion sein könnte, bei der Antikörper (AK) Hirngewebe attackieren [77]. Als wenig später die erste Kreuzreaktion von AK mit Hirngewebe entdeckt wurde, begann die breite Forschung auf dem Gebiet der Psychoneuroimmunologie [78]. Seit 2006 die ersten Autoantikörper (auto-AK) gegen neuronale Antigene (AG) sowohl an der Zelloberfläche als auch intrazellulär nachgewiesen wurden, die nicht im Rahmen einer paraneoplastischen limbischen Enzephalitis zu erklären waren, sind zahlreiche weitere auto-AK und damit verbundene Syndrome entdeckt und beschrieben worden. Eine epidemiologische Studie aus den USA ergab für Januar 2014 keine Unterschiede in der Gesamtprävalenz infektiöser Enzephalitiden (11,6/100.000) bzw. der viralen Subkategorie (8,3/100.000) im Vergleich zu AIE (13,7/100.000). Die Inzidenz (1995–2015) der infektiösen und AIE betrug 1,0/100.000 bzw. 0,8/100.000/Jahr, die der AIE stieg in diesem Zeitraum von 0,4 auf 1,4 [79].

Eine Übersicht über einige AIE mit nachweisbaren AK und die psychiatrische Symptomatik gibt Tabelle 7.

Herken und Prüss haben 100 Fälle mit Autoimmun-Enzephalitis retrospektiv untersucht [81]. Vergleicht man die klinische Symptomatik der unterschiedlichen AK-Gruppen, dann zeigen Oberflächen-AK deutlich häufiger psychiatrische Symptomatik (anti-NMDA-R 100 %, non-NMDA-R 58 %) als intrazelluläre AK (30 %), während neurologische Symptome bei allen annähernd gleich häufig sind (74 %, 83 %, 87 %).

Anti-NMDA-Rezeptor-autoimmune Enzephalitis/Enzephalopathie

Stellvertretend für die Vielzahl von AIE, die bereits bekannt sind oder noch kommen werden, beschränkt sich diese Arbeit auf die Darstellung der anti-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-R) AIE, vor allem deshalb, weil bei dieser AIE die psychiatrische Symptomatik sehr häufig im Vordergrund steht. Nach der Entdeckung des anti-NMDA-R-AKs wurden in zahlreichen Untersuchungen teils sehr widersprüchliche Ergebnisse gefunden [82–84]. Eine größere Studie fand im Serum von gesunden Blutspendern und Menschen ohne bekannte neuropsychiatrische Erkrankung eine überraschend hohe Prä-

valenz von 10 % und 20 % für Immunglobulin (Ig) A- und Ig-M-NMDA-R-AK, jedoch nur 1 % für IgG-NMDA-R-AK in zumeist niedrigen Titern [85]. Entscheidend ist offensichtlich, ob Antikörper direkt im Gehirn vorliegen, sie also entweder durch lokale (intrathekale) Produktion oder durch eine (vorübergehende) Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke aus dem Blut dorthin gelangen. Der positive Nachweis antineuroner Antikörper im Liquor gilt deshalb grundsätzlich als pathologisch [86].

Generell ist die Wahrscheinlichkeit für eine AIE deutlich höher, wenn man FEP-Patienten untersucht, und steigt weiter, wenn atypische psychiatrische Symptome auftreten. Untersuchungen an Patienten mit anti-NMDA-R-AIE zeigen, dass vor allem junge Frauen (60–80 %) mit einem mittleren Alter um 20 Jahre betroffen sind [80, 87]. Das inkludiert im Besonderen Patientinnen mit postpartalen Psychosen, da es nach der Entbindung zu einer Rebound-Aktivierung des Immunsystems kommt, die mit dem erstmaligen Auftreten oder mit Exazerbationen von multiplen Autoimmunerkrankungen in Zusammenhang gesehen wird [88]. Darunter fallen auch immunologische Erkrankungen des ZNS wie z. B. Enzephalitis disseminata [73] und dies könnte analog auch für AI-Enzephalitiden gelten. Da gerade bei postpartalen psychotischen Störungen klinisch häufig affektive und kognitive Störungen in wechselnder Folge auftreten können, wie das auch typischerweise bei AIE zu beobachten ist, sollte bei jungen Frauen mit postpartal akut aufgetretenen psychotischen oder manischen Störungen eine Antikörperbestimmung in Betracht gezogen werden [89].

Unklarheiten in der Bedeutung von auto-AK am Beispiel der anti-NMDA-R-AIE

Die Tatsache, dass das Vorliegen von AK bzw. die AK-Titer nicht oder nicht immer mit dem klinischen Bild korrelieren, sowie die Beobachtung, dass AK im Serum nicht zwingend zu neuropsychiatrischen Symptomen führen, wurde dahingehend interpretiert, dass noch andere pathophysiologische Mechanismen in der Entstehung von immunologisch bedingten psychischen Störungen angenommen werden müssen. Dabei könnten Störungen der Blut-Hirn-Schranke eine bedeutende Rolle spielen [90]. Aktuelle Untersuchungen zeigen zudem, dass die fehlende Korrelation zwischen klinischer Präsentation

Tabelle 8: Diagnosekriterien der anti-NMDA-R-AIE (mod. nach [21, 34])

Syndromale Diagnose	-> A + B + C sind erfüllt
Gesicherte Diagnose	-> AK-Nachweis + 1 Symptom aus A
A) subakuter Beginn (< 3 Mo) mit mindestens 4 der folgenden Symptome:	
– Verhaltensauffälligkeiten oder kognitive Defizite, Bewusstseinsstörung, Sprachstörung	
– neu aufgetretene epileptische Anfälle oder fokale neurologische Defizite	
– Bewegungsstörungen (EPMS), autonome Dysfunktion oder zentrale Hypoventilation	
B) einer der folgenden Befunde:	
– EEG: Dysrhythmien, Delta-Verlangsamung („extreme delta brush“), epilepsietypische Muster	
– Liquor: Pleozytose (> 5 Zellen/µl), oligoklonale Banden (OKB) oder erhöhter Liquor-IgG-Index	
– MRT: hyperintensives MRT-Signal in T2- oder FLAIR-Sequenzen	
C: Ausschluss anderer Ursachen	

Tabelle 9: Obligate Zusatzdiagnostik bei FEP

- Neuropsychologische Testung (Exekutivfunktionen, Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit)
- Körperliche und neurologische Untersuchung
- EKG mit Rhythmusstreifen (autonome Funktionsstörung)
- cMRT mit T1 MP-RAGE, T2 und FLAIR, alternativ cCT
- EEG (eventuell mehrmals wiederholen)
- Laborchemische Untersuchung: inkl. Elektrolyte, Schilddrüsen-, Leber-, Nierenparameter
- Rheumatologisches Screening (bei klinischen/apparativen Hinweisen)
- Atem-/Blutalkoholtest, Drogenscreening im Urin
- Lumbalpunktion bei auffälligen Befunden in EEG, cMRT, Rheumalabor oder der körperlichen Untersuchung (Standardprogramm, OKB, neuronale Autoantikörper)
- Erweiterte Diagnostik: Luesserologie, HIV-Test, Kupfer/Coeruloplasmin, seltene Ursachen nach Klinik

und AK-Titer zumindest zu einem Teil auf den großen Unterschieden in der AK-Affinität zum NG1-Epitop des NMDA-Rezeptors beruhen [91].

Und wie sollen wir die Tatsache interpretieren, dass sich bei 50 % der autoimmunen Enzephalitiden derzeit keine AK nachweisen lassen? Welche Konsequenzen hat das für die tägliche klinische Praxis in der Psychiatrie? Für diese auto-AK-negativen AIE versucht man daher, diagnostische Kriterien zu definieren, die in Tabelle 8 gekürzt aufgelistet sind.

Klinik, Diagnose, Verlauf und Therapie der anti-NMDA-R AIE

Sie ist mit 20 % der häufigste Subtyp aller bekannten AIE, mehr als 900 Fälle sind seit 2007 beschrieben. Typischerweise sind mit 60 % mehr junge Frauen, mit 35 % Kinder und seltener Männer und Ältere betroffen. Bei 70 % der Fälle lassen sich 1–2 Wochen vor Beginn der neuropsychiatrischen Symptomatik Zeichen eines Virusinfekts (Fieber, Nausea, Diarrhoe) erheben. Die klinische Präsentation ist heterogen: paranoider oder Größenwahn, Halluzinationen (optisch, akustisch), bizarres Verhalten, Agitiertheit, Angst, Insomnia, Verwirrtheit und – als wichtige Differenzialdiagnose zu primären Psychosen – auffallende Störungen des Kurzzeitgedächtnisses [80].

Eine retrospektive Analyse gesicherter Fälle hat ergeben, dass 80–100 % initial vorwiegend psychiatrische Symptome zeigen und daher in 60–80 % zuerst an einer psychiatrischen Abteilung vorgestellt wurden [76]. Obwohl anfangs neurologische Symptome vereinzelt tatsächlich gänzlich fehlen können, waren sie bei einer retrospektiven Analyse bei zumindest 50 % diskret vorhanden und wurden übersehen [92, 93].

Im Verlauf kommen zu den psychotischen Symptomen typischerweise sehr schnell kognitive Störungen, Anfälle, Dyskinesien und vegetative Störungen hinzu. Unbehandelt kommen die Patienten rasch in eine komatöse Phase, Todesursache sind meist respiratorische Komplikationen.

Der klinische Outcome ist heutzutage in 80 % (mit Tumor) bzw. 48 % (ohne Tumor) gut, auffallend aber die mitunter lange Rekonvaleszenz von bis zu 2 Jahren. Bei < 25 % kommt es zu Rückfällen.

Die Diagnose wird durch den Nachweis von polyklonalen IgG-AK gegen die Glutamat-Subunit N1 des NMDA-R im Liquor (seltener sind IgA-, IgM-AK vorhanden, dann ist auch ein anderer klinischer Verlauf zu erwarten) gesichert. Während Liquor, MRI und andere Laboruntersuchungen negativ sein können, zeigt das EEG in über 90 % Allgemeinveränderungen oder Hinweise für Epilepsie.

Bei Kindern und Jugendlichen zeigt die Klinik mehr manische als psychotische Symptomatik mit Verhaltensänderungen, Wutausbrüchen, Agitiertheit, Aggression, Hyperaktivität, Hypersexualität und progredienter Sprachverschlechterung. Die Differenzialdiagnosen sind auch hier eine „early onset“-Schizophrenie, ein „late onset“-Autismus oder eine desintegrative Störung.

Therapeutisch zeigen sich Psychopharmaka langfristig wenig hilfreich, die Wirkung von AP, Benzodiazepinen oder Valproat ist meist nur partiell und vorübergehend. Besonders der Einsatz von AP ist problematisch, weil 50 % der Patienten rasch eine Intoleranz gegen AP entwickeln [94]. Hyperthermie, Muskelrigidität, Mutismus, Koma und Rhabdomyolyse-Marker lassen klinisch ein malignes Neuroleptika-Syndrom (MNS) vermuten und sollten spätestens dann zu einer obligaten AK-Bestimmung führen.

Die Therapie der Wahl sind hier Kortikosteroide, i.v.-Immunglobuline und Plasmapherese, womit bei über 50 % eine Besserung erreicht wird. Als zweite Linie stehen Immunsuppressiva wie Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid zur Verfügung, mit denen ein Ansprechen bei über 65 % erreicht werden kann. Die Tumorsuche ergibt bei 50 % der jungen Frauen in 94 % Ovarialteratome.

Eine detaillierte Übersicht zum Thema auto-AK-assoziierte Psychosen findet sich im Nervenarzt 2019 [18, 21].

■ Konsequenzen für die Akutpsychiatrie

Ganz allgemein sollten bei akuten psychotischen Störungen alle Untersuchungen durchgeführt werden, die zum Ausschluss der häufigsten Differenzialdiagnosen notwendig sind.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit zur Vorgehensweise bei AIE mit psychotischer Symptomatik [95] wird folgende Vorgehensweise vorgeschlagen: Die klinische Diagnose einer psychotischen Störung erfolgt anhand der im ICD-10 bzw. DSM-5 definierten klinischen Kriterien und nach orientierender Ausschlussdiagnostik (alkohol-/drogenassoziierte, systemische bzw. hirnorganische Ursachen). Dies sollte durch eine erweiterte Basis-Differenzialdiagnostik erfolgen, die u.a. immunologische Untersuchungen miteinbezieht.

Die in jedem Fall notwendige diagnostische Abklärung bei einer ersten psychotischen Episode ist in Tabelle 9 aufgelistet.

■ Liquoruntersuchung als Standard?

Der Umstand, dass manche AIE, vor allem die anti-NMDA-R-AKAIE, von einer Erstmanifestation einer psychotischen oder schizophrenen Störung offenbar klinisch nicht zu unterscheiden sind, stellt zumindest die Akutpsychiatrie vor neue differenzialdiagnostische Aufgaben. So stellen neurologische Autoren die Frage, ob eine FEP *per se* ein Argument für eine Liquor-Untersuchung darstellt und beantworten sie mittlerweile mit Ja [92]. An der Universitätsklinik für Psychiatrie der LMU München wird allen Ersterkrankten eine Liquoruntersuchung angeboten [96, 97]. Unter Berücksichtigung der bislang vorliegenden Befunde würden wir diese Empfehlungen unterstützen und schlagen vor, dass man die Indikation zur Lumbalpunktion bei einer FEP sehr großzügig stellen sollte, insbesondere dann, wenn neurologische Symptome, auffällige Befunde oder auch nur ein atypischer Verlauf oder schlechtes Ansprechen auf eine AP-Standardtherapie vorliegen.

Literatur:

1. <https://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html>
2. Johnstone EC, Macmillan JF, Crow TJ. The occurrence of organic disease of possible or probable aetiological significance in a population of 268 cases of first episode schizophrenia. *Psychol Med* 1987; 17: 371–9.
3. Lewis SW. The Secondary Schizophrenias. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds). *Schizophrenia*. Blackwell Science, Oxford, 1996; 324–40.
4. Marneros A, Pillmann F. *Acute and Transient Psychoses*. Cambridge University Press, 2004.
5. Dilling H, Mombour W, Schmitt MH et al. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F)*. Hans Huber, Bern, 1991.
6. Wittchen HU, Falkai P. *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5*. Hogrefe, Göttingen, 2015.
7. <https://icd.who.int/browse11/MMS> Version 04.2019 / www.dimdi.de
8. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 19–28.
9. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2012; 7: e31660.
10. Queirazza F, Semple DM, Lawrie SM. Transition to schizophrenia in acute and transient psychotic disorders. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 299–305.
11. Castagnini A, Foldager L. Epidemiology, course and outcome of acute polymorphic psychotic disorder: implications for ICD-11. *Psychopathology* 2014; 47: 202–6.
12. Castagnini A, Foldager L. Variations in incidence and age of onset of acute and transient psychotic disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013; 48: 1917–22.
13. Castagnini A, Fusar-Poli P. Diagnostic validity of ICD-10 acute and transient psychotic disorders and DSM-5 brief psychotic disorder. *Eur Psychiatry* 2017; 45: 104–13.
14. Castagnini A, Bertelsen A, Berrios GE. Incidence and diagnostic stability of ICD-10 acute and transient psychotic disorders. *Compr Psychiatry* 2008; 49: 255–61.
15. Castagnini A, Foldager L, Bertelsen A. Long-term stability of acute and transient psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47: 59–64.
16. Castagnini A, Bertelsen A. Mortality and causes of death of acute and transient psychotic disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011; 46: 1013–7.
17. Griswold KS, Del Regno PA, Berger RC. Recognition and differential diagnosis of psychosis in Primary Care. *Am Fam Physician* 2015; 91: 856–63.
18. Tebartz van Elst L, Bechter K, Prüss H, Hasan A, Steiner JH, Leyboldt F, Endres D. Autoantikörper-assoziierte schizophreniforme Psychosen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt* 2019; 90: 745–61.
19. Levenson JL. Psychosis in the medically ill. *Primary Psychiatry* 2005; 12: 16–8.
20. Zielasek J, Gaebel W. *Diagnose und Differenzialdiagnose, Verlauf und Prognose*. In: Falkai P (Hrsg). *Praxishandbuch Schizophrenie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier, München, 2016; 41–54.
21. Endres D, Bechter K, Prüss H, Hasan A, Steiner J, Leyboldt F, Tebartz van Elst L. Autoantikörper-assoziierte schizophreniforme Psychosen: klinische Symptomatik. *Nervenarzt* 2019; 90: 547–63.
22. Laurent C et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 1129–33.
23. Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Tennakoon A, et al. CIHR team in the epidemiology and impact of comorbidity on multiple sclerosis. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology* 2015; 85: 1972–9.
24. Camara-Lemarroy CR. The varieties of psychosis in multiple sclerosis: A systematic review of cases. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 12: 9–14.
25. Guernion N et al. Neuropsychiatric manifestations in multiple sclerosis (MS): Might psychotic symptoms signal the onset of the disease? *Presse Med* 2013; 42: 1186–95.
26. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 401–6.
27. Black DN, Taber KH, Hurley RA. Metachromatic leukodystrophy: a model for the study of psychosis. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2003; 15: 289–93.
28. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, Wevers R, Schmidbauer M, Krammer M, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. *Neurology* 2006; 67: 859–63.
29. Demily C, Sedel F. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. *Ann Gen Psychiatry* 2014; 13: 27–38.
30. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 631–41.
31. Rosebush PI, MacQueen GM, Clarke JT, Callahan JW, Strasberg PM, Mazurek MF. Late-onset Tay-Sachs disease presenting as catatonic schizophrenia: Diagnostic and treatment issues. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 347–53.
32. Tishler PV, Woodward N, O'Connor J, Holbrook DA, Seidman LJ, Hallett M, Knighton DJ. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1430–6.
33. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol* 2017; 176: 527–538.
34. Murray ED, Buttner N, Price BH. Depression and Psychosis in Neurological Practice. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). *Neurology in Clinical Practice*, 6th Edition. Butterworth Heinemann; 2012.
35. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397–408.
36. Roh JK, Lee TG, Wie BA, Lee SB, Park SH, Chang KH. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology* 1994; 44: 1064–8.

■ Danksagungen

Ursula Maria Windhager, BA, für Übersetzungsarbeiten
MMag. Katharina Thaler für Korrekturarbeiten

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Dr. Elmar Windhager



FA für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Psychopharmakologie und biologische Psychiatrie (ÖGPB), Member of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)

Prim. Dr. Katharina Glück



FÄ für Psychiatrie & psychotherapeutische Medizin und Gerontologie, Leiterin der Abteilung für Psychiatrie und medizinische Psychotherapie, klinische Psychologie und Psychotherapie am Klinikum Wels-Grieskirchen.

37. Rathbun JK. Neuropsychological aspects of Wilson's disease. *Int J Neurosci* 1996; 85: 221–9.
38. Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease. *Psychiatric symptoms in 195 cases. Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1126–34.
39. Loganathan S, Nayak R, Sinha S, Taly AB, Math S, Varghese M. Treating mania in Wilson's disease with lithium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 487–9.
40. Rodrigues AC, Dalgalarondo P, Banzato CE. Successful ECT in a patient with a psychiatric presentation of Wilson's disease. *J ECT* 2004; 20: 55.
41. Group N-CGW, Wraith JE et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 2009; 98: 152–65.
42. Sevin M. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 2007; 130: 120–33.
43. Wraith JE et al. Miglustat in adult and juvenile patients with NP-C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 351–7.
44. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. MTHFR genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1–13.
45. Abbott MH et al. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet* 1987; 26: 959–69.
46. Lewis SJ, Zammit S, Gunnell D, Smith GD. A meta-analysis of the MTHFR C677T polymorphism and schizophrenia risk. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 135B: 2–4.
47. Yadav U, Kumar P, Gupta S, Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: an updated meta-analysis. *Asian J Psychiatry* 2016; 20: 41–51.
48. Lin Wan, Yuhong Li, Zhengrong Zhang, Zuoli Sun, Yi He, Rena Li. Methylene tetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl Psychiatry* 2018; 8: 242.
49. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet* 2015; 16: 172–83.
50. Stefansson H. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008; 455: 232–36.
51. Murphy KC. Schizophrenia and velocardio-facial syndrome. *Lancet* 2002; 359: 426–30.
52. Addington D et al. Canadian Guidelines for the Assessment and Diagnosis of Patients with Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders. *Can J Psychiatry* 2017; 62: 594–603.
53. Gualtieri T, Cox DR. The delayed neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury. *Brain Inj* 1991; 5: 219–32.
54. Rubin AN, Espiridon ED, Lofgren DH. A Sub-acute cerebral contusion presenting with medication-resistant psychosis. *Cureus* 2018; 10: e2938.
55. Achte K et al. Paranoid disorders following war brain damage. *Psychopathol* 1991; 24: 309–15.
56. Kim E. Does traumatic brain injury predispose individuals to develop schizophrenia? *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 286–9.
57. Fujii D, Fujii DC. Psychotic disorder due to traumatic brain injury: analysis of case studies in the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24: 278–89.
58. Oliveira MF, Oliveira JR, Rotta JM, Pinto FC. Psychiatric symptoms are present in most of the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72: 435–8.
59. Ballard C, Bannister C, Graham C, Oyebode F, Wilcock G. Associations of psychotic symptoms in dementia sufferers. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 537–40.
60. Ballard CG, O'Brien JT, Coope B, Wilcock G. Psychotic symptoms in dementia and the rate of cognitive decline. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1031–2.
61. Leroi I, Voulgari A, Breitner JC, Lyketsos CG. The epidemiology of psychosis in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 83–91.
62. Farber NB, Rubin EH, Newcomer JW, Kinschler DA, Miller JP, Morris JC, et al. Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1165–73.
63. Murray PS, Kirkwood CM, Gray MC, Fish KN, Ikonovic MD, Hamilton RL, et al. Hyperphosphorylated tau is elevated in Alzheimer's disease with psychosis. *J Alzheimers Dis* 2014; 39: 759–73.
64. Zubenko GS, Moosy J, Martinez AJ, Rao G, Claassen D, Rosen J, Kopp U. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol* 1991; 48: 619–24.
65. Ting WK, Fischer CE, Millikin CP, Ismail Z, Chow TW, Schweizer TA. Grey matter atrophy in mild cognitive impairment / early Alzheimer disease associated with delusions: a voxel-based morphometry study. *Curr Alzheimer Res* 2015; 12: 165–72.
66. Ismail Z, Nguyen MQ, Fischer CE, Schweizer TA, Mulsant BH. Neuroimaging of delusions in Alzheimer's disease. *Psychiatr Res* 2012; 202: 89–95.
67. Danielczyk W. Mental disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1992; 38: 115–27.
68. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191–210.
69. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 438–45.
70. Cohen-Mansfield J, Golander H, Cohen R. Rethinking psychosis in dementia: an analysis of antecedents and explanations. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2017; 32: 265–71.
71. Ballard C, Orrell M, YongZhong S, Moniz-Cook E, Stafford J, Whittaker R, et al. Impact of antipsychotic review and nonpharmacological intervention on antipsychotic use, neuropsychiatric symptoms, and mortality in people with dementia living in nursing homes: a factorial cluster-randomized controlled trial by the Well-Being and Health for People With Dementia (WHELD) Program. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 252–62.
72. Brodziński S, Nasierowski T. Psychosis in Borrelia burgdorferi infection, part I: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of neuroborreliosis. *Psychiatr Pol* 2019; 53: 629–40.
73. Steinberg H, Kirby K, Himmerich H. The historical development of immuno-endocrine concepts of psychiatric disorders and their therapy. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 28841–69.
74. Jeppesen R, Benros ME. Autoimmune diseases and psychotic disorders. *Front Psychiatry* 2019; 10: 131.
75. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LTL. Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2008; 28: 237–43.
76. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, Blackman G, Joyce DW, Kempton MJ, et al. Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2019; 85: 35–48.
77. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: A 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1303–10.
78. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, Eaton WW, Nordentoft M, Mortensen PB. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 218–26.
79. Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018; 83: 166–77.
80. Bost C, Pascual O, Honnorat J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 27: 2775–87.
81. Herken J, Prüss H. Red Flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Front Psychiatry* 2017; 16: 25.
82. De Witte LD, Hoffmann C, Van Mierlo HC et al. Absence of N-methyl-D-aspartate receptor IgG autoantibodies in schizophrenia: the importance of cross-validation studies. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 731–3.
83. Masdeu JC, Gonzalez-Pinto A, Matute C et al. Serum IgG antibodies against the NR1 subunit of the NMDA receptor not detected in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1120–1.
84. Steiner J, Teegen B, Schiltz K, Bernstein HG, Stoecker W, Bogerts B. Prevalence of N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies in the peripheral blood: healthy control samples revisited. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 838–9.
85. Dahm L, Ott C, Steiner J et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* 2014; 76: 82–94.
86. Ehrenreich H. Autoantibodies against the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1: untangling apparent inconsistencies for clinical practice. *Front Immunol* 2017; 8: 181.
87. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74.
88. Deakin J, Lennox BR, Zandi MS. Antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 284–91.
89. Buyon JP. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 281–7.
90. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. MS Base Study Group. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 739–46.
91. Bergink V, Armangue T, Titulaer MJ, Marx S, Dalmau J, Kuschner SA. Autoimmune encephalitis in postpartum psychosis. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 901–8.
92. Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T, Yoshio T. Blood-brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric / neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R77.
93. Ly LT, Kreye J, Jurek B, Leubner J, Scheibe F, Lemcke J, et al. Affinities of human NMDA receptor autoantibodies: implications for disease mechanisms and clinical diagnostics. *J Neurol* 2018; 265: 2625–32.
94. Maat P, de Graaff E, van Beveren NM, Hulsenboom E, Verdijk RM, Koorengel K, et al. Psychiatric phenomena as initial manifestation of encephalitis by anti-NMDAR antibodies. *Acta Neuropsychiatr* 2013; 25: 128–36.
95. Lejste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e280.
96. Steiner J, Prüss H, Köhler S, Frodl T, Hasan A, Falkai P. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step-by-step diagnostics and treatment. *World J Biol Psychiatry* 2018; 4: 1–14.
97. Falkai P. Primäre psychotische Störungen: neurobiologische Grundlagen, Klassifikation und Therapie. State of the Art Symposium ST-31; DGPPN Berlin, 02.11.2019.

■ Comparison of eight prehospital stroke scales to detect intracranial large-vessel occlusion in suspected stroke (PRESTO): a prospective observational study

Duvekot MHC et al. *Lancet Neurology* 2021; 20: 213–21.

Abstract

Background: Due to the time-sensitive effect of endovascular treatment, rapid prehospital identification of large-vessel occlusion in individuals with suspected stroke is essential to optimise outcome. Interhospital transfers are an important cause of delay of endovascular treatment. Prehospital stroke scales have been proposed to select patients with large-vessel occlusion for direct transport to an endovascular-capable intervention centre. We aimed to prospectively validate eight prehospital stroke scales in the field.

Methods: We did a multicentre, prospective, observational cohort study of adults with suspected stroke (aged ≥ 18 years) who were transported by ambulance to one of eight hospitals in southwest Netherlands. Suspected stroke was defined by a positive Face-Arm-Speech-Time (FAST) test. We included individuals with blood glucose of at least 2.5 mmol/L. People who presented more than 6h after symptom onset were excluded from the analysis. After structured training, paramedics used a mobile app to assess items from eight prehospital stroke scales: Rapid

Arterial occlusion Evaluation (RACE), Los Angeles Motor Scale (LAMS), Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool (C-STAT), Gaze-Face-Arm-Speech-Time (G-FAST), Prehospital Acute Stroke Severity (PASS), Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS), Conveniently-Grasped Field Assessment Stroke Triage (CG-FAST), and the FAST-PLUS (Face-Arm-Speech-Time plus severe arm or leg motor deficit) test. The primary outcome was the clinical diagnosis of ischaemic stroke with a proximal intracranial large-vessel occlusion in the anterior circulation (aLVO) on CT angiography. Baseline neuroimaging was centrally assessed by neuroradiologists to validate the true occlusion status. Prehospital stroke scale performance was expressed as the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and was compared with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores assessed by clinicians at the emergency department. This study was registered at the Netherlands Trial Register, NL7387.

Findings: Between Aug 13, 2018, and Sept 2, 2019, 1039 people (median age

72 years [IQR 61–81]) with suspected stroke were identified by paramedics, of whom 120 (12%) were diagnosed with aLVO. Of all prehospital stroke scales, the AUC for RACE was highest (0.83, 95% CI 0.79–0.86), followed by the AUC for G-FAST (0.80, 0.76–0.84), CG-FAST (0.80, 0.76–0.84), LAMS (0.79, 0.75–0.83), CPSS (0.79, 0.75–0.83), PASS (0.76, 0.72–0.80), C-STAT (0.75, 0.71–0.80), and FAST-PLUS (0.72, 0.67–0.76). The NIHSS as assessed by a clinician in the emergency department did somewhat better than the prehospital stroke scales with an AUC of 0.86 (95% CI 0.83–0.89).

Interpretation: Prehospital stroke scales detect aLVO with acceptable-to-good accuracy. RACE, G-FAST, and CG-FAST are the best performing prehospital stroke scales out of the eight scales tested and approach the performance of the clinician-assessed NIHSS. Further studies are needed to investigate whether use of these scales in regional transportation strategies can optimise outcomes of patients with ischaemic stroke.

Vergleich von 8 Prehospital Stroke Scales zur Detektion von intrakraniellen Verschlüssen großer Gefäße

Hintergrund: Bei der endovaskulären Therapie von Schlaganfällen ist die Zeit ein kritischer Faktor. Daher ist die präklinische Erkennung von Verschlüssen großer intrakranieller Gefäße wichtig, damit von der Rettung direkt Zentren mit Interventionsmöglichkeiten angefahren werden können, um eine Verzögerung durch Sekundärtransporte zu vermeiden. Es wurden Prehospital Stroke Scales entwickelt, um Patienten mit Verschluss großer intrakranieller Gefäße präklinisch zu erkennen. Diese sollten in der vorliegenden Studie prospektiv evaluiert werden.

Methoden: Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die an 8 Zentren in den Niederlanden durchgeführt wurde. Es wurden Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall, definiert durch einen positiven Face-Arm-Speech-Time- (FAST-) Test mit Beginn der Symptome innerhalb der letzten 6 Stunden eingeschlossen. Von den Sanitätern („Paramedics“) wurden verschiedene Punkte von 8 verschiedenen Prehospital Scales in eine mobile App eingetragen: Rapid Arterial occlusion

Evaluation (RACE), Los Angeles Motor Scale (LAMS); Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool (C-Stat), Gaze-Face-Arm-Speech-Time (G-FAST), Prehospital Acute Stroke Severity (PASS), Cincinnati Prehospital Stroke Scale (SPSS), Conveniently-Grasped Field Assessment Stroke Triage (CG-FAST) und FAST-PLUS (Face-Arm-Speech-Time plus ausgeprägte Parese in Arm oder Bein).

Primärer Outcomeparameter war die präklinische Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls mit Verschluss eines großen Gefäßes der vorderen Zirkulation. Dieser war wie folgt definiert: Verschluss der intrakraniellen A. carotis interna, der Arteria cerebri media im M1- oder M2-Segment oder der Arteria cerebri anterior im A1- oder A2-Segment, wobei die Diagnose mittels CT-Angiografie erfolgte. Die Prehospital Stroke Scales wurden mittels Fläche unter der Receiver-Operating-Charakteristik-Kurve (AUC) evaluiert und mit der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), welche an der Notaufnahme von den Klinikern durchgeführt wurde, verglichen.

Tabelle 1: RACE (Rapid Arterial occlusion Evaluation): Bei einem Wert von ≥ 5 lag die Sensitivität für einen Verschluss eines großen Gefäßes der vorderen Zirkulation bei 0,67, die Spezifität bei 0,87. Es sind einige simplifizierte Elemente aus dem NIHSS erkennbar.

Befolgen von Aufforderungen (Schließen Sie die Augen, machen Sie eine Faust)	0 – beide 1 – eine 2 – keine
Blickdeviation	0 – keine 1 – partiell oder forciert
Facialisparese	0 – keine 1 – gering 2 – partiell oder komplett
Arm	0 – kein Absinken oder Absinken 1 – Anstrengung gegen Schwerkraft 2 – keine Anstrengung gegen die Schwerkraft oder Plegie
Bein	0 – kein Absinken oder Absinken 1 – Anstrengung gegen Schwerkraft 2 – keine Anstrengung gegen die Schwerkraft oder Plegie
Neglect – nur bei Parese des linken Armes	0 – Erkennt Arm und eigene Beeinträchtigung 1 – Erkennt Arm oder Beeinträchtigung nicht 2 – Erkennt weder Arm noch Beeinträchtigung

Ergebnisse: Es wurden prospektiv insgesamt 1039 Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall eingeschlossen, von denen 12 % einen Verschluss eines großen Gefäßes hatten. Von den untersuchten Skalen hatte der RACE die höchste AUC (0,83, 95 % CI 0,79–0,86), gefolgt von G-FAST (0,80, 95 % CI 0,76–0,84), CG-FAST, LAMS, CPSS, PASS, C-STAT und FAST-PLUS. Die innerklinische NIHSS-Scale hatte eine etwas bessere Performance (0,86, 95 % CI 0,83–0,89).

Die Autoren schlussfolgern, dass RACE, G-FAST und CG-FAST am besten geeignet sind, um präklinisch einen Verschluss großer Gefäße der vorderen Zirkulation zu bestimmen, mit einer AUC ähnlich der innerklinisch durchgeführten NIHSS.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die Patienten mit Verschlüssen großer intrakranieller Gefäße mittels eines einfachen Tools in Form einer Skala präklinisch zu erkennen, scheint ein vielversprechender Ansatz. Der „Gewinner“ der Skalen ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Wie die Autoren auch anmerken, ist die Einführung solcher Skalen an die lokalen Gegebenheiten anzupassen. Ein möglicher Nachteil dieser Vorgehensweise könnte sein, dass auch Patienten mit großen intrakraniellen Blutungen an die Schlaganfallzentren mit Interventionsmöglichkeiten gebracht werden, was eventuell zu einer erhöhten Ausschöpfung der Kapazitäten führen könnte. Andererseits sind Hirnblutungen im Vergleich zu Schlaganfällen seltener und könnten von ebenfalls an vielen Zentren verfügbaren neurochirurgischen Abteilungen profitieren. Eine systematische Evaluation entsprechender Skalen im Rahmen der lokalen Gegebenheiten und Ressourcen scheint jedenfalls sinnvoll.



aimovig®
erenumab

**SPEZIFISCH
GEGEN
MIGRÄNE**

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



Die Migräneprophylaxe³

mit Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten
über 5 Jahre⁴

NOVARTIS

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

Novartis Pharma GmbH
Jakob-Lind-Straße 5/Top 3.05, 1020 Wien, Tel.: 01-866 57-0, Fax.: 01-866 57 16369, www.novartis.at

Seit 1.4.2020 in der Grünen Box (IND). Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

REFERENZEN: 1. Goadsby PJ et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2123-2132. 2. Tepper S et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16(4):425-434. 3. Aktuelle Aimovig® Fachinformation. 4. Ashina, M., Goadsby, P.J., Reuter, U., Silberstein, S., Dodick, D.W., Xue, F., Zhang, F., Paiva da Silva Lima, G., Cheng, S. and Mikol, D.D. (2021), Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. <https://doi.org/10.1111/ene.14715>.

Weitere Informationen zur IND und Fachkurzinformation siehe Seite 52

■ Hypersensitivity to Calcitonin Gene-Related Peptide in Post-Traumatic Headache

Ashina H et al. *Ann Neurol* 2020; 88: 1220–8

Abstract

Objective: To demonstrate that calcitonin gene-related peptide (CGRP) induces headache exacerbation with migraine-like features in patients with persistent post-traumatic headache (PTH) attributed to mild traumatic brain injury (TBI).

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover study was conducted. Analyses were intention-to-treat. Eligible patients were aged 18 to 65 years and had a history of persistent PTH after mild TBI for at least 12 months. Patients were randomized to receive an intravenous infusion

of 1.5 µg/min of CGRP or placebo (isotonic saline) over 20 minutes on two separate experimental days. A 12-hour observational period was used to evaluate the following outcomes: (1) difference in incidence of headache exacerbation with migraine-like features and (2) difference in area under the curve for headache intensity scores.

Results: Thirty patients (mean age = 37 years, 25 women [83%]) were randomized and completed the study. During the 12-hour observational period, 21 of 30 patients (70%) developed headache exacerbation with migraine-like

features after CGRP, compared with 6 patients (20%) after placebo ($p < 0.001$). The baseline-corrected area under the curve for headache intensity scores was significantly larger after CGRP, compared with placebo ($p < 0.001$).

Interpretation: Patients with persistent PTH are hypersensitive to CGRP, which underscores its pathophysiological importance. Furthermore, CGRP-targeted therapies might provide a novel mechanism-based treatment option for patients with persistent PTH.

Überempfindlichkeit gegen Calcitonin Gene-Related Peptide beim Posttraumatischen Kopfschmerz

Hintergrund: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) spielt bei der Migräne und beim Clusterkopfschmerz eine wichtige Rolle, möglicherweise auch beim chronischen posttraumatischen Kopfschmerz. Es war das Ziel der Studie [2], zu zeigen, dass CGRP beim chronischen posttraumatischen Kopfschmerz zu migräneartigen Exazerbationen führt.

Methoden: Es wurde eine doppelblinde placebokontrollierte Studie mit Cross-over-Design durchgeführt. Patienten im Alter von 18–65 Jahren mit chronischem posttraumatischen Kopfschmerz nach leichtem Schädelhirntrauma für mindestens 1 Jahr wurden eingeschlossen, wobei ein HWS-Distorsionstrauma oder vorbestehende primäre Kopfschmerzen außer einem seltenen episodischen Spannungskopfschmerz Ausschlussgründe waren. Die Patienten erhielten entweder 1,5 µg/min CGRP oder Kochsalzlösung über 20 min. In einer 12-stündigen Beobachtungsphase wurden (1) die Differenz der Häufigkeit migräneartiger Exazerbationen der Kopfschmerzen sowie (2) die Differenz der Fläche unter der Kurve für die Kopfschmerzintensität im Zeitverlauf ausgewertet.

Ergebnisse: Es wurden 31 Patienten (mittleres Alter 37 Jahre, 25 Frauen) eingeschlossen. Es zeigten 21/30 (70 %) migräneartige Kopfschmerz-Exazerbationen nach CGRP-Infusion im Vergleich zu 6 Patienten (20 %) nach Placebo ($p < 0,001$). Auch

die Analyse der Fläche unter der Kurve zeigte deutlich signifikante Unterschiede.

Die Autoren schließen daraus eine bedeutsame Rolle von CGRP beim chronischen posttraumatischen Kopfschmerz.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Seit längerem wird diskutiert, dass CGRP auch beim chronischen posttraumatischen Kopfschmerz eine Rolle spielen könnte, was hiermit gezeigt wurde. In der vorliegenden Studie hatten 7 Patienten eine positive Familienanamnese für primäre Kopfschmerzen, während vorbestehende primäre Kopfschmerzen außer einem seltenen episodischen Spannungskopfschmerz ein Ausschlussgrund waren.

Eine offene Studie zeigte eine mögliche Wirksamkeit von Erenumab, einem CGRP-Rezeptorantagonisten, beim chronischen posttraumatischen Kopfschmerz [3]. Somit könnten sich für chronische posttraumatische Kopfschmerzen neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnen, wobei noch weitere Daten nötig sind.

In der Praxis beobachten wir manchmal Patienten mit Migräne, die nach einem leichten Schädelhirntrauma eine wesentliche Verschlechterung erleben. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass auch diese von CGRP-Antagonisten etwa in Form von monoklonalen Antikörpern profitieren könnten.

Literatur:

1. Duvekot MHC, Venema E, Rozeman AD, et al. Comparison of eight prehospital stroke scales to detect intracranial large-vessel occlusion in suspected stroke (PRESTO): a prospective observational study. *Lancet Neurology* 2021; 20: 213–21.
2. Ashina H, Iijazi A, Al-Khazali HM, et al. Hypersensitivity to Calcitonin Gene-Related Peptide in Post-Traumatic Headache. *Ann Neurol* 2020; 88: 1220–8.
3. Ashina H, Iijazi A, Al-Khazali HM, et al. Efficacy, tolerability, and safety of erenumab for the preventive treatment of persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury: an open-label study. *J Headache Pain* 2020; 21: 62.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Franz Riederer
Lehrbeauftragter der Universität Zürich
Krankenhaus Hietzing
Abteilung Neurologie
Karl-Landsteiner-Institut für Klinische
Epilepsieforschung & Kognitive Neurologie
A-1130 Wien, Wolkersbergstraße 1
E-Mail: franz.riederer@uzh.ch



■ Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis

Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, Noorishad PG, et al. *Psychiatry Res* 2021; 295: 113599.

Abstract

Objective: We conducted a systematic review and meta-analysis to estimate the pooled prevalence of depression, anxiety, insomnia, PTSD, and Psychological distress (PD) related to COVID-19 among affected populations. **Methods:** We searched articles in Medline, Embase, APA PsycInfo, CINAHL, Scopus, and Web of Science. Random-effects meta-analyses on the proportions of individuals with symptoms of depression, anxiety, insomnia, PTSD, and PD were generated and between-group differences for gender, healthcare

workers (HCWs), and regions where studies were conducted. **Results:** A total of 2189 articles were screened, 136 full-text articles were assessed for eligibility. Fifty-five peer-reviewed studies met inclusion criteria for the meta-analysis ($n = 189,159$). The prevalence of depression ($k = 46$) was 15.97% (95% CI, 13.24–19.13). The prevalence of anxiety ($k = 54$) was 15.15% (95% CI, 12.29–18.54). The prevalence of insomnia ($k = 14$) was 23.87% (95% CI, 15.74–34.48). The prevalence of PTSD ($k = 13$) was

21.94% (95% CI, 9.37–43.31). Finally, the prevalence of psychological distress ($k = 19$) was 13.29% (95% CI, 8.80–19.57). Between-group differences were only found in HCWs ($z = 2.69$, $p < 0.05$) who had a higher prevalence of insomnia than others. **Conclusions:** Findings suggest that the short-term mental health consequences of COVID-19 are equally high across affected countries, and across gender. However, reports of insomnia are significantly higher among HCWs than the general population.

Prävalenz von Symptomen von Depressionen, Angstzuständen, Schlaflosigkeit, posttraumatischer Belastungsstörung und psychischer Belastung bei von der COVID-19-Pandemie betroffenen Bevölkerungsgruppen: systematischer Review und Metaanalyse

Ziel: Die Autoren führten einen systematischen Review und eine Metaanalyse durch, um die gepoolte Prävalenz von Depressionen, Angstzuständen, Schlaflosigkeit, PTBS und psychischer Belastung (PD) im Zusammenhang mit COVID-19 bei der betroffenen Bevölkerungsgruppe abzuschätzen.

Methoden: Die Autoren haben Artikel in Medline, Embase, APA PsycInfo, CINAHL, Scopus und Web of Science gesucht. Es wurden Metaanalysen mit zufälligen Effekten zu den Anteilen von Personen mit Symptomen von Depressionen, Angstzuständen, Schlaflosigkeit, PTBS und Parkinson sowie zu Unterschieden zwischen den Gruppen für Geschlecht, Beschäftigte im Gesundheitswesen (HCW: Health Care Workers) und Regionen, in denen Studien durchgeführt wurden, erstellt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 2189 Artikel gescreent, 136 Volltextartikel wurden auf ihre Eignung geprüft. 55 von Experten

begutachtete Studien erfüllten die Einschlusskriterien für die Metaanalyse ($n = 189,159$). Die Prävalenz von Depressionen ($k = 46$) betrug 15,97 % (95 % CI, 13,24–19,13). Die Prävalenz der Angst ($k = 54$) betrug 15,15 % (95 % CI, 12,29–18,54). Die Prävalenz von Schlaflosigkeit ($k = 14$) betrug 23,87 % (95 % CI, 15,74–34,48). Die Prävalenz von PTBS ($k = 13$) betrug 21,94 % (95 % CI, 9,37–43,31). Schließlich betrug die Prävalenz von psychischer Belastung ($k = 19$) 13,29 % (95 % CI, 8,80–19,57). Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nur bei HCWs ($z = 2,69$, $p < 0,05$) gefunden, die eine höhere Prävalenz von Schlaflosigkeit hatten als andere.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse legen nahe, dass die kurzfristigen psychischen Folgen von COVID-19 in den betroffenen Ländern und über die Geschlechter hinweg gleich hoch sind. Berichte über Schlaflosigkeit sind jedoch bei HCW signifikant höher als in der Allgemeinbevölkerung.

■ Psychiatric symptomatology associated with depression, anxiety, distress, and insomnia in health professionals working in patients affected by COVID-19: A systematic review with meta-analysis

da Silva FCT, Neto MLR. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021; 104: 110057.

Abstract

Background: Health professionals are key personnel to containing infectious diseases like COVID-19. In the face of long work shifts (that reach 16h per

day on average), the risk of getting infected by a high-infectious disease and the lack of enough biological protection measures, mental suffering among

health professionals suddenly became evident.

Methods: We carried out an updated meta-analysis to investigate the psychi-

atric impacts on health professionals in the face of the physical and psychological conditions to which they are subjected due to the high demands of the COVID-19 pandemic. Papers were researched in four databases from December 2019 to April 2020. In total, eight papers were included in the study.

Results: Health professionals working to fight COVID-19 are being more se-

verely affected by psychiatric disorders associated with depression, anxiety, distress and insomnia, stress, and indirect traumatization than other occupational groups. No significant differences were observed in the publication bias.

Conclusion: There is a strong association between health professionals and COVID-19 in terms of psychiatric re-

percussions. Our meta-analysis showed that health professionals have a higher level of indirect traumatization, in which the level of damage exceeds psychological and emotional tolerance and indirectly results in psychological abnormalities. The incidence of obsessive-compulsive traces and somatizations was higher in situations involving front-line professionals.

Psychiatrische Symptomatik im Zusammenhang mit Depressionen, Angstzuständen, Leiden und Schlaflosigkeit bei Angehörigen der Gesundheitsberufe, die mit COVID-19-Patienten arbeiten: ein systematischer Review mit Metaanalyse

Hintergrund: Angehörige der Gesundheitsberufe sind Schlüsselpersonen für die Eindämmung von Infektionskrankheiten wie COVID-19. Angesichts langer Arbeitsschichten (die durchschnittlich 16 Stunden pro Tag erreichen), des Infektionsrisikos durch eine hoch infektiöse Krankheit und des Mangels an ausreichenden biologischen Schutzmaßnahmen wurde plötzlich das psychische Leiden der Angehörigen der Gesundheitsberufe deutlich.

Methode: Die Autoren haben eine aktualisierte Metaanalyse durchgeführt, um die psychiatrischen Auswirkungen auf Angehörige der Gesundheitsberufe angesichts der physischen und psychischen Bedingungen zu untersuchen, denen sie aufgrund der hohen Anforderungen durch die COVID-19-Pandemie ausgesetzt sind. Die Arbeiten wurden von Dezember 2019 bis April 2020 in vier Datenbanken recherchiert. Insgesamt wurden acht Arbeiten in die Studie aufgenommen.

Ergebnisse: Angehörige von Gesundheitsberufen, die an der Bekämpfung von COVID-19 arbeiten, sind stärker von psychiatrischen Störungen betroffen, die mit Depressionen, Angstzuständen, Disstress und Schlaflosigkeit, Stress und indirekter Traumatisierung verbunden sind, als andere Berufsgruppen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Publikationsverzerrung beobachtet.

Schlussfolgerung: In Bezug auf die psychiatrischen Auswirkungen besteht eine starke Assoziation zwischen Angehörigen der Gesundheitsberufe und COVID-19. Die Metaanalyse hat gezeigt, dass Angehörige der Gesundheitsberufe einen höheren Grad an indirekter Traumatisierung aufweisen, bei dem der Schaden die psychologische und emotionale Toleranz übersteigt und indirekt zu psychischen Symptomen führt. Die Inzidenz von zwanghaften Symptomen und Somatisierungen war in Situationen, an denen Fachleute an vorderster Front beteiligt waren, höher.

Literatur:

1. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 594–600.
2. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93: 1013–22.

Fazit für die Praxis

Psychopathologische Syndrome sind in der Allgemeinbevölkerung und noch deutlicher bei Gesundheitsberufen, die durch die COVID-19-Pandemie betroffen sind, angestiegen, wie die 2 oben angeführten Meta-Analysen deutlich zeigen. Durch diese psychosoziale Belastung ergibt sich ein erhöhter Unterstützungsbedarf auf psychischer und sozialer Ebene. Für COVID-19-Infizierte, insbesondere dann wenn sie ein stationäres Setting oder sogar intensivmedizinische Interventionen benötigen, braucht es aber deutlich mehr – hier geht es vor allem auch um Langzeitfolgen.

Durch die von COVID-19-Infektion ausgelösten Störungen des Immunsystems (z. B. „Cytokin-Sturm“) dürften sich auch psychopathologische Symptome entwickeln, insbesondere bei schwerem akutem respiratorischem Syndrom dürfte dies mit psychiatrischen Auswirkungen verbunden sein [1].

COVID-19-bedingte Fatigue ist das häufigste Symptom, bei 72 % der Patienten nach einer Intensivstationsaufnahme und bei 60,3 % der Patienten nach einer allgemeinen COVID-19-Stationaufnahme. Die nächsthäufigsten Symptome sind Atemnot (65,6 % in der Intensivgruppe und 42,6 % in der Stationsgruppe) und psychische Belastung (46,9 % in der Intensivgruppe und 23,5 % in der Stationsgruppe). Auch die Lebensqualität (EQ5D) ist klinisch signifikant reduziert (bei 68,8% in der Intensivgruppe und bei 45,6 % in der Stationsgruppe) [2].

Einen Monat nach stationärer Aufnahme wegen COVID-19-Infektion erfüllen 28 % der Patienten posttraumatische Kriterien und 31 % Depressionskriterien. 42 % hatten Angstzustände, 20 % Zwangssymptome und 40 % Schlaflosigkeit. Insgesamt leiden 56 % im psychopathologischen Bereich mindestens unter einer der klinischen Dimensionen [1].

Diese Symptome müssen umfassend nach dem bio-psychosozialen Modell behandelt werden, u.a. indem entsprechende Einrichtungen für COVID-19-Überlebende eingerichtet werden.

Korrespondenzadresse:

Prim. Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Martin Aigner
Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Tulln
Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften
A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10
E-Mail: martin.aigner@tulln.lknoe.at





**Save
the
Date**

57. Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für
Neurochirurgie

**Neuro-
restauration**
Funktionserhalt &
Wiederherstellung

23.9.-25.9.2021
Klagenfurt

Lakeside Science & Technology Park

Sekundärprävention von Schlaganfall

H. Leitner

Orale Antikoagulation ist die effektivste Maßnahme zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern. Die Verfügbarkeit von Substanzen, die die Wirkung der Nicht-Vitamin K-Antagonisten-oralen Antikoagulantien (NOAKs) aufheben, ermöglicht ein sicheres und rasches Management von Notfällen wie Schlaganfällen oder Blutungen unter oraler Antikoagulation.

„Antikoagulation ist die bei weitem effektivste Maßnahme zur Sekundärprävention eines Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern“, sagt **Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Universität Duisburg-Essen (D)**. Eine Metaanalyse hat weiters gezeigt, dass das Risiko für einen erneuten Schlaganfall oder eine systemische Thromboembolie (STE) bei Behandlung mit einem Nicht-Vitamin K-antagonistischen oralen Antikoagulans (NOAK) gegenüber dem Vitamin K-Antagonisten (VKA) Warfarin um 15 % gesenkt ist [1]. Die Reduktion des Risikos für einen hämorrhagischen Schlaganfall unter NOAK-Therapie betrug gegenüber dem VKA 49 %. Darüber hinaus war das Risiko für schwere Blutungen mit NOAKs um 11 % reduziert.

So wird in den aktuellen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) für Patienten mit Vorhofflimmern und einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Anamnese eine Langzeitbehandlung mit einem oralen Antikoagulans empfohlen, wobei NOAKs der Vorzug gegenüber einem VKA gegeben werden soll [2]. Ähnlich lautende Empfehlungen finden sich auch in den Guidelines der European Stroke Organization (ESO) [3].

Der Beginn oder die Wiederaufnahme der Antikoagulation nach einem akuten Schlaganfall ist abhängig von der Schwere des Ereignisses. So sollte nach einer TIA sofort, nach einem milden Schlaganfall nach 3 bis 4 Tagen, nach einem moderaten Schlaganfall nach etwa 8 Tagen und nach einem schweren Schlaganfall nach zwei Wochen mit der oralen Antikoagulation begonnen werden [4]. Ein Bridging mit Heparinen oder VKA wird nicht empfohlen [2, 3].

Quelle: Atrial Fibrillation and Anticoagulation in Secondary Stroke Prevention: What is Important for the Patients? Meet The Experts Online Meeting, 9. November 2020.

Aktuelle Studien

Eine ebenfalls wirksame Maßnahme in der Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen ist die Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C). So hat eine rezent publizierte Metaanalyse gezeigt, dass eine Statin-basierte lipidsenkende Therapie das Risiko für einen erneuten Schlaganfall um 20 % senkt [5]. LDL-C-Zielwerte < 70 mg/dl sind dabei mit einer signifikant höheren Reduktion des Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse und Tod assoziiert als Zielwerte < 90 mg/dl [6]. Das Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, war jedoch nicht signifikant unterschiedlich bei den beiden LDL-C-Zielwerten.

Eine weitere, rezent publizierte Studie ging der Frage nach, ob Ticagrelor plus Aspirin im Vergleich zu Aspirin alleine die Inzidenz von vaskulären Ereignissen oder Tod nach akutem Schlaganfall senkt [7]. Es zeigte sich in der Gruppe mit Ticagrelor plus Aspirin zwar eine Reduktion des Risikos für Schlaganfall und Tod nach 30 Tagen um 17 %, allerdings war das Risiko für schwere Blutungen in dieser Gruppe viermal höher als im Studienarm mit Aspirin alleine. Patienten mit Vorhofflimmern waren in allen drei angeführten Studien exkludiert.

Schlaganfall und COVID-19

Die Inzidenz von akuten Schlaganfällen bei Patienten mit COVID-19 liegt zwischen etwa 1 % und 3 % [8]. In einer Studie aus Wuhan (China) wurden die Auswirkungen von COVID-19 auf Patienten mit einem Schlaganfall in der Anamnese untersucht [9]. Dabei zeigt sich, dass die Mortalität von COVID-19-Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall signifikant höher ist als von COVID-19-Patienten ohne Schlaganfall in der Anamnese.

Eine Studie aus New York aus dem Frühjahr 2020 ergab, dass Schlaganfälle bei

Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion deutlich schwerer verlaufen (NIHSS 19 vs. 8) und mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert sind (64 % vs. 9,3 %) als bei Patienten ohne Infektion [10]. „COVID-19 ist mit einem inflammatorischen, prothrombotischen Zustand sowie endothelialen Störungen assoziiert. Vaskulitiden bzw. pathologische Veränderungen der Gefäße mit perivaskulärer Inflammation sind für den Zusammenhang von COVID-19 und Schlaganfall verantwortlich“, erklärt Diener.

Die COVID-19-Pandemie hat auch die Versorgung von TIA- bzw. Schlaganfallpatienten beeinflusst. So wurden weniger Patienten mit TIAs hospitalisiert, die Corona-Testung führte zu Verzögerungen in den Notaufnahmen, Bettenkapazitäten wurden reduziert u.v.m. [11]. „Wir müssen unsere Standard-Prozeduren an diese Herausforderungen anpassen, um Schlaganfallpatienten optimal betreuen zu können“, schließt Diener.

Antikoagulation antagonisieren

Trotz Sekundärprävention mit einem NOAK können Komplikationen auftreten. So hat die RE-LY-Studie ergeben, dass die jährliche Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen bei Sekundärprävention mit Dabigatran 150 mg 2 × täglich bei 0,92 % und die von intrakraniellen Blutungen (ICH) bei 0,30 % liegt [12]. „Wir brauchen daher Therapieoptionen, um Patienten in diesen Situationen zu behandeln“, sagt **Dr. Aleš Tomek, Universitätsspital Motol, Prag (CZ)**. Eine intravenöse Thrombolyse (IVT) ist bei Patienten mit akutem Schlaganfall unter effektiver Antikoagulation kontraindiziert [13].

Um eine IVT durchführen zu können, muss daher die antithrombotische Wirkung aufgehoben werden. Zu Vitamin K zur Antagonisierung der Wirkung von Warfarin, Fresh Frozen Plasma, aktivierte Prothrombin-Komplex-Konzentrate und rekombinantem aktivierten Faktor VII liegen keine oder nur unzureichende Daten für die Anwendung in Zusammenhang mit der IVT vor. Auch für

IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 53
1) Praxbind[®] Fachinformation
AT/PX/0620/PC-AT-101489

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

Andexanet alfa liegt bisher keine Zulassung in der Indikation IVT nach Schlaganfall vor. Der einzige Antagonist eines NOAKs, der auch für die Antagonisierung der Antikoagulation vor einer IVT zugelassen ist, ist Idarucizumab, der die Wirkung von Dabigatran aufhebt [14].

Eine Reihe von Fallserien, in denen die antikoagulatorische Wirkung von Dabigatran mittels Idarucizumab bei Schlaganfallpatienten, die einer IVT unterzogen wurden, aufgehoben wurde, belegen die Durchführbarkeit dieses Therapiekonzepts. Tomek berichtet von einer Fallserie am Prager Motol-Krankenhaus, an dem 13 Patienten unter Dabigatran-Therapie einen Schlaganfall erlitten hatten und nach Verabreichung von Idarucizumab einer IVT unterzogen wurden [15]. 10 Patienten (76,9 %) zeigten drei Monate nach der IVT ein gutes klinisches Ergebnis, 3 waren verstorben (23,1 %). Es traten 3 Fälle von ICH auf. Diese Resultate bestätigen laut den Autoren die Sicherheit und Wirksamkeit der IVT nach Antagonisierung von Dabigatran mittels Idarucizumab in der klinischen Praxis.

Für die praktische Anwendung empfehlen die Guidelines, mit der IVT nicht zu warten, bis Ergebnisse der Koagulationstests vorliegen, sondern unmittelbar Idarucizumab $2 \times 2,5$ mg zu verabreichen, wenn innerhalb der letzten 48 Stunden Dabigatran eingenommen wurde [16]. Dadurch könne die „Door-to-Needle-Time“ laut Tomek verkürzt werden.

Die Zulassungsstudien der unterschiedlichen NOAKs haben im Vergleich zu Warfarin ein signifikant geringeres ICH-Risiko ergeben. Trotzdem kann es auch unter NOAK-Behandlung zu einer ICH kommen. Die Ausbreitung der Blutung ist ein unabhängiger Faktor für die Mortalität und Behinderung nach einer ICH [17], weshalb bei antikoagulierten Patienten die rasche Ausschaltung der Antikoagulation von entscheidender Bedeutung ist. In der RE-VERSE AD-Studie konnte gezeigt werden, dass Idarucizumab bei Patienten mit ICH die Antikoagulation durch Dabigatran unmittelbar und komplett aufhebt [18].

„Mit Idarucizumab ist die Chance größer, die Ausbreitung der Blutung einzugrenzen und die Mortalität zu senken“,

fasst Tomek zusammen. Auch in den ESO-Guidelines findet sich eine starke Empfehlung für die Anwendung von Idarucizumab bei Patienten, die unter Dabigatran eine ICH erleiden [19].

Der informierte Patient

„Von den Patienten mit Vorhofflimmern, die einen Schlaganfall erleiden, war ein Großteil vor dem Schlaganfall nur unzureichend antikoaguliert. Wir benötigen daher Interventionen, um mehr Patienten einer Antikoagulation zuzuführen“, sagt **Prof. Dr. Dragos Vinereanu, Universität Carol Davila, Bukarest (RO)**. In einer unter Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführten Befragung war rund die Hälfte der Patienten nicht über das Blutungsrisiko bei oraler Antikoagulation und über die Verfügbarkeit von NOAKs informiert, wobei ein direkter Zusammenhang zwischen Bildung und Wissen bestand [20].

In der IMPACT-AF-Studie konnte gezeigt werden, dass vielseitige Information mit unterschiedlichen Maßnahmen, reichend von der Information durch den behandelnden Arzt über regelmäßige Erinnerungen mittels Telefon und Textnachricht, webbasiertes und gedrucktes Informationsmaterial sowie die Fortbildung der betreuenden Ärzte, den Anteil an Patienten, die mit einem OAK behandelt wurden, signifikant erhöht [21]. Die vielseitige Intervention resultierte auch in einer relativen Reduktion des Schlaganfallrisikos um 52 % innerhalb eines Jahres. Die Wichtigkeit der Patientenschulung wurde auch von der ESC erkannt und in den aktualisierten Guidelines wird eine Empfehlung für ein integriertes Management mit einem strukturierten, multidisziplinären Ansatz für Ärzte, Patienten und deren Angehörige gegeben [2].

Zufriedenheit mit der Medikation und einfaches Medikamentenmanagement sind Faktoren, die zur Adhärenz der Patienten beitragen. In der RE-SONANCE-Studie zeigte sich, dass die Patientenzufriedenheit mit Dabigatran signifikant höher als mit dem VKA ist, sowohl bei Neueinstellung auf das jeweilige Studienmedikament als auch beim Wechsel vom VKA auf Dabigatran [22].

Literatur:

1. Ntaios G et al. Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2017; 12: 589–96.
2. Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; Aug 29: ehaa612 [online ahead of print].
3. Klijn CJ et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019; 4: 198–223.
4. Munn D et al. A survey of opinion: When to start oral anticoagulants in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation? *Eur Stroke J* 2018; 3: 355–60.
5. Milionis H et al. Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis and critical overview. *Int J Stroke* 2020; 15: 377–84.
6. Amarenco P et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020; 382: 9.
7. Johnston SC et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020; 383: 207–17.
8. Tan YK et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 587–95.
9. Zhang L et al. Clinical course and mortality of stroke patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Stroke* 2020; 51: 2674–82.
10. Yaghi S et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke* 2020; 51: 2002–11.
11. Leira EC et al. Preserving stroke care during the COVID-19 pandemic: Potential issues and solutions. *Neurology* 2020; 95: 124–33.
12. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
13. Powers WJ et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110.
14. Praxbind SPC 2018.
15. Šaňák D et al. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke after a reversal of dabigatran anticoagulation with idarucizumab: a real-world clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 2479–83.
16. Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–93.
17. Kazui S et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 1996; 27: 1783–7.
18. Pollack CV et al. Idarucizumab for Dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–41.
19. Christensen H et al. European Stroke Organisation guideline on reversal of oral anticoagulants in acute intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J* 2019; 4: 294–306.
20. Hernández Madrid A et al. Differences in attitude, education, and knowledge about oral anticoagulation therapy among patients with atrial fibrillation in Europe: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2016; 18: 463–7.
21. Vinereanu D et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017; 390: 1737–46.
22. Vinereanu D et al. Patient perception of anticoagulant treatment for stroke prevention (RE-SONANCE study). *Open Heart* 2020; 7: e001202.

Fachkurzinformation siehe Seite 53

Weitere Information:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH
& Co KG
Mag. (FH) Sonja Weisz
A-1121 Wien, Dr.-Boehringer-Gasse 5–11
E-mail:
sonja.weisz@boehringer-ingelheim.com

Mit freundlicher Unterstützung von
Boehringer Ingelheim

SARS-CoV-2 und Melatonin: „Silver Bullet“ für Impfung und Therapie von COVID-19?

S. Fisch

Vor allem ältere Menschen leiden besonders unter den Folgen einer Infektion mit SARS-CoV-2. Einer der Gründe könnte ein – gegenüber Jüngeren – deutlich niedrigerer Melatonin-Spiegel sein. Melatonin kann rezenten Studienergebnissen zufolge dazu beitragen, das Immunsystem zu stärken, um die Wirkung einer Impfung zu verbessern sowie Schäden aufgrund COVID-19 entgegenzuwirken. Ist Melatonin daher eine „Silver-Bullet“, eine einfache Lösung für ein kompliziertes Problem?

Seit 27. Februar 2020 bis dato sind in Österreich 133.501 Personen über 55 Jahren an COVID-19 erkrankt [1]. Bei jüngeren Personen verursacht das Virus in der Regel relativ geringe Schäden, unter anderem deshalb, weil sie einen deutlich höheren Melatoninspiegel aufweisen als ältere Menschen [2].

Melatonin wirkt antioxidativ sowie entzündungshemmend und verringert die Schäden, die infolge einer Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus auftreten können. Rezente Studien deuten darauf hin, dass Melatonin in retardierter Form und geeigneter Dosierung in vielfacher Weise wirksam sein kann:

- Es könnte die Wirksamkeit der Immunantwort und die Dauer der durch die Impfung induzierten Immunität steigern.
- Aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften und seiner pleiotropen Wirkung auf das Immunsystems könnte Melatonin auch Nebenwirkungen von Impfstoffen verhindern [3].

Dabei ist eine Dosierung günstig, die eine anhaltende Plasmakonzentration von Melatonin für mindestens 7–8 Stunden induziert. Dafür ideal ist Melatonin in retardierter Form in der Dosis 2 mg pro Tag (in Österreich enthalten in Circadin®). Eine Verabreichung von suprapharmakologischen Dosen sollte vermieden werden, weil damit die Immunantwort verringert werden könnte.

■ Eintrittspforte ACE-System

SARS-CoV-2 tritt über das Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) 2 in Lungenepithelzellen und andere Gewebe und Organe in den Organismus

ein. Das Virus infiziert in erster Linie die Zellen des Alveolarepithels. Die Infektion der Zellen erfolgt über das Andocken des Spike-Glykoproteins auf der Virosoberfläche an das ACE2-Dimer [4]. Dabei wird die Induktion einer Typ-I-Interferon-Antwort in virusinfizierten Zellen durch spezifische virale Proteine unterdrückt. Es kommt nicht zu einer Sofortantwort des Immunsystems, was die Virusreplikation während der ersten Tage der Infektion begünstigt und eine erhöhte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und den massiven Einstrom von T-Zellen und neutrophilen Granulozyten ermöglicht.

■ Melatonin: potenzielle Wirkung bei viralen Infektionen

Melatonin weist eine antiinflammatorische, immunregulatorische und antioxidative Wirkung auf [5, 6]. Es bewirkt eine Reduktion proinflammatorischer Zytokine und erhöht den Spiegel antiinflammatorischer Zytokine [7, 8]. Stark proinflammatorische, glykolytische M1-Makrophagen werden in antiinflammatorische M2-Makrophagen umgewandelt, die die mitochondriale oxidative Phosphorylierung nutzen [9].

Melatonin ist ein Radikalfänger und wird zudem zu Verbindungen mit hoher antioxidativer Aktivität metabolisiert. Indirekt wirkt Melatonin zytoprotektiv, indem es die Synthese antioxidativer Enzyme stimuliert und pro-oxidative Enzyme hemmt.

■ Geringeres Sepsis-Risiko

Patienten mit COVID-19 und einem schweren Krankheitsverlauf weisen ein

erhöhtes Risiko für Sepsis und Herzstillstand auf [10, 11]. Derzeit verfügbare Informationen zeigen, dass Melatonin den septischen Schock durch Hemmung des NLRP3-Signalwegs verbessern kann [12]. Bei kritisch erkrankten Patienten reduziert Melatonin den Einsatz von Sedativa sowie die Häufigkeit von Schmerzen, Unruhe und Angst [13]. Daher liegt die Konzentration für den Einsatz hochdosierten Melatonins bei COVID-19 nicht nur auf der Abschwächung infektionsbedingter Ventilationsstörungen und neurologischer Komplikationen, sondern auch auf der allgemeinen Verbesserung und Prävention möglicher Komplikationen [14]. Risikopatienten zeigten einen Vorteil in der Verbesserung der klinischen Symptomatik, bis zu einem Überlebensvorteil. Mit Ausnahme von Schläfrigkeit wurden keine signifikanten Nebenwirkungen einer Melatonin-Gabe festgestellt [2].

■ Neuroprotektive Wirkung

Bei Patienten mit schweren COVID-19-Verläufen sind neurologische Komplikationen, u.a. „brain fog“, Geruchs-/Geschmacksstörungen, Paralyse oder Delirium, dokumentiert [2]. Die Verabreichung von Melatonin vor der nächtlichen Ruhephase verbessert nicht nur die Schlafqualität und bringt den zirkadianen Rhythmus wieder ins Lot, sondern wirkt auch kognitiver Degeneration entgegen [15].

■ Melatonin: Booster für die Impfung

Die Impfung, vor allem älterer Personen, steht derzeit im Mittelpunkt des gesundheitspolitischen Interesses. Melatonin könnte in dieser besonders gefährdeten Gruppe zu einer Erhöhung der IgG-Antikörperantwort nach einer Impfung führen und der altersbedingten Immunsuppression entgegenwirken [16]. Das spricht für einen unterstützten Einsatz von Melatonin im Rahmen der Impfung gegen SARS-CoV-2, um die Immunität zu verstärken und un-

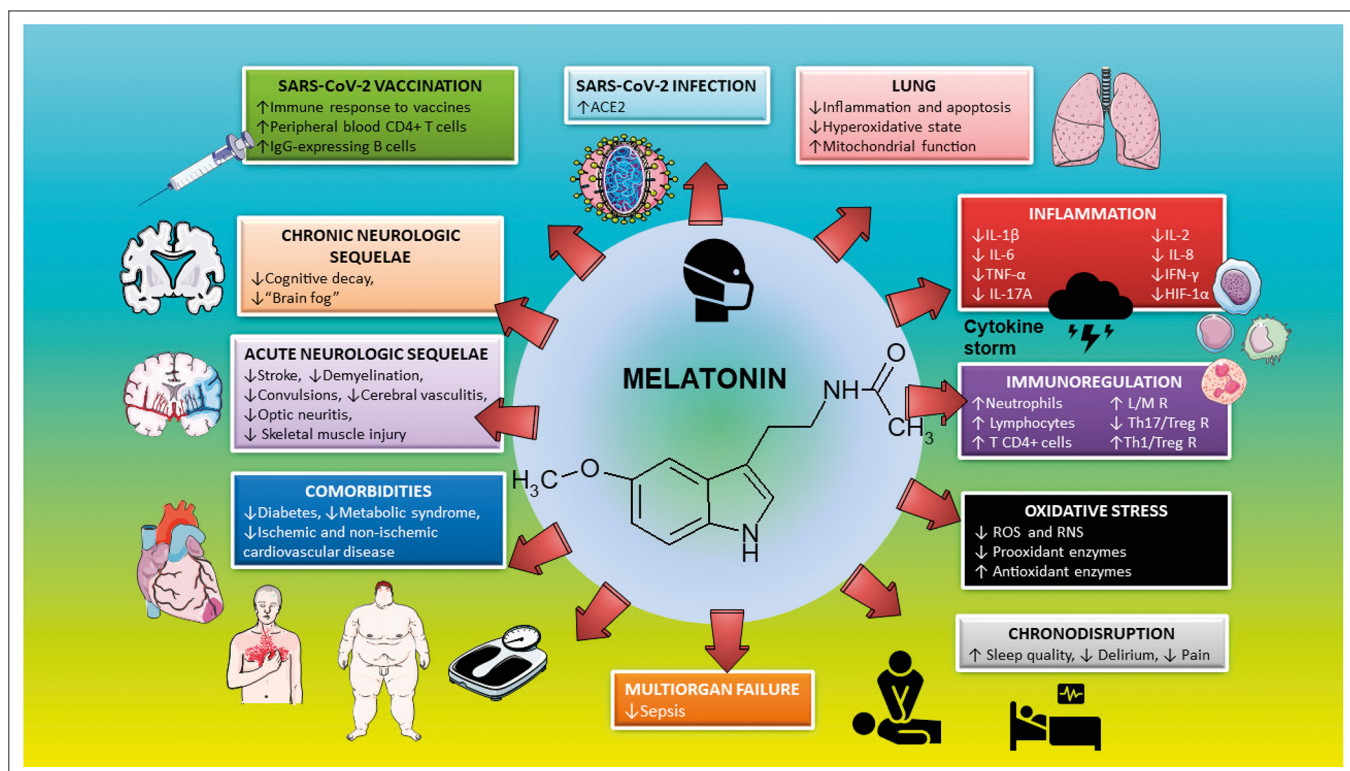


Abbildung 1: Melatonin als multifaktorielles therapeutisches Agens bei SARS-CoV-2-Infektion, Legende: ROS – radical oxygen species, RNS – radical nitrogen species, L/M R – lymphocyte/monocyte ratio (Nachdruck aus [14], Open Access Journal, Creative Common CC BY license)

erwünschte Wirkungen des Impfstoffes zu verhindern [2].

Fazit

Melatonin kann dazu beitragen, die Entwicklung schwerer Krankheitssymptome bei COVID-19-Patienten zu verhindern sowie den Schweregrad der Symptome und neurodegenerative Folgen zu mildern. Darüber hinaus kann es dabei helfen, Reinfektionen zu reduzieren.

Als starkes immunverstärkendes Adjuvans könnte Melatonin die Wirksamkeit der Immunantwort und die Dauer der durch Impfung induzierten Immunität durchaus steigern (siehe Abbildung 1) [14].

Literatur:

1. AGES-Dashboard, <https://covid19-dashboard.ages.at/> [abgerufen am 18.02.2021]
2. Cardinali DP. High doses of melatonin as a potential therapeutic tool for the neurologic sequelae of covid-19 infection. *Melatonin Res* 2020; 3: 311–7.
3. Maestroni G. Exogenous melatonin as potential adjuvant in anti-Sars-Cov2 vaccines. *J Neuroimmun Pharmacol* 2020; 15: 572–3.
4. Wong SK et al. 193-amino-acid fragment of the SARS coronavirus SpProtein efficiently binds angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem* 2004; 279: 3197–201.
5. Maestroni GJM. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 217–26.
6. Anderson G et al. Ebola virus: Melatonin as a readily available treatment option. *J Med Virol* 2015; 87: 537–43.
7. Hardenland R. Melatonin and inflammation – Story of a double-edged blade. *J Pineal Res* 2018; 65: e12525.
8. Manchester L et al. Melatonin – an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res* 2015; 59: 403–19.
9. Reiter RJ et al. Plasticity of glucose metabolism in activated immune-cells: Advantage for melatonin-inhibition of COVID-19 disease. *Melatonin Res* 2020; 3: 362–79.

10. Chen N et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
11. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
12. Volt H et al. Same molecule but different expression: Aging and sepsis trigger NLRP3 inflammasome activation, a target of melatonin. *J Pineal Res* 2016; 60: 193–205.
13. Lewandowska K et al. The role of melatonin and melatonin receptor agonist in the prevention of sleep disturbances and delirium in intensive care unit – a clinical review. *Sleep Med* 2020; 69: 127–34.
14. Cardinali DP et al. Can Melatonin be a potential „silver bullet“ in treating COVID-19 patients? *Diseases* 2020; 8: 44.
15. Cardinali DP, Vigo D, Oliver N, Vidal MF, Brusco LI. Melatonin therapy in patients with Alzheimer's disease. *Antioxidants* 2014; 3: 245–77.
16. Cardinali DP et al. Melatonin and the immune system in aging. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15: 272–8.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 41

Circadin 2 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Stand der Information:** 07.05.2020. **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_2020_003

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 08.2019

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

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.ema.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.

Neurexan®: Ruhe im Gehirn mit dem natürlichen Arzneimittel Neurexan®

S. Fisch

Mehr als 50 Prozent der österreichischen Bevölkerung fühlt sich (dauerhaft) gestresst [1]. Langanhaltender Stress kann zu einer Dauerbelastung von Körper und Seele und weitergehend zu Erkrankungen wie etwa Angststörungen, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Depressionen und Schlafstörungen aber auch zu Hypertonie, erhöhter Herzfrequenz und Fettstoffwechselstörungen führen [2–4].

■ Körperliche Auswirkungen von Stress

Nicht nur dauerhafter Distress, sondern schon eine moderate Stressbelastung sorgt für Veränderungen im Gehirn. In fMRT-Untersuchungen zeigten sich bei Probanden, die einer moderaten Stressbelastung ausgesetzt worden waren, veränderte neuronale Verbindungsmuster in der Amygdala, dem Striatum und dem dorsolateralen und ventromedialen präfrontalen Kortex [5].

In der Medizin wird Stress als „ein Zustand des Organismus“, der durch ein spezifisches Syndrom (erhöhte Sympathikusaktivität, vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen, Blutdrucksteigerungen und Ähnliches) gekennzeichnet ist, definiert [6].

Auch die Immunabwehr kann über Dauerstress negativ beeinflusst werden. Diese wird über das sympathische Nervensystem und die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beeinflusst. Die beiden Hirnregionen, die dabei die wichtigste Rolle spielen, sind Amygdala und Hypothalamus. Die Amygdala, die in der emotionalen Bewertung von wiederkehrenden Situationen und Gefahren eine zentrale Rolle spielt, wird durch andauernden Stress ständig angeregt, was zu einer Zunahme von Angstzuständen führen kann.

■ Stress und die Reaktionen des Gehirns

Um Reaktionen im Gehirn auf Stresszustände sichtbar zu machen, wird die funk-

tionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) eingesetzt. Die nicht-invasive Methode macht sich den BOLD-Effekt* zunutze, der die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut misst. Diese Messung zeigt Magnetfeldveränderungen in unterschiedlichen Gehirnregionen in bestimmten Situationen, denen die untersuchte Person ausgesetzt ist.

Von besonderem Interesse ist dabei die neuronale Verschaltung von Amygdala und Kortex [7]. So konnte in früheren fMRT-Studien bereits gezeigt werden, dass es unter Stress zu Veränderungen des autonomen Nervensystems und stressinduzierten Modulationen in der Verknüpfung von Amygdala und Kortex kommt.

■ NEURIM-Studie untersucht Nx4-Wirkung (Neurexan®)

In die NEURIM-Studie (Neuronal Correlates of Neurexan Action in Mildly to Moderately Stressed Proband) wurden insgesamt 39 männliche Probanden an der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg eingeschlossen [8]. In der randomisierten placebokontrollierten Cross-over-Studie wurde die Wirkung von Nx4 (Neurexan®) auf die Amygdala-Aktivität unter akutem Stress untersucht. Nx4 wurde dabei doppelblind gegen Placebo getestet. Die Vorteile des Cross-over-Designs im Vergleich zu einem Parallel-Gruppen-Design lagen in einem verringerten Einfluss von Störfaktoren, einer Zunahme der statistischen Aussagekraft und einer Reduktion der Stichproben-Größe [9].

Die Studie untersuchte die Auswirkungen von emotionalem Stress, die „Region of Interest“ (ROI) stellte die

Amygdala dar. Um speziell die Aktivierung der Amygdala und die Wirkung von Nx4 zu untersuchen, wurde ein Gesichtvergleich nach Hariri durchgeführt [10]. Basierend auf bereits früher beobachteten stressreduzierenden Effekten von Nx4 wurde die Hypothese aufgestellt, dass Nx4 die Reaktion der Amygdala herunterreguliert. Ebenfalls wurde untersucht, ob diese Reduktion mit stressinduzierten subjektiven Stresssymptomen, gemessen mit der Visual Analogue Scale (VAS), korrelierten. Der primäre Endpunkt war die Reaktion der Amygdala auf Nx4.

Studiendesign (Abb. 1)

Insgesamt 39 Probanden nahmen an der Studie teil. Ihr Alter lag zwischen 31 und 59 Jahren. Die Teilnehmer wiesen milde bis moderate Stress-Scores auf, gemessen mit Hilfe der „Perceived Stress Scale“ (PSS) [11] (Range 10 bis 24) und dem „Trier Inventory of Chronic Stress“- (TCS) [9] Score (9 bis 30). Alle 39 Probanden beendeten die Studie (20 erhielten zuerst Nx4, 19 zuerst das Placebo) und konnten in die Analyse einbezogen werden.

Jeder Studienteilnehmer absolvierte drei Besuche im Studienzentrum. Vor den Messungen (fMRT und EEG) erfolgte eine genaue Untersuchung (medizinische und psychologische Symptome, psychometrische Tests).

Rund 40 bis 60 Minuten vor dem zweiten Scan erhielten die Probanden eine Einzeldosis Nx4 (drei Tabletten) oder Placebo. Die anschließenden Untersuchungen erfolgten im Ruhezustand sowie unter akutem Stress. Die Probanden absolvierten dabei fünf verschiedene Aufgaben, darunter Kopfrechnen, die Betrachtung emotionaler Bilder und geometrischer Formen nach der Hariri-Methode. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich Reaktionen in der Amygdala induzieren, was erlaubt, die Wirkung von Nx4 auf emotionale Reaktionen auf neuronaler Ebene zu untersuchen.

* BOLD-Effekt: Blood-Oxygenation-Level Dependent Effect

Entspannen am Tag, besser schlafen in der Nacht.



Die Vorteile von Neurexan® auf einen Blick:

- Verfügt über eine bewährte vierfache Wirkstoffkombination¹
- Die Wirkung ist durch zahlreiche Studien belegt^{2,3}
- Tagsüber entspannt und beruhigt Neurexan® rasch, ohne die Leistungsfähigkeit, Konzentration oder Fahrtauglichkeit zu beeinflussen oder abhängig zu machen^{1,2}
- Hilft beim Einschlafen und verlängert die Schlafdauer³

Dosierempfehlung

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren		
Normale Beschwerden	Akute Beschwerden	Maximale Dosierung
1 – 3 x 1 Tablette pro Tag	1 Tablette alle 1/2 – 1 Stunde	12 x 1 Tablette pro Tag
Tablette unter der Zunge zergehen lassen.		

Neurexan® Tabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Avena sativa D2 0,6 mg, Coffea arabica D12 0,6 mg, Passiflora incarnata D2 0,6 mg, Zincum isovalerianicum D4 0,6 mg. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 300 mg Lactose-Monohydrat. Anwendungsgebiete: Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Nervöse Unruhezustände und Schlafstörungen. Die Anwendung dieses homöopathischen Arzneimittels in den genannten Anwendungsgebieten beruht ausschließlich auf homöopathischer Erfahrung. Bei schweren Formen dieser Erkrankungen ist eine klinisch belegte Therapie angezeigt. Neurexan wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. Zulassungsinhaber: Biologische Heilmittel Heel GmbH, Dr. Reckeweg Straße 2 – 4, 76532 Baden-Baden ATC-Code: V03AX Stand: 07/2017 Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezeptfrei, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

¹ Neurexan® aktuelle Fachinformation (07/2017)

² Dimpfel W (2007) Psychophysiological effects of Neurexan® on stress-induced electropsychograms. A double blind, randomized, placebo-controlled study in human volunteers. Meeting of the International Cell Stress Society 3B_01_P (Abst)

³ Waldschütz R et al. (2008) The homeopathic preparation Neurexan® vs. valerian for the treatment of insomnia: an observational study. Scientific World Journal 8: 411– 420

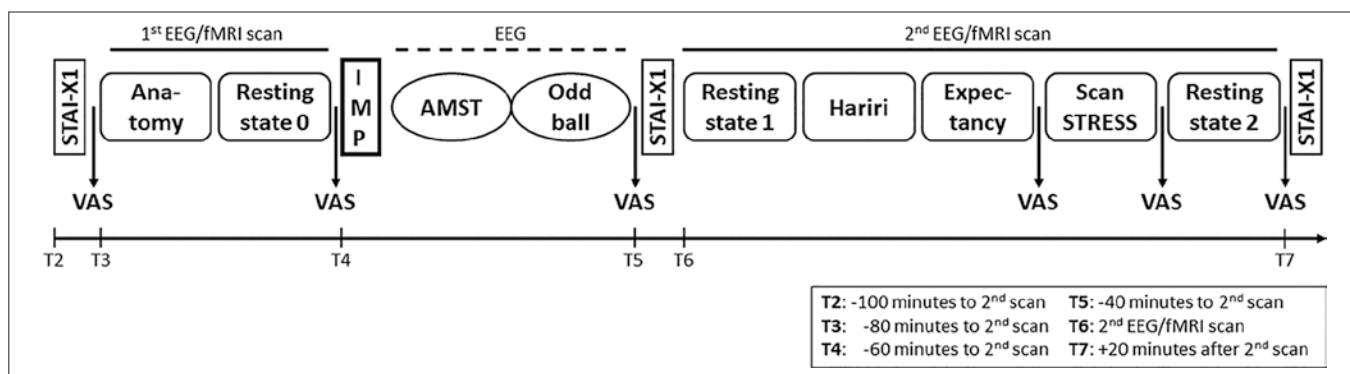


Abbildung 1: Design der Cross-over MRI-Untersuchungen (Erläuterungen siehe Text) (Legende: MRI = Magnetic Resonance Imaging; IMP = Investigational Medicinal Product; EEG = Electroencephalography; AMST = Attention Modulation by Saliency Task; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; VAS = Visual Analogue Scale; T = time point) (Nachdruck aus [9], Creative Commons Attribution 4.0 International License)

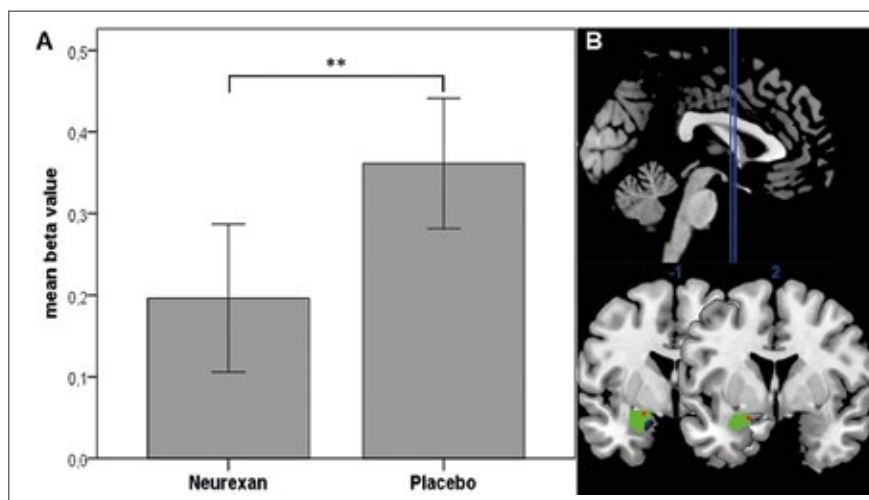


Abbildung 2: Bei der Beobachtung emotional negativ konnotierter Gesichter und Formen zeigt sich unter Nx4 eine signifikant unterschiedliche Aktivierung in der linken Amygdala gegenüber Placebo (paired t-test: $p = 0,004$, $t = -3,101$; GLM korrigiert um die Behandlungsreihenfolge: $p = 0,003$, $F = 9,764$) (Nachdruck aus [9], Creative Commons Attribution 4.0 International License)

Positive Ergebnisse von Neurexan®

In der Auswertung zeigten sich signifikante bilaterale Aktivitäten im Gyrus fusiformis, den Amygdalae und im präfrontalen Kortex sowie signifikante unilaterale Aktivitäten im rechten Thalamus. Derartige Ergebnisse wurden auch von Hariri berichtet [10]. Auch im visuellen Kortex und dem Cerebellum konnten unter Nx4 Aktivitäten beobachtet werden. Neurexan® zeigte eine biologische Aktivität im Gehirn, was mittels fMRI nachgewiesen werden konnte. Zudem scheint Nx4 die Stress-Netzwerke im Gehirn im positiven Sinne regulieren zu können.

Auch ein reduzierter Anstieg von Nervosität nach Induzierung einer akuten Stresssituation konnte unter Nx4 vs. Placebo beobachtet werden. Dies wird mit einer reduzierten Aktivität im Gyrus parahippocampalis und den Temporalappen assoziiert. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Wirkung von Nx4 auf die Nervosität ein neuronales Korrelat im ventralen System findet.

In der Zusammenschau bedeutet dies, dass Neurexan® sich im Gehirn positiv auf unterschiedliche Regionen und deren Aktivität auswirkt. Die Wirkung von Neurexan® in der Studie trat innerhalb von 40 bis 60 Minuten ein. Nebenwirkungen wurden keine beobachtet (siehe Abbildung 2: Unter Nx4 ist die Aktivierung der linken Amygdala gegenüber Placebo deutlich reduziert.)

Neurexan® ist ein schnell wirksames [8] zielgerichtetes natürliches Arzneimittel aus mehreren Komponenten, das Unruhezustände und Schlafstörungen vermindern kann. Neurexan® ist gut verträglich und führt tagsüber weder zu Müdigkeit noch zu Konzentrationsstörungen.

Literatur:

1. <https://www.market.at/market-aktuell/details/gesund-heit-2018-wie-ausgebrannt-fuehlt-sich-oesterreich.html> (abgerufen am 7.12.20)
2. McEwen B et al. Physiology and neurobiology of stress and adaption: central role of the brain. *Hormones and behaviour* 2003; 43: 2–15.
3. Folkman S et al. Dynamics of a stressful encounter: cognitive appraisal, coping, and encounter outcomes. *J Pers Soc Psychol* 1986; 50: 992–1003.

4. Ursin H et al. The cognitive activation theory of stress. *Psychoendocrinology* 2004; 29: 567–92.

5. Maier SU et al. acute stress impairs self-control in goal directed choice by altering multiple functional connections within the brain's decision circuits. *Neuron* 2015; 87: 621–31.

6. Plautmann M, Busse A, Walter U. Grundlagen zu Stress. In: KKH Kaufmännische Krankenkasse (eds.) *Weißbuch Prävention*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006.

7. McEwen BS et al. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharm* 2016; 41: 3–23.

8. Herrmann L et al. fMRI revealed reduced amygdala activation after nx4 in mildly to moderately stressed healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Sci Rep* 2020; 10: 3802.

9. Schulz P et al. Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS). Hogrefe, Göttingen, 2004.

10. Hariri AR et al. The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage* 2002; 17: 317–23.

11. Cohen S et al. A global measure of perceived stress. *Health Soc Behav* 1983; 24: 385–96.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Siponimod (Mayzent®): Signifikante Reduktion der Progression bei sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS)

S. Fisch

Seit kurzem ist der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Siponimod auch in Österreich zugelassen. Eine rezente Übersichtsarbeit zeigt, dass die Substanz einen wichtigen neuen Schritt, zur Behandlung erwachsener Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose, darstellt [1].

Multiple Sklerose ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die durch entzündlich demyelinisierende Prozesse gekennzeichnet ist [2]. Sie ist – abgesehen von Unfällen – die häufigste Ursache für Behinderung unter jungen Erwachsenen und wird meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr diagnostiziert. Weltweit sind etwa 2,2 Millionen Menschen an MS erkrankt [3]. Rund 85 % der Betroffenen leiden zum Zeitpunkt der Diagnose unter einer schubförmig remittierenden MS (RRMS). Im Verlauf von 10 bis 20 Jahren entwickeln zwei Drittel der Erkrankten eine sekundär progrediente MS (SPMS), die durch ein schrittweises Fortschreiten körperlicher Behinderung, progrediente Verschlechterung neurologischer Funktionen und kaum oder wenige Krankheitsschübe gekennzeichnet ist [4].

Zwar hat ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung zur Entwicklung mehrerer krankheitsmodifizierender Medikamente geführt, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen können, allerdings stellt eine Therapie der SPMS auch weiterhin eine Herausforderung dar.

Eine große Anzahl von Studien hat gezeigt, dass Sphingosin 1-Phosphat (S1P) eine Schlüsselrolle in etlichen physiologischen Systemen spielt. Dazu gehören etwa immunologische, kardiale und neurologische Prozesse. Dies geschieht mit Hilfe bestimmter Rezeptoren (S1P1–5), die in verschiedenen Zelltypen und Geweben unterschiedlich exprimiert werden [5]. Die Regulierung von S1P ermöglicht daher einen neuen Ansatz in der Therapie der SPMS.

■ Dualer Wirkmechanismus von Siponimod

Siponimod ist ein hochselektiver S1P1- und S1P5-Rezeptor-Modulator. Die Substanz wirkt einerseits als funktioneller Antagonist auf den S1P-Rezeptor-1 der Lymphozyten, wodurch die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten blockiert wird. Da Siponimod die Blut-Hirn-Schranke überwindet, wirkt die Substanz andererseits möglicherweise im ZNS auf Nervenzellen des Gehirns (z. B. Astrozyten, Oligodendrozyten). Diese spielen eine wichtige Rolle in der Remyelinisierung und der Behebung von ZNS-Schäden [6]. Im Gegensatz zu Fingolimod benötigt Siponimod keine In-vivo-Phosphorylierung, was in einer verkürzten Eliminationshalbwertszeit resultiert [7].

■ Siponimod: EXPAND [8] zeigt überzeugende Wirksamkeitsdaten

Die Wirksamkeit von Siponimod wurde in der multizentrischen, internationalen, randomisierten, ereignis- und expositionsgesteuerten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie EXPAND, in die ausschließlich erwachsene Patienten mit diagnostizierter SPMS (n = 1099; Verum 1105, Placebo 546) eingeschlossen wurden, untersucht. Die Patienten waren zwischen 18 und 60 Jahre alt und wiesen auf der „Expand Disability Status Scale“ (EDSS) Werte zwischen 3,0 und 6,5 auf. Die Patienten wurde in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder einmal täglich 2 mg Siponimod oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zu einer nachweisbaren Verschlechterung der Erkrankung innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 18 Monaten

folgte eine Open-Label-Extensionsphase (OLEX) der Studie mit einer Dauer von bis zu zehn Jahren. Bislang liegen Fünf-Jahres-Daten vor [9].

Zum Zeitpunkt der Time-to-event-Analyse zeigte sich in der Siponimod-Gruppe eine 3-monatige bestätigte Reduktion der Behinderungsprogression (CDP) von 21 %, bzw. eine 6-monatige bestätigte Reduktion der Behinderungsprogression von 26 % gegenüber Placebo. In der Subgruppe der Patienten mit bestätigter entzündlicher Aktivität wurde eine signifikante relative Risikoreduktion von 31 % (nach 3 Monaten) bzw. von 37 % (nach 6 Monaten) gemessen. Positive Effekte konnten zudem bezüglich des T2-Läsionsvolumens sowie auf die Hirnatrophie gezeigt werden. Klinisch relevante Ergebnisse konnten auch im Hinblick auf die Kognition erzielt werden. Es zeigte sich eine Überlegenheit von Siponimod versus Placebo über eine Zeit von 6 bis 36 Monaten [10].

■ EXPAND: 5-Jahres-Daten erhärten Wirksamkeit und Sicherheit

Die positiven Effekte von Siponimod auf die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit (cognitive processing speed, CPS) und Krankheitsschübe, die bereits während der EXPAND-Studiendauer nachgewiesen werden konnten, setzten sich auch in der Open-Label-Extensionsphase (OLEX) über fünf Jahre fort [10]. Von den 1224 Patienten, die in die Extensionsphase eintraten, sind nach 5 Jahren noch 72 % unter Siponimod-Behandlung. Bei jener Gruppe, die seit Beginn der Studie kontinuierlich eine Siponimod-Therapie erhielt (2 mg/Tag), konnte die Zeit bis zur 6-monatigen bestätigten Reduktion der Behinderungsprogression (CDP), gegenüber jener Gruppe, die von Placebo auf Siponimod gewechselt hatte, um 54 % verzögert werden (21,0 vs. 13,6 Monate). Auf Basis des SDMT-Scores (Symbol Digit Modalities Test), mit dem man die kognitive

Verarbeitungsgeschwindigkeit messen kann, lag sogar eine Verzögerung von 62 % vor (29,6 vs. 18,3 Monate). Die absolute Risikoreduktion der 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression in der Siponimod-Gruppe (EXPAND und OLEX), gegenüber der Placebo-Siponimod-Switch-Gruppe, lag bei 22 % (nach 48 Monaten).

Siponimod wurde in der EXPAND-Studie mit SPMS-Patienten gut vertragen [9]. Die Mehrheit der Patienten wies über die Studiendauer (Verum und Placebo) mehr als eine unerwünschte Nebenwirkung („treatment emergent adverse event“ – TEAE: 89 % vs. 82 %) auf. Diese waren meist mild bis moderat und führten nur in wenigen Fällen zu einem Therapieabbruch (4 % vs. 3 %). Die häufigsten TEAEs in beiden Gruppen waren:

- Kopfschmerzen
- Hypertonie
- Schwindel
- Nausea
- Diarrhoe
- erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte
- Schmerzen in den Extremitäten

Während der Extensionsphase der EXPAND-Studie sind keine neuen unerwünschten Nebenwirkungen aufgetreten.

■ Therapiebeginn mit Siponimod

Um eventuellen kardialen Nebenwirkungen in der Einstellungsphase vorzubeugen, wird die Therapie mit Siponimod schrittweise aufgetitriert. Die Therapie beginnt mit einer Titrationsphase über 5 Tage. Danach wird die

Tabelle 1: 5-Jahres-Daten zu Siponimod – Open-Label-Extensionsphase der EXPAND-Studie [8–10]

- 1224 Patienten starteten in die unverblindete Phase.
- 72 % der Patienten verblieben in der Studie.
- Die Reduktion der 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression in der Gruppe, die von Anfang an Siponimod einnahm, lag bei 54 %.
- Die Reduktion der 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression hinsichtlich der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit lag bei 62 %.
- Die Absolute Risikoreduktion, hinsichtlich der 6-monatigen bestätigten Behinderungsprogression (EDSS), in der kontinuierlichen Siponimod-Gruppe versus der Placebo-Siponimod-Switch-Gruppe lag bei 22 % (gute Verträglichkeit, keine neuen unerwünschten Nebenwirkungen).

individuelle Erhaltungsdosis von 2 mg oder 1 mg Siponimod einmal täglich, je nach Ergebnis des CYP2C9-Genotypisierungstests, eingenommen [11].

■ Siponimod: Zusammenfassung

Siponimod (2 mg oder 1 mg/ Tag) ist signifikant wirksamer als Placebo. Dies betrifft die Reduktion klinischer und MRT-definierter Outcomes in Bezug auf Krankheitsaktivität und Fortschreiten der körperlichen Behinderung. Dies schließt die 3-Monats-CDP ein.

Die Substanz wird in der Regel gut vertragen (Tabelle 1). In der weiterführenden Extensions-Studie wurden keine neuen unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Der positive Effekt von Siponimod blieb über bisher fünf Jahre konstant. Weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten werden in der fortlaufenden Extensions-Studie (bis zu 10 Jahre) erhoben. Siponimod stellt jedenfalls einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der SPMS dar.

Fachkurzinformation siehe Seite 53

Literatur:

1. Scott LS. Siponimod: A review in secondary progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2020; 34: 1191–200.
2. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2018; 24: 96–120.
3. Wallin MT et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 269–85.
4. Inojosa H et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol* 2019 Jul 30. doi:10.1007/s00415-019-09489-5 [Online ahead of print].
5. Dumitrescu L et al. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 143–50.
6. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of siponimod: anti-inflammatory and neuroprotective mode of action. *Cells* 2019; 8: 24.
7. Gergely P et al. The selective shingosine 1-phosphat receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 1035–47.
8. Kappos L et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391: 1263–73.
9. Kappos L et al. Long-term efficacy and safety of siponimod treatment up to 5 years in patients with secondary progressive multiple sclerosis: analysis of the EXPAND extension study. *Eur J Neurol* 2020; 27 (Suppl 1): 337.
10. Cutter G et al. Effect of siponimod on disability in EXPAND re-examined with two new subscales of the expanded disability status scale in patients with SPMS. *Neurology* 2020; 94 (15 Suppl).
11. Aktuelle Mayzent-Fachinformation.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at



SEIT 1. JÄNNER 2021
IN DER GELBEN BOX!



BEI SPMS WERTVOLLE ZEIT GEWINNEN.

MAYZENT®. Die erste orale Therapie bei SPMS mit Krankheitsaktivität.

Quelle: Kappos L et al, for the EXPAND Clinical Investigators, Lancet 2018; 391:1263-73

Perscleran® (Glatirameracetat) – die günstigste RRMS-Therapie in der HELLGELBEN BOX¹ KEINE chefärztliche Vorabbeurteilung erforderlich

Perscleran® (20 mg/ml bzw. 40 mg/ml) ist das erste und einzige¹ Nachfolge-Glatirameracetat auf dem österreichischen Markt.

Äquivalente Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerabilität von Perscleran® und Copaxone®

Wissenschaftliche Grundlagen für die Zulassung von Perscleran® beinhalten den genau definierten Herstellungsprozess, eine umfangreiche physikochemische und biologische Charakterisierung des Wirkstoffes und den Nachweis der klinischen Äquivalenz zu Copaxone®^{2,3}.

Perscleran® – die 1. Wahl bei milder/moderater RRMS⁴

Perscleran® ist mit Abstand die **günstigste MS-Therapie**⁵ – pro Patient pro Jahr werden im Vergleich zu Copaxone® 20 mg/ml 34 % = 2.490 € eingespart.⁶



Für die tägliche Therapie ist Perscleran® 20 mg/ml als echte Monatspackung (30 Stk.) erhältlich. Perscleran® 40 mg/ml wird 3 × wöchentlich verabreicht und ist als 12 Stk. Packung verfügbar^{1,2}.

G.L. Pharma bietet dem MS-Personal und den Patienten ein umfassendes & **kostenloses Service** (wie z. B. einen **Autoinjektor** zur Injektion von Perscleran® 20 mg/ml oder 40 mg/ml⁷, Schulungsunterlagen, Informationsmaterialien für Patienten u.v.m.).

Weitere Informationen:

www.gl-pharma.at
www.perscleran.at

Referenzen:

1. WVZ 03/2021.
 2. Public Assessment Reports NL/H/3212/001/DC, 6.6.2016 & NL/H/3779/001/DC, 18.1.2018, <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47219> bzw. 51725 [Letzter Zugriff: 08.10.2019]
 3. Arends RJ et al. Pharmazie 2019; 74: 449–61.
 4. Verlaufsmo. Therapie für milde/moderate RRMS lt. DGN-Leitlinien, 01/2012, AWMF-Reg.nr.: 030/050; zusätzl. ist die RöV 2005 zu berücksichtigen: „Zweckmäßigkeit & Wirtschaftlichkeit von Verschreibungen“ §2 (2) Z1 u. (3).
 5. Preisvgl. Tagestherapie (KP) Perscleran® vs. MS-Basistherapeutika (Glatirameracetat, Interferone, Dimethylfumarat, Teriflunomid) lt. WVZ 03/2021.
 6. Preisvgl. Perscleran® vs. Copaxone® 20 mg/ml p.a. (KP, WVZ 03/2021).
 7. CE-Zertifizierung entspr. Directive 93/42/EEC Medical Devices.
- *) MS = Multiple Sklerose, RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 49

Perscleran 20 mg/ml bzw. 40 mg/ml-Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zusammensetzung: 1 Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg bzw. 40 mg Glatirameracetat* entsprechend 18 mg bzw. 36 mg Glatiramer-Base. * Glatirameracetat ist das Acetatsalz synthetischer Polypeptide, welches vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthält: 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 (einschließlich der Aminosäuresequenz), jedoch ist die finale Zusammensetzung von Glatirameracetat nicht gänzlich zufällig. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Glatirameracetat ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS). Glatirameracetat ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Glatirameracetat ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Glatirameracetat) 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/ml: 4, 30 Stück; 40 mg/ml: 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: 02.2020

Perscleran®

Glatirameracetat

Referenzprodukt: Copaxone®

Die günstigste RRMS-Therapie in der hellgelben Box¹

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

- Äquivalente Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerabilität von Perscleran® und Copaxone® 20 mg/ml auf Basis einer Phase III Zulassungsstudie³
- Erhältliche Wirkstärken:
 - Perscleran® 40 mg/ml zu 12 Stück
 - Perscleran® 20 mg/ml zu 30 Stück



Perscleran® ist vergleichbar wirksam & sicher wie Copaxone®⁴

GEROT  LANNACH

www.perscleran.at

Quellen:

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 02/2021

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].

Abkürzung: RRMS = Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Migräne & Clusterkopfschmerz: Neue Fortbildungsformate für Ärzte & Patienten

Als Spezialist für Schmerztherapien engagiert sich das pharmazeutische Unternehmen Grünenthal seit jeher in der schmerzmedizinischen Weiterbildung. Nun steht mit „CHANGE PAIN compact“ ein neues DFP-approbirtes und kostenloses Fortbildungsprogramm zur Verfügung. Darüber hinaus ist Grünenthal auch in der Information von betroffenen Patienten aktiv und hat die Entwicklung von interaktiven Online-Kursen für Schmerzpatienten unterstützt.

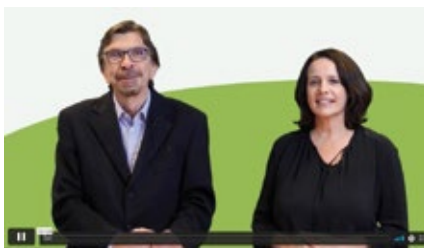
Der Bedarf an Aus- und vertiefender Fortbildung im Bereich Schmerz ist hoch. Deshalb startete das pharmazeutische Unternehmen Grünenthal mit „CHANGE PAIN compact“ eine neue Fortbildungsplattform, über die Wissen unter anderem zum Thema Migräne und Clusterkopfschmerz praxisnah vermittelt wird. Gemeinsam mit österreichischen Schmerzmedizinerinnen und unter der wissenschaftlichen Leitung von Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc, vom Zentrum für Interdisziplinäre Schmerztherapie am Klinikum Klagenfurt am Wörthersee wurden die ersten Schwerpunkte gesetzt und mit starkem Fokus auf die tägliche Praxis entwickelt.

DFP-Webinar „Migräne und Clusterkopfschmerz – Stellenwert der Triptane“

Ein Thema der interaktiven und jederzeit abrufbaren Webinare ist „Migräne und Clusterkopfschmerz – Stellenwert der Triptane“. In zwei Vorträgen präsentieren OÄ Dr. Marion Vigl, Fachärztin für Neurologie, OÄ an der Abteilung für Neurologie am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Wien, und Univ.-Prof. Dr. Christian Wöber, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Leiter des Spezialbereichs Kopfschmerz an der Uni-Klinik für Neurologie in Wien, Wissenswertes zu Migräne und dem Stellenwert der Triptane sowie Lehrreiches zu Clusterkopfschmerz und den wesentlichen Therapieoptionen.

Dr. Vigl gibt in ihrem Vortrag einen ausführlichen Einblick in die Charakteristik von Migräne und Clusterkopfschmerz.

Im Speziellen spricht sie über Definition, Prävalenz, Epidemiologie, Trigger und Diagnose. Dazu schildert sie zwei Fallberichte aus der Praxis. Prof. Wöber gibt Empfehlungen zur Akuttherapie der Migräne und referiert über den Stellenwert der Triptane bei der Behandlung. Darüber hinaus spricht er über die Akuttherapie bei Clusterkopfschmerz und Möglichkeiten zu Therapie bzw. Kurzzeit- und Langzeitprophylaxe.



Abrufbar unter:
<https://medonline.at/schmi>
oder unter
www.meindfp.at

Interaktiver Patientenkurs „Kopfschmerzen verstehen“

Darüber hinaus unterstützt Grünenthal einen neuen Service für Patienten. Interaktive Online-Kurse sollen Schmerzpatienten dabei unterstützen, ihre Erkrankung besser zu verstehen. Die Schulungen wurden in Zusammenarbeit mit der Patientenplattform Selpers.com und österreichischen Schmerzexperten entwickelt und werden sowohl von der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG) als auch von der Patientenorganisation „Allianz chronischer Schmerz

Österreich“ empfohlen. Die Kurse sind kostenlos und können jederzeit ohne Anmeldung absolviert werden.

Im Patientenkurs „Kopfschmerzen verstehen“, erfahren Patienten unter anderem, wie Migräne und Clusterkopfschmerzen entstehen und wann ein Arzt konsultiert werden sollte. Die Schulung wurde zusammen mit Dr. Marion Vigl entwickelt. Sie erklärt per Video die wichtigsten Themen rund um Kopfschmerzen in einfachen Worten. Anschauliche Illustrationen machen die Informationen noch besser verständlich. Ergänzt werden die medizinischen Inhalte um hilfreiche Tipps für den Alltag mit Schmerzen.



Abrufbar unter:
<https://selpers.com/kurs/kopfschmerzen-verstehen>



Der Kurs „Kopfschmerzen verstehen“ ist kostenlos und kann jederzeit ohne Anmeldung absolviert werden. Kursdauer: 65 Minuten.

Weitere Information:

Grünenthal Informations-Service für medizinische Fachkräfte.



Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert.



**KEINE ZEIT FÜR
MIGRÄNE!**



Wenn jede Minute zählt!

Zomig® *Nasenspray*
ZOLMITRIPTAN



Schnelle Wirkung^{1,2,3}



Langanhaltende Wirkung über 24 Stunden³



Einsetzbar bei Übelkeit und Erbrechen³



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



Grünenthal Informations-Service
für medizinische Fachkräfte.

Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert.
www.grunenthal-informationsservice.at

Referenzen: 1) Zomig® Nasenspray Fachinformation, Stand: August 2020.

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:** Selektive Serotonin (5HT₁) – Agonisten **ATC-Code:** N02CC03 **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn am Gebirge **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept und 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. Stand der Information: August 2020.

5-Jahresdaten belegen die anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Aimovig® bei episodischer Migräne [1]

Die anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Aimovig® (Erenumab) bei Patienten mit episodischer Migräne wurde in einer fünfjährigen Open-Label-Behandlungsphase (OLTP) untersucht. Im Rahmen der Open-Label-Behandlungsperiode erhielten die Patienten monatlich zunächst 70 mg Aimovig®. Bei Patienten, welche die Studie fortsetzten, wurde die Dosis nach ~2 Jahren auf 140 mg erhöht [1].

Von den 250 Aimovig®-Patienten, die von 70 mg zu 140 mg wechselten, schlossen 215 Patienten die Open-Label-Behandlungsphase nach 5 Jahren

ab. Durch die Behandlung mit Aimovig® kam es zu einer signifikanten Reduktion der Migränehäufigkeit sowie zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität [1].

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass 71 % der Patienten im letzten Untersuchungsmonat eine Reduktion der monatlichen Migränetage (MMD) um mindestens 50 % erreicht haben (Abb. 1). Darüber hinaus erreichten 47,1 % der Patienten eine ≥ 75 %ige Reduktion und 35,5 % der Patienten eine 100 %ige Reduktion der monatlichen Migränetage [1]. Weiters konnte die Anzahl der Tage

mit migränespezifischer Akutmedikation pro Monat in den letzten 4 Wochen der OLTP um 4,4 Tage reduziert werden. Im Rahmen der fünfjährigen Open-Label-Behandlungsphase wurden keine neuen Nebenwirkungen für Aimovig® beobachtet [1].

Bei Aimovig® (Wirkstoff Erenumab) handelt es sich um den ersten zugelassenen, vollständig humanen, monoklonalen Antikörper, der speziell für die prophylaktische Behandlung der Migräne entwickelt wurde und an den Rezeptor des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) bindet. Gemäß Zulassung ist Aimovig® zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat angezeigt [2].

Aimovig® ist sowohl als 70 mg- als auch 140 mg-Injektionslösung im Fertigpen erhältlich und bietet somit die Möglichkeit einer flexiblen Dosierung [2].

Aimovig® wird subkutan appliziert und kann nach angemessener Schulung von den Patienten selbst verabreicht werden [2].

Literatur:

1. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2021; <https://doi.org/10.1111/ene.14715>. [online ahead of print]
2. Aktuelle Aimovig® Fachinformation.

Weitere Information:

Novartis Pharma GmbH Neuroscience
A-1020 Wien,
Jakob-Lind-Straße 5, Top 3.05
www.novartis.at

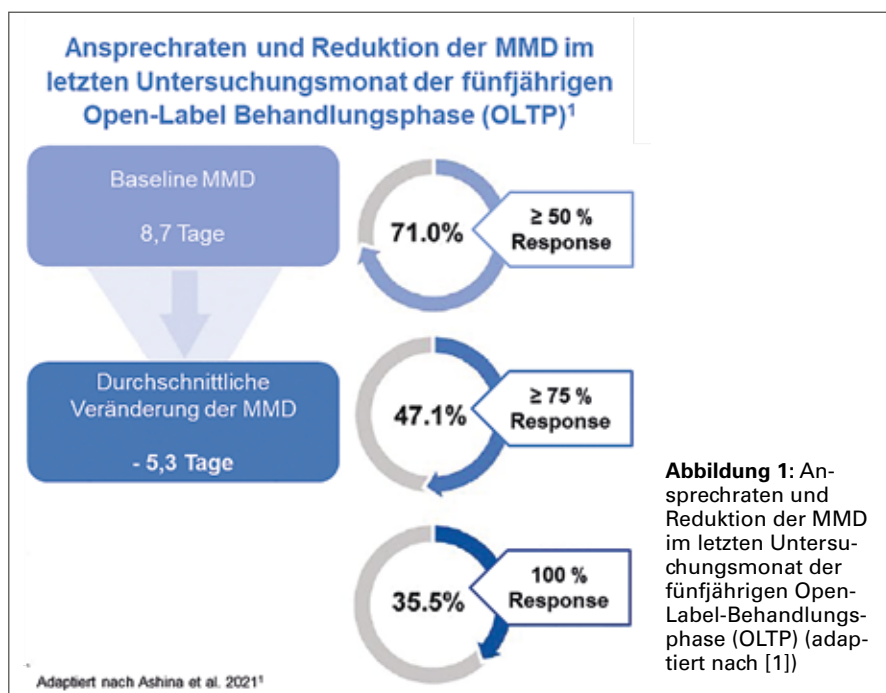


Abbildung 1: Ansprechraten und Reduktion der MMD im letzten Untersuchungsmonat der fünfjährigen Open-Label-Behandlungsphase (OLTP) (adaptiert nach [1])

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 31

▼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. Aimovig® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigpen. Jeder Fertigpen enthält 70 mg Erenumab. Aimovig 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Jeder Fertigpen enthält 140 mg Erenumab. Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:**

Sucrose, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Analgetika, Migränemittel, ATCCode: N02CX07. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merlion Road, Dublin 4, Irland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Version:** 04/2019

Pradaxa 75 mg Hartkapseln. Pradaxa 110 mg Hartkapseln. Pradaxa 150 mg Hartkapseln. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 75 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrinogen gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Kapselinhalt: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack (entwacht), Eisen(II,III)-oxid, Kaliumhydroxid. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Kapselinhalt: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin, Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack (entwacht), Eisen(II,III)-oxid, Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) bei erwachsenen Patienten – eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bei Kindern und Jugendlichen – Akute, klinisch relevante Blutung – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt – Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoproteinhemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: Jänner 2021

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium in 50 ml. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat (E262), Essigsäure (E260, zur pH-Anpassung), Sorbitol (E420), Polysorbit 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: – bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen; – bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: Juli 2020

* Bei erwachsenen PatientInnen mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität. Kriterien bei Ersteinstellung: – Nachweis der Krankheitsaktivität: klinische Schübe oder in einem rezenten (nicht älter als 3 Monate) MRT kontrastmittelaufnehmende T1-Läsion(en) und/oder Zunahme/Vergrößerung von T2-Läsionen gegenüber einer früheren MRT-Untersuchung und – EDSS 3 – 6,5. Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod muss der individuelle CYP2C9-Metabolisierungsstatus mittels Genotypisierung bestimmt werden, aus dem die Dosisempfehlung oder eine Kontraindikation resultiert. Diagnosestellung, Verordnung, Einstellung, regelmäßige Therapiekontrolle und Dokumentation durch ein MS-Zentrum. PatientInnen, die mit Siponimod behandelt werden, sind vor Therapiebeginn in das dafür vorgesehene Register der ÖGN aufzunehmen. Siponimod eignet sich für eine (kontroll) ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6).

▼ 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. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207 | Website: <http://www.basg.gv.at/>

Bezeichnung des Arzneimittels: Mayzent® 0,25 mg Filmtabletten, Mayzent® 2 mg Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Mayzent 0,25 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 0,25 mg Siponimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 59,1 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen. *Mayzent 2 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält Siponimodhemifumarat, entsprechend 2 mg Siponimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 57,3 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,092 mg Phospholipide aus Sojabohnen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Mayzent 0,25 mg Filmtabletten:* Tablettentyp: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid. *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi. *Mayzent 2 mg Filmtabletten:* Tablettentyp: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid. *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Talkum, Phospholipide aus Sojabohnen, Xanthangummi. **Anwendungsgebiete:** Mayzent wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnüsse, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Immundefizienzsyndrom. – Anamnestisch bekannte Progressive Multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis. – Aktive maligne Erkrankungen. – Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). – Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall/ eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (die eine stationäre Behandlung erforderte) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt 4.4). – Patienten mit einem anamnestisch bekannten AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block 3. Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4). – Patienten, die homozygot für das CYP2C9*3-Allel sind (CYP2C9*3*3-Genotyp; langsame Metabolisierer). – Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA42, **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. **Version:** 01/2020

Gabapentin „ratiopharm“ 300 mg – Kapseln; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede 300 mg Hartkapsel enthält 300 mg Gabapentin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 300 mg Hartkapsel enthält 67,5 mg Lactose (wasserfrei). **Anwendungsgebiete:** Epilepsie: Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Gabapentin ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert. Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen: Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antiepileptika ATC-Code: N03 AX 12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose, wasserfrei (67,5 mg pro Kapsel), Maisstärke, Talkum, Gelatine, Titandioxid (E-171), gelbes Eisenoxid (E-172); Die Drucktinte (10A1 black)* enthält: Schellack, Propylenglycol, schwarzes Eisenoxid (E-172); Die Drucktinte (10A2 black)* enthält: Schellack, Propylenglycol, schwarzes Eisenoxid (E-172), Kaliumhydroxid; * abhängig vom Drucktintenlieferanten. **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC-Aluminium – Blisterpackung, 100 Stück. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 03/2018. **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.**

Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg und 200 mg-lösliche Tabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg-lösliche Tablette enthält 5 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 25 mg-lösliche Tablette enthält 25 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 50 mg-lösliche Tablette enthält 50 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 100 mg-lösliche Tablette enthält 100 mg Lamotrigin. Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 200 mg-lösliche Tablette enthält 200 mg Lamotrigin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg lösliche Tablette enthält 15,17 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 25 mg lösliche Tablette enthält 2,92 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 50 mg lösliche Tablette enthält 5,83 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 100 mg lösliche Tablette enthält 11,67 mg Sorbitol (E 420). Jede Lamotrigin ratiopharm GmbH 200 mg lösliche Tablette enthält 23,34 mg Sorbitol (E 420). **Anwendungsgebiete:** Epilepsie: Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren: Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle; Anfälle in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Lamotrigin ratiopharm GmbH wird als Zusatztherapie gegeben, kann aber auch als initiales Antiepileptikum angewendet werden, um damit die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu beginnen. Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren: Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Monotherapie typischer Absencen. Bipolare Störung. Erwachsene ab 18 Jahren: Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit Bipolar-I-Störung und überwiegend depressiven Episoden. Lamotrigin ratiopharm GmbH ist nicht für die Akuttherapie manischer oder depressiver Episoden indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX09. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Lamotrigin ratiopharm GmbH 5 mg lösliche Tabletten:* Calciumcarbonat, Sorbitol (E 420), Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon XL, Maisstärke, Talkum, Aroma schwarze Johannisbeere [bestehend aus: Maltodextrin, modifizierte Maisstärke, natürliche und künstliche Aromastoffe, Tricalciumphosphat, Maltol und Natriumascorbat], Saccharin-Natrium, Glycerol Dibehe-nat, Hochdisperses Siliciumdioxid. *Lamotrigin ratiopharm GmbH 25/50/100/200 mg lösliche Tabletten:* Calciumcarbonat, Sorbitol (E 420), Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon XL, Maisstärke, Talkum, Aroma schwarze Johannisbeere [bestehend aus: Maltodextrin, modifizierte Maisstärke, natürliche und künstliche Aromastoffe, Tricalciumphosphat, Maltol und Natriumascorbat], Saccharin-Natrium, Natriumstearylformulat, Hochdisperses Siliciumdioxid. **Art und Inhalt des Behältnisses:** *5 mg lösliche Tabletten:* PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 30 löslichen Tabletten. *25 mg lösliche Tabletten:* PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 30 löslichen Tabletten. *50 mg lösliche Tabletten:* PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 30 löslichen Tabletten. *100 mg lösliche Tabletten:* PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 30 löslichen Tabletten. *200 mg lösliche Tabletten:* PVC-/Aclar/Aluminiumfolien – Blisterpackung, Packungen mit 60 löslichen Tabletten. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 01/2021. **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.**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg und 1000 mg Filmtabletten, Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam. *Levetiracetam ratiopharm 1000 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 1000 mg Levetiracetam. *Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen:* 1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Levetiracetam. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 1,4 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), 0,27 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E216) und 3,1 mg Kalium. **Anwendungsgebiete:** Levetiracetam ratiopharm ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert. Levetiracetam ratiopharm ist indiziert zur Zusatzbehandlung: - partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie. - myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler myoklonischer Epilepsie. - primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Macrogol 6000; Hochdisperses Siliciumdioxid; Crospovidon A; Cellulosepulver; Magnesiumstearat (Ph. Eur.). *Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten:* Hypromellose (E464), Mikrokristalline Cellulose (E460), Macrogolstearat 2000 Typ 1, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). *Levetiracetam ratiopharm 1000 mg Filmtabletten:* Hypromellose (E464), Mikrokristalline Cellulose (E460), Macrogolstearat 2000 Typ 1, Titandioxid (E171). **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/Aluminium Blisterpackungen. *Levetiracetam ratiopharm 500 mg Filmtabletten:* Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 120 (2x60) oder 200 (2x100) Filmtabletten. *Levetiracetam ratiopharm 1000 mg Filmtabletten:* Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 200 (2x100) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Deutschland, info@ratiopharm.de. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 01/2021. **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.** Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Levetiracetam ratiopharm 1500 mg Filmtabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 1500 mg Levetiracetam. **Anwendungsgebiete:** Levetiracetam ratiopharm wird angewendet zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie. Levetiracetam ratiopharm wird angewendet zur Zusatzbehandlung: partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie; myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie; primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Crospovidon (Typ A und Typ B), Povidon K 30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Hypromellose, Titandioxid (E 171), Talkum, Macrogol 400, Eisenoxid gelb (E 172), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Aluminium/PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen zu 30, 50, 60, 100 oder 200 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.-Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 12.2019.

Pregabalin ratiopharm 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg und 300 mg Hartkapseln; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Pregabalin ratiopharm 25 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 25 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 50 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 50 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 75 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 75 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 100 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 150 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 150 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 200 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 200 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 225 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 225 mg Pregabalin. *Pregabalin ratiopharm 300 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 300 mg Pregabalin. **Anwendungsgebiete:** Neuropathische Schmerzen: Pregabalin ratiopharm wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter. Epilepsie: Pregabalin ratiopharm wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. Generalisierte Angststörungen: Pregabalin ratiopharm wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX16. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Kapselinhalt:* Mannitol, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum. *Kapselhülle:* Titandioxid (E171), Gelatine; *25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg Hartkapseln:* gelbes Eisen(III)-oxidhydroxid (E172); *75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg Hartkapseln:* rotes Eisen(III)-oxid (E172). **Drucktinte:** Schellack, Propylenglycol, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Schwarzes Eisen(II,III)-oxid (E172), Kaliumhydroxid. **Art und Inhalt des Behältnisses:** *25 mg Hartkapseln:* Pregabalin ratiopharm 25 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 21, 21x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. *50 mg Hartkapseln:* Prega-

balin ratiopharm 50 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 21, 21x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. **75 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 75 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 70, 90, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 75 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. **100 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 100 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 21, 21x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. **150 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 150 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, , 90, 100, 100x1, 168, 168x1 oder 200x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 150 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. **200 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 200 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 21, 21x1, 84, 84x1, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. **225 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 225 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 56, 56x1, 60, 100 oder 100x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 225 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. **300 mg Hartkapseln:** Pregabalin ratiopharm 300 mg Hartkapseln sind in PVC-Alu-Blisterpackungen oder Unit-dose-Blisterpackungen mit 14, 14x1, 50x1, 56, 56x1, 60, 84, 84x1, 90, 100, 100x1, 168, 168x1 oder 200x1 Kapseln abgepackt. Des Weiteren sind Pregabalin ratiopharm 300 mg Hartkapseln in HDPE Flaschen mit PP-Verschluss mit 200 Kapseln abgepackt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel. Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 05/2020. **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.**

Topiram-at-ratiopharm 25 mg, 50 mg, 100 mg und 200 mg Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Topiram-at-ratiopharm 25 mg Filmtabletten:* Eine Tablette enthält 25 mg Topiram-at. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 20 mg Lactose-Monohydrat. *Topiram-at-ratiopharm 50 mg Filmtabletten:* Eine Tablette enthält 50 mg Topiram-at. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 40 mg Lactose-Monohydrat. *Topiram-at-ratiopharm 100 mg Filmtabletten:* Eine Tablette enthält 100 mg Topiram-at. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 80 mg Lactose-Monohydrat. *Topiram-at-ratiopharm 200 mg Filmtabletten:* Eine Tablette enthält 200 mg Topiram-at. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 160 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen, mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut Syndrom assoziiert sind. Topiram-at ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiram-at ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Andere Antiepileptika, Migränemittel, ATC-Code: N03AX11. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat. Vorverkleisterte Stärke (Mais). Silifizierte mikrokristalline Cellulose. Mikrokristalline Cellulose. Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A). Magnesiumstearat. Filmüberzug: *Topiram-at-ratiopharm 25 mg Filmtabletten:* Opadry II weiß enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171). *Topiram-at-ratiopharm 50 mg Filmtabletten:* Opadry II hellgelb enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172). *Topiram-at-ratiopharm 100 mg Filmtabletten:* Opadry II gelb enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172). *Topiram-at-ratiopharm 200 mg Filmtabletten:* Opadry II braun enthält: Hypromellose, Polydextrose, Glyceroltriacetat, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172). **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/PE/PVDC-Aluminium Blister und HDPE-Flasche mit Polypropylen-Kappe, die ein Trocknungsmittel enthält (Silicagel 122). **Packungsgrößen:** *Topiram-at-ratiopharm 25 mg Filmtabletten:* 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 200 Filmtabletten. *Topiram-at-ratiopharm 50 mg Filmtabletten:* 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 Filmtabletten. *Topiram-at-ratiopharm 100 mg Filmtabletten:* 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 Filmtabletten. *Topiram-at-ratiopharm 200 mg Filmtabletten:* 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 08/2020. **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

Brintellix® 5 mg Filmtabletten. Brintellix® 10 mg Filmtabletten. Brintellix® 15 mg Filmtabletten. Brintellix® 20 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält Vortioxetinhydrobromid entsprechend 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Vortioxetin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171) und zusätzlich bei 5 mg, 15 mg und 20 mg: Eisen(III)-oxid (E 172), bei 10 mg und 15 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **ATC-Code:** N06AX26. **Anwendungsgebiete:** Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5). **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Dänemark. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Örtlicher Vertreter:** Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Stand der Information:** November 2020

Impressum

Field-Editor Neurologie:

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

Field-Editor Neurochirurgie:

Univ.-Prof. Dr. A. Gruber, Linz

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 4x im Jahr

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

Grundlegende Richtung:

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

Urheberrecht:

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

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

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

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

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

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



72 €
pro Monat*
Apothekenverkaufspreis
für Ihre Patienten.
Brintellix® 10mg
28 Stk.

Den Alltag im Griff
bei Depression.

Brintellix®

hilft, Stimmung, Konzentration und Antrieb zu bessern¹
und im Alltag wieder zurecht zu kommen.



1. Brintellix® Fachinformation, Stand: 07/2020.

*Preis gemäß aktuellem Warenverzeichnis
Fachkurzinformation siehe Seite 55

Brintellix®
vortioxetin

Weiter denken bei Depression