

Journal für Neurologie, N und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E



Alexanders großer Moment –
einfach nur dabei zu sein

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

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



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 Gesamtrate psychiatrischer Hospitalisierungen bei 3-monatiger prospektiver Behandlung mit Aripiprazol-Depot signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als bei 3-monatiger retrospektiver Behandlung mit standardtherapeutischen oralen Antipsychotika (6,6 % vs. 28,1 %). Mirror-Image-Studien haben verschiedene Einschränkungen, z. B. keine parallelisierte, mit einem Wirkstoff behandelte Kontrollgruppe; es ist schwierig, den Effekt der medikamentösen Behandlung von dem Studieneffekt zu unterscheiden; Einfluss von anderen unabhängigen Faktoren (beispielsweise durch das Muster für die Aufnahme der Patienten in die Studie, den Versicherungsschutz, die Verfügbarkeit von Krankenhausbetten und die Verfügbarkeit einer gemeindebezogenen Unterstützung). **(c)** Die am häufigsten von Patienten berichteten Nebenwirkungen ≥ 5 % in zwei doppelblind kontrollierten klinischen Studien von Abilify Maintena® waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %), Schlaflosigkeit (5,8 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 %). **(d)** QUALIFY: Eine 28-wöchige, randomisierte, offene, 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, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Stand der Information:** Oktober 2021

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Ersteinschätzung Schwindel

Basiserfassung, Warnzeichen	Körperl. Untersuchung	Warnsymptome	Weitere Abklärung
- Herzfrequenz < 50/Min > 100/Min, Arrhythmie - O₂ Sättigung < 90 % - Laborauffälligkeiten (Bil., Elektrolyte, Niere, Entzündungswerte, BZ, etc.) - Medikamente (Polypharmazie, zentral wirksame Substanzen, neue Medikamente?) - Vaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen - Begleiterkrankungen	- Status (Neuro bzw. HNO) - Kopfpulstest - Nystagmusprüfung (Frenzelbrille) - Test of Skew - Lagerungsproben - Zusätzlich: Ataxietestchen Romberg, Unterberger Gang	- Bewusstseinsstörung - Doppelbilder - Schlagstörungen - Lähmungen - Gefühlsstörungen - Sprach-/Sprechstörungen - Schluckstörung - Kopf-, Nacken-, Hals-, Brustschmerzen - Abnorme	- Verdacht auf zentralen Schwindel (Neurologie) - Zerebrale Bildgebung (bei Verdacht auf zentralen Schwindel) - Gefäßkardiologie, etc. - Verdacht auf peripheren Schwindel (HNO) - Video-Kopfpulstest - Audiometrie - Vestibulometrie, etc.

TRENDS & PERSPEKTIVEN IN DER PSYCHIATRIE

Suizidalität: Von einer psychiatrischen zu einer juristischen Sichtweise?

S. Kasper

NEUROLOGIE

Schwindel in der Notaufnahme

A. Pichler

NEUROCHIRURGIE

Die zerebrale Mikrodialyse – der Blick hinter die Blut-Hirn-Schranke direkt am neurochirurgischen Intensivbett bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

A. Hosmann, A. Reinprecht, K. Rössler

PSYCHIATRIE

Renaissance eines Sorgenkindes – Psychedelika in der Depressionsbehandlung

O. G. Bosch, E. Seifritz

RUBRIKEN

News-Screen Neurologie

News-Screen Psychiatrie

Für Sie gelesen

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 8
1) Praxbind[®] Fachinformation
AT/PX/0421/PC-AT-1 02256

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

- 3 Suizidalität: Von einer psychiatrischen zu einer juristischen Sichtweise?**
S. Kasper

Neurologie

- 6 Schwindel in der Notaufnahme**
A. Pichler

Neurochirurgie

- 10 Die zerebrale Mikrodialyse – der Blick hinter die Blut-Hirn-Schranke direkt am neurochirurgischen Intensivbett bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**
A. Hosmann, A. Reinprecht, K. Rössler

Psychiatrie

- 16 Renaissance eines Sorgenkindes – Psychedelika in der Depressionsbehandlung**
O. G. Bosch, E. Seifritz

Rubriken

- 28 News-Screen Neurologie**
29 News-Screen Psychiatrie
32 Für Sie gelesen
34 Pharma-News

Titelbild: Beispiel zur Ersteinschätzung von Patienten mit Leitsymptom Schwindel in der Notaufnahme (Schwindelleitfaden der Univ. Klinik für Neurologie und HNO, Graz). Aus A. Pichler, Schwindel in der Notaufnahme, Abb. 1, S. 7.

Hintergrundbild: Generalisierte Spike-Wave-Muster bei einem Patienten mit genetisch generalisierter Epilepsie. Zur Verfügung gestellt von Ao. Univ.-Prof. Dr. Fritz Zimprich.

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 4× im Jahr

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

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Au-
tor alle Rechte, insbesondere das Recht der weite-
ren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken
mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfah-
ren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen
einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urhe-
berrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht
ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen
ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustim-
mung des Verlages. Dies gilt insbesondere für
Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzun-
gen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung
und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag,
Funk- und Fernsehsendungen, in Magnetton-
verfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vor-
behalten.

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

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

Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müs-
sen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an-
hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit
überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persön-
lichen Verantwortungsbereich der Verfasser. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbe-
zeichnungen in der Regel die männliche Form
verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche
und männliche Personen gemeint.

**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 5mg 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, Ergotaminderivaten (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 < 15ml/min. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** 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.

Suizidalität: Von einer psychiatrischen zu einer juristischen Sichtweise?

S. Kasper

Fachärztinnen und Fachärzte für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin sind täglich mit dem Problem der Suizidalität beschäftigt. Es entspricht dem deutschen [1] und österreichischen [2] Lehrbuchwissen, dass die Abklärung der Suizidalität bei jeder psychiatrischen Erkrankung und nicht nur bei der sog. behandlungsresistenten Depression (TRD, [3]) einen wichtigen Raum einnehmen muss, ähnlich wie die Infektiosität oder eine mögliche Malignität bei Erkrankungen anderer medizinischer Fachrichtungen.



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

schen Zulassungsbehörde (EMA, European Medicine Agency) für depressive Patienten mit einer drohenden Suizidalität zugelassen wurde und an deren Erforschung sich die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Wien maßgeblich beteiligt hat, mag als Beispiel dafür angeführt werden, was die Forschung zu leisten vermag [9]. Dies ist ein deutlicher Hinweis dafür, dass aufgrund der Forschung auch für die Suizidalität therapeutische Schritte zur Verfügung stehen, die vor ein paar Jahren noch nicht denkbar waren.

Es verwundert daher, dass ausgewiesene Fachleute aus dem Gebiet der Psychiatrie, Psychotherapie und Psychopharmakotherapie, sowie psychiatrische Fachgesellschaften bei der Ausarbeitung des Sterbeverfügungsgesetzes (StVfG) nicht einbezogen wurden, außer dass sie die Möglichkeit hatten, wie jeder Staatsbürger den Gesetzesentwurf in einem knappen Zeitrahmen zu kommentieren bzw. im Vorfeld der Gesetzwerdung eine Stellungnahme abzugeben, die jedoch größtenteils unberücksichtigt blieb. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, dass eine vergleichsweise Sachlage bei malignen Erkrankungen nicht unter Ausschluss von Fachärzten der Inneren Medizin lediglich von Juristen abgehandelt werden würde. Dabei entsteht natürlich die Frage, ob von Seiten des Gesetzgebers und damit von der Gesellschaft wieder eine Diskriminierung von psychiatrischen Krankheiten auszuloten ist, wie an anderer Stelle bereits kommentiert [4].

Der Entwurf des StVfG wurde nun im Parlament beschlossen und geht erfreulicherweise nicht so weit wie in Deutschland, wo nun eine geschäftsmäßige Förderung der Selbsttötung auch kommerziell genutzt werden kann. Doch man kann nicht ausschließen, dass dieser Umstand – wie so oft zeitverzögert – auch in Österreich Einzug halten wird. Die damit verbundene Problematik wurde für die Psychiatrie auch unter dem Blickwinkel der Psychopharmakotherapie bereits differenziert abgehandelt [5, 6].

Das StVfG ist neben den rechtlichen, philosophischen, ethisch-moralischen und religiösen Aspekten gerade für die Psychiatrie und deren Behandlungsmöglichkeiten ein Rückschritt, da zu erwarten ist, dass Forschungsvorhaben zur Verbesserung des Verständnisses und der Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Suizidalität einhergehen [7, 8], nur mehr sehr beschränkt oder sogar gar nicht mehr unterstützt werden. Die Behandlung mit Esketamin, das vor Kurzem von der amerikanischen (FDA, Food and Drug Administration) und der europäi-

Es besteht kein Zweifel daran, dass bei einem Großteil der suizidalen Patienten der Metabolismus im zentralen Nervensystem charakteristisch verändert ist, womit ein Eingreifen mittels Psychopharmaka indiziert ist [8], genauso wie z. B. bei einer Lungenentzündung auch die Gabe von Antibiotika als „State of the Art“ anzusehen ist. Die Analogie mit Erkrankungen aus anderen medizinischen Fachgebieten ist bei dieser Diskussion um den Stellenwert psychiatrischer Erkrankungen und deren Symptomatologie meistens erhellend [10]. Als medizinisches Beispiel dazu: Es wird doch auch nicht die Gabe von Antibiotika bei einer Lungenentzündung juristisch, sondern selbstverständlich medizinisch abgehandelt.

Unverständlicherweise werden im Gesetzestext Psychiater und Psychologen gleichgesetzt, was jedoch nicht der Realität entspricht, da zum Beispiel Psychologen aufgrund der in Österreich geltenden Gesetzeslage keine Medikamente verabreichen können und eine alleinige Gesprächstherapie zur Beurteilung und Behandlung der Suizidalität nicht ausreicht.

Die Beurteilung der Suizidalität durch Ärzte, gleich welcher Fachrichtung, ist ebenso unverständlich, da Nichtfachärzte natürlich die oft sehr speziellen psychopathologischen Konstellationen, die zur Beurteilung der Suizidalität notwendig sind, nicht erkennen können und dadurch auch nicht entscheiden können, wann sie einen Patienten zu einem Facharzt überweisen sollten. Ob die alleinige Facharztqualifikation bei dieser gewichtigen Entscheidung ausreicht, sollte ebenso in Frage gestellt werden, eventuell sollte stattdessen auf ein auf Suizidalität und Therapieresistenz spezialisiertes Team, wohl meist eine Universitätsklinik, zurückgegriffen werden.

Durch die Einführung der Psychopharmakotherapie vor über 50 Jahren wurden wesentliche Voraussetzungen zur Behandlung der Suizidalität geschaffen, die zu einer Reduktion der depressionsbedingten Suizidalität und deren

Prävention geführt hat [11]. Nicht nur muss man diese Medikamente und deren Wirkprofil kennen, sondern auch Bescheid über deren Metabolisierung wissen (durch das Cytochrom P-450-System), beziehungsweise weitere pharmakokinetische und pharmakodynamische Besonderheiten. In diesem Sinne sollte die Wechselwirkung der Medikamente untereinander bekannt sein, da zum Beispiel die Gabe des einen Medikaments den Blutspiegel eines anderen, z. B. eines Antidepressivums, reduzieren kann und dadurch ein ungenügender Behandlungserfolg mit einer Suizidalität einhergehen kann. In diesem Zusammenhang sei auch angeführt, dass eine Suizidalität als seltene Nebenwirkung unter einer Antidepressiva-Gabe auftreten kann [12], was es zu beurteilen gilt. Darüber hinaus weisen genetische Gegebenheiten ebenso auf Zusammenhänge mit der Suizidalität hin [13]. All diese medizinischen Spezifika finden in dem nun von Juristen, unter weitgehendem Ausschluss der österreichischen Fachexperten, vorgelegten StVfG keine ausreichende Berücksichtigung.

Die neue Gesetzgebung wird noch weitere Verstrickungen des ärztlichen Handelns aufwerfen: Wird es z. B. als ärztlicher Kunstfehler gewertet, wenn der Arzt einen Suizid nicht verhindert hat? Oder darf ein Arzt einem Menschen, der einen Suizidversuch begangen hat, noch helfen, obwohl es doch dem angenommenen berechtigten Suizidwunsch des Patienten entsprochen hat? Oder kann eine psychotherapeutische Behandlung empfohlen werden, wenn ein Mensch nach dem Verlust eines geliebten Menschen eine sog. Reaktion mit Todeswunsch aufweist, ohne eine Depression zu haben?

In meiner etwa 40-jährigen Tätigkeit als Psychiater in Deutschland, den USA und Österreich habe ich noch nie bei einem Patienten eine für mich fachpsychiatrisch nachvollziehbare Intention nach einem Suizid wahrgenommen, sondern immer wieder den Suizidwunsch als Krankheitssymptom angesehen und als solches, so wie ich glaube erfolgreich, behandelt. Leider haben auch Patienten – und meist für mich fachpsychiatrisch-medizinisch und menschlich sehr schmerzhaft und schwer nachvollziehbar – trotz meiner therapeutischen Bemühungen doch ihrem Leben ein Ende gesetzt, was mich als Arzt immer sehr betroffen gemacht hat – vergleichbar mit einem Chirurgen, der einen Patienten am Ope-

rationstisch durch ein unvorhergesehenes medizinisches Ereignis verliert.

Das Credo sollte also lauten: Die Suizidalität sollte medizinisch und nicht juristisch abgehandelt werden.

Korrespondenzadresse:

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

Literatur:

1. Falkai P, Laux G, Deister A, Möller H-J. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Duale Reihe, 7. Auflage. Thieme, Stuttgart, 2021.
2. Kasper S, Volz HP (Hrsg.). Psychiatrie und Psychotherapie compact. 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, 2014.
3. Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S, Schosser A, Kasper S. 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. Kasper S. Trends & Perspektiven in der Psychiatrie. Erkennen österreichische Gerichte psychiatrische Erkrankungen als medizinische Erkrankungen an? J Neurol Neurochir Psychiatrie 2016; 17: 125–6.
5. Möller H-J. Das Ende der Pathologisierung des Suizids. Psychopharmakotherapie 2022; 29: 27–30.
6. Möller H-J. The ongoing discussion on termination of life on request. A review from a German/European perspective. Int J Psychiatry Clin Pract 2021; 25: 2–18.
7. Dold M, Bartova L, Fugger G, Kautzky A, Souery D, Mendlewicz J, Papadimitrou G, Dikeos D, Ferentinos P, Porcelli S, Serretti A, Zohar J, Montgomery S, Kasper S. Major depression and the degree of suicidality: Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). Int J Neuropsychopharmacol 2018; 21: 539–49.
8. Kasper S, Schindler S, Neumeister A. Risk of suicide in depression and its implication for psychopharmacological treatment. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11: 71–9.
9. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, Hough D, Drevets WC, Manji H, Canuso CM. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with MDD who have active suicide ideation with intent: Results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). Int J Neuropsychopharmacol 2021; 24: 22–31.
10. Kranz GS, Kasper S. On the suitability of the hypertension-broken leg analogy. World J Biol Psych 2019; 20: 171–2.
11. Wassermann D. Oxford Textbook of Suicidology and Suicide Prevention. 2nd ed., Oxford – New York 2021.
12. Stübner S, Grohmann R, Greil W, Zhang X, Müller-Oerlinghausen B, Bleich S, Rüther E, Möller HJ, Engel R, Falkai P, Toto S, Kasper S, Neyazi A. Suicidal ideation and suicidal behavior as rare adverse events of antidepressant medication: Current report from the AMSP Multi-center Drug Safety Surveillance Project. Int J Neuropsychopharmacol 2018; 21: 814–21.
13. Fanelli G, Sokolowski M, Wasserman D, European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Network on Suicide Research and Prevention, Kasper S, Zohar J, Souery D, Montgomery S, Albani D, Forloni G, Ferentinos P, Rujescu D, Mendlewicz J, Serretti A, Fabbri C. Polygenic risk scores for neuropsychiatric, inflammatory, and cardio-metabolic traits highlight possible genetic overlap with suicide attempt and treatment-emergent suicidal ideation. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2022, Feb 21; doi 10.1002/ajmg.b.32891 [online ahead of print].

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

DAS WALROSS, DAS
ZUM MOND FLIEGT.

DIE PATIENTIN, DIE **ANHALTEND**[#]
WENIGER MIGRÄNETAGE HAT.



EMGALITY® – UND EINES DAVON IST MÖGLICH

CGRP-Antikörper zur **Migräne-Prophylaxe**
aus der **Grünen Box*** verschreibbar!

- **Schneller Wirkeintritt. Gute Wirksamkeit.¹**
Wirkeintritt ab der 1. Woche.¹
Ansprechraten prospektiv ausgewertet (50% / 75% / 100%).¹⁺
- **Einfache Anwendung 1 x monatlich¹⁺**
94% der Patienten bestätigen die einfache
Anwendung mittels Fertigpen.²
- **Sehr gute Verträglichkeit**
Weniger als 2,5% Abbruchrate
aufgrund von Nebenwirkungen.¹



Emgality®
(Galcanezumab)

Lilly

[#] In einer offenen Studie bis zu 12 Monate beobachtet.³ ⁺ Ansprechraten monatlich prospektiv über den Studienzeitraum ausgewertet, 50% / 75% und 100% Ansprechraten signifikant besser als Placebo bei episodischer Migräne. 50% Ansprechrate signifikant besser als Placebo bei chronischer Migräne. ¹ Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg als subkutane Injektion 1 x monatlich. Zu Beginn der Behandlung ist eine einmalige Anfangsdosis von 2 x 120 mg zu verabreichen. 1. Emgality® Fachinformation, Stand Juli 2021. 2. Stauffer VL et al. Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies. Patient Preference Adherence. 2018;12:1785-1795. 3. Camporeale A et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurology 2018;18:188. ^{*} Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

^{*} **IND:** Als Migräneprophylaxeversuch bei Erwachsenen, wenn zuvor zumindest 3 medikamentöse Migräneprophylaxeversuche von ausreichender Dauer zu keinem klinisch relevanten Ansprechen geführt haben oder • wegen therapiebegrenzender Nebenwirkungen abgebrochen wurden oder • wegen Kontraindikationen nicht verwendet werden können. Die Migräneprophylaxe mit Galcanezumab ist nach 3 Monaten und im weiteren Verlauf regelmäßig zu kontrollieren und nur bei ausreichendem Ansprechen (Reduktion der Migränetage um zumindest 50 % im Vergleich zu den drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe mit Galcanezumab) fortzuführen. Das Nichtansprechen auf die vorherigen Migräneprophylaxeversuche ist mit einem Kopfschmerztagebuch zu dokumentieren, ebenso wie die drei Monate vor Beginn und die ersten drei Monate der Migräneprophylaxe mit Galcanezumab sowie die drei Monate vor jeder weiteren Kontrolle. Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

▼ 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. 1. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Emgality® 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (in einer Fertigspritze) 2. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder Fertigpen (jede Fertigspritze) enthält 120 mg Galcanezumab in 1 ml. Galcanezumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der in einer Zelllinie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. 4.1 **Anwendungsgebiete:** Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. 4.3 **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) Antagonisten, ATC-Code: N02CD02. 6.1 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbit 80, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. 7. **INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. NR, Apothekenpflichtig. Angaben betreffend Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstiger Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität, Nebenwirkungen sowie weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: Jänner 2020

Schwindel in der Notaufnahme

A. Pichler

Kurzfassung: Schwindel ist eines der häufigsten Symptome in der Notaufnahme und stellt aufgrund der vielen Ursachen eine Herausforderung für den Untersucher, vor allem im oft stressigen Setting einer Notaufnahme, dar. Durch eine gezielte Anamnese und fokussierte neurologische Untersuchung gelingt es in der Regel, vor allem hinsichtlich einer peripher-vestibulären versus einer zentralen Schwindelgenese zu differenzieren. Darauf basierend kann dann die entsprechende weiterführende Diagnostik vor allem hinsichtlich der Bildgebung gezielt eingesetzt und eine adäquate Therapie eingeleitet werden.

Schlüsselwörter: Schwindel, Trigger, Timing, HINTS

Abstract: Vertigo in the emergency department. Vertigo is one of the most common symptoms of patients presenting at the emergency department. The causes of vertigo are heterogeneous and therefore very often a diagnostic challenge for the treating physician. A detailed assessment of the medical history and a thorough physical examination including a focused evaluation for nystagmus,

skew deviation etc. are essential especially for the distinction of central versus vestibular causes of vertigo. Consequently, follow-on diagnostics, especially imaging, can be used in a more focused way to initiate an adequate treatment. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2022; 23 (1): 6–8.

Keywords: Vertigo, Trigger, Timing, HINTS

■ Einleitung

Schwindel zählt zu den häufigsten Leitsymptomen in Notaufnahmen [1]. Es ist wichtig festzuhalten, dass Schwindel keine Erkrankung, sondern ein Symptom mit einer Vielzahl an möglichen Ursachen ist. Besonders die Differenzierung zwischen peripher-vestibulären und zentral neurologischen Ursachen ist von besonderer Bedeutung, weil sich die weiterführende Diagnostik und Therapie maßgeblich unterscheiden. Daneben muss auch an nicht-neurologische Ursachen wie orthostatische Hypotension, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen, metabolische Entgleisung, Medikamentennebenwirkungen etc. gedacht werden.

Daher ist bei Patienten mit Schwindelepisoden häufig auch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit (i.d.R. Neurologie, HNO, Innere Medizin, Allgemeinmedizin) notwendig. Zur Erleichterung der Ersteinschätzung von Patienten mit Schwindel besonders an interdisziplinären bzw. zentralen Notaufnahmen darf auf die Abbildung 1 verwiesen werden.

■ Anamnese

Eine fokussierte Anamnese stellt den wesentlichen Schlüssel zur korrekten Einordnung des Schwindelsyndroms dar. Dadurch kann ein Großteil der Fälle korrekt zugeordnet werden. Die zentralen Punkte umfassen Fragen nach einem auslösenden Faktor (Trigger) sowie nach der Dauer der Schwindelattacken (Timing). Als klassisches Beispiel einer Schwindelerkrankung mit einem eindeutigen Trigger (Lagewechsel, Kopfdrehung) und in der Regel nur sehr kurzer Schwindeldauer kann der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS) genannt werden.

Speziell bei plötzlich auftretenden, länger andauernden Schwindelepisoden mit oder ohne Vorliegen von Begleitsymptomen wie Doppelbildern, Gefühlsstörungen, Lähmungen,

Sprechstörungen, Koordinationsstörungen etc. muss von einer zentralen Schwindelätiologie ausgegangen werden.

Die Frage nach dem Schwindelcharakter (drehend, schaukelnd oder mit Benommenheitsgefühl) kann ebenfalls zur Diagnosefindung beitragen, ist aber erfahrungsgemäß in der Praxis oft unspezifisch.

Durch die Anamnese sollte es im Anschluss möglich sein, den Schwindel einem entsprechenden Syndrom zuzuordnen. Folgende Einteilung hat sich als praxistauglich erwiesen (adaptiert nach [2]):

Akutes vestibuläres Syndrom: akuter Beginn, anhaltender Schwindel über Tage bis Wochen, häufig vegetative Begleitsymptome

- Akute unilaterale periphere Vestibulopathie (Neuropathia [früher Neuritis] vestibularis)
- Vertebro-basilarer Infarkt

Provoziertes episodisches vestibuläres Syndrom: eindeutiger Trigger (Kopfdrehung, rasche Änderung der Körperposition), Dauer begrenzt auf Sekunden bis maximal einige Minuten

- Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
- Orthostatische Hypotension

Spontanes episodisches vestibuläres Syndrom: kein Trigger, Dauer des Schwindels in der Regel Minuten bis einige Stunden

- Vestibuläre Migräne
- Ménière-Erkrankung
- Transitorisch ischämische Attacke

Chronisch vestibuläres Syndrom: kein Trigger, Dauerschwindel über Wochen bis Monate

- Medikamente
- Infratentorielle raumfordernde Prozesse
- Funktionelle (psychogene) Genese

■ Neurologische Untersuchung bei Schwindel

Eine exakte fokussierte neurologische Untersuchung ist bei Patienten mit dem Leitsymptom Schwindel zwingend er-

Eingelangt am: 15.12.2021, angenommen am: 18.12.2021

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Alexander Pichler, Ärztlicher Leiter der Neurologischen Intensivstation, Univ. Klinik für Neurologie, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 22, E-Mail: alexander.pichler@medunigraz.at

Ersteinschätzung Schwindel

Basiserfassung, Warnzeichen	Körperl. Untersuchung	Warnsymptome	Weitere Abklärung
- Herzfrequenz < 50/Min > 100/Min, Arrhythmie - O₂ Sättigung < 90 % - Laborauffälligkeiten (BB, Elektrolyte, Niere, Entzündungszeichen, BZ, etc.) - Medikamente (Polypharmazie, zentral wirksame Substanzen, neue Medikamente?) - Vaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen - Begleiterkrankungen	- Status (Neuro bzw. HNO) - Kopfpulstest - Nystagmusprüfung (Frenzelbrille) - Test of Skew - Lagerungsproben - Zusätzlich: Ataxiezeichen Romberg Unterberger Gang	- Bewusstseinsstörung - Doppelbilder - Sehstörungen - Lähmungen - Gefühlsstörungen - Sprach/Sprechstörungen - Schluckstörung - Kopf-, Nacken-, Hals-, Brustschmerzen - Atemnot	Verdacht auf zentralen Schwindel (Neurologie) - Zerebrale Bildgebung (bei Verdacht auf zentralen Schwindel) - Gefäßdiagnostik, etc. Verdacht auf peripheren Schwindel (HNO) - Video-Kopfpulstest - Audiometrie - Vestibulometrie, etc.

Abbildung 1: Beispiel zur Ersteinschätzung von Patienten mit Leitsymptom Schwindel in der Notaufnahme (Schwindelleitfaden der Univ. Klinik für Neurologie und HNO, Graz)

forderlich. Bei jeder Statuserhebung sollte eine Frenzelbrille (Aufhebung der Möglichkeit zur Blickfixation) verwendet werden. Vor allem bei der akuten unilateralen peripheren Vestibulopathie (syn. Neuropathia oder Neuronitis vestibularis) ist der Spontannystagmus häufig durch Fixation unterdrückt und kann somit nur mittels Frenzelbrille nachgewiesen werden.

Speziell bei Patienten mit einem akuten vestibulären Syndrom, welche neben dem Schwindel auch häufig einen Nystagmus aufweisen, sollte im Rahmen der klinischen Untersuchung besonders auf die sogenannten HINTS (Head Impulse, Nystagmus, Test of Skew) geachtet werden [3]. Dabei spricht das Vorliegen eines normalen Kopfpulstests (d. h. keine Refixationssakkade), eines Nystagmus mit wechselnder Schlagrichtung sowie einer „Skew Deviation“ (vertikale Achsendivergenz der Bulbi) für eine zentrale Schwindelursache.

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Lagerungsschwindels mit Affektion des posterioren Bogenganges (welcher in 80 % der Fälle betroffen ist) sind Lagerungsproben (z. B. nach Dix-Hallpike) diagnostisch wegweisend. Hier tritt typischerweise bei der Lagerung auf die betroffene Seite ein vertikal-rotatorischer Nystagmus mit Schlagrichtung zum nach unten liegenden Ohr auf. Der Nystagmus tritt häufig mit einer Latenz von einigen Sekunden auf, zeigt ein Crescendo-Decrescendo-Muster und verschwindet meist innerhalb einer Minute.

Bei der insgesamt selteneren Canalolithiasis des horizontalen Bogenganges zeigt sich entsprechend dem betroffenen Bogengang im Rahmen der Lagerungsprobe (liegend mit Anhebung des Kopfes um ca. 30°) bei Kopfseitenlage ein horizontaler Nystagmus zum jeweils nach unten liegenden Ohr. Die betroffene Seite ist dabei jene mit dem stärkeren Nystagmus.

■ Weiterführende Diagnostik

Die weiterführende Diagnostik richtet sich nach der Anamnese und der klinischen Untersuchung. Sollte ein klassischer Lagerungsschwindel vorliegen, ist jedenfalls keine weitere Diagnostik, insbesondere keine zerebrale Bildgebung notwendig. Hier kann umgehend mit dem entsprechenden Befreiungsmanöver nach Semont oder Epley (posteriorer Bogengang) bzw. Barbecue-Manöver (horizontaler Bogengang) begonnen werden.

Bei den akut vestibulären Syndromen sollte jedenfalls dann eine zerebrale Bildgebung durchgeführt werden, wenn es im Rahmen der klinischen Untersuchung Hinweise auf eine zentrale Genese, vor allem bei Vorliegen eines oder mehrerer der oben genannten Symptome gibt. Mittels Computertomographie (CT) kann eine akute Blutung ausgeschlossen werden. Eine CT-Angiographie sollte vor allem bei Zeichen für eine akute Ischämie im Bereich der hinteren Schädelgrube zum Ausschluss eines Verschlusses bzw. Stenose im vertebro-basilären Stromgebiet durchgeführt werden. Zum Nachweis bzw. Ausschluss einer akuten Ischämie eignet sich eine CT technisch bedingt nicht [4]. Hier sollte jedenfalls eine Magnetresonanztomographie durchgeführt werden, wobei zu beachten ist, dass vor allem kleine Infarkte im Bereich des Hirnstammes gelegentlich in den ersten 24h noch nicht sichtbar sein können [5].

Spontan episodisch auftretende Schwindelattacken wie die vestibuläre Migräne, welche auch die häufigste Form der episodischen Schwindelsyndrome darstellt, können in der Regel leicht erkannt werden, wenn eine entsprechende Familien- oder Eigenanamnese bezüglich Migräne vorliegt und den Schwindelattacken okzipitale Kopfschmerzen folgen.

Komplexer wird es dann, wenn die typischen Kopfschmerzen inkonstant auftreten oder ganz fehlen (ca. 30 %) [6]. Hier gelingt die korrekte Diagnose dann über den zeitlichen Verlauf und den Ausschluss anderer Ursachen. Dazu zählt jedenfalls die Ménière-Erkrankung, welche neben einem episodisch auftretenden Schwindel zusätzlich durch einen Tinnitus sowie eine Innenohrschwerhörigkeit charakterisiert ist. Hier ist eine exakte Anamnese und interdisziplinäre Vorgehen (HNO) wichtig, da die Koinzidenzrate der Ménière-Erkrankung und vestibulären Migräne bei ca. 30–40 % liegt [7].

PD Dr. Alexander Pichler



PD Dr. Alexander Pichler ist seit Oktober 2019 Ärztlicher Leiter der Intensivstation der Univ. Klinik für Neurologie Graz. Er schloss die Ausbildung zum Facharzt der Neurologie im Juni 2017 ab und habilitierte sich im März 2019 im Fach Neurologie. Er ist Autor zahlreicher neurologischer Fachartikel und lehrt an der Medizinischen Universität Graz.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Kerber KA, Gold DR, Zee DS, Urrutia VC, et al. Diagnosing stroke in acute dizziness and vertigo. *Stroke* 2018; 49: 788–95.
2. Gurley KL, Edlow JA. Acute Dizziness. *Semin Neurol* 2019; 39: 27–40.
3. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh Y-H, Newman-Toker DE. Hints to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome. *Stroke* 2009; 40: 3504–10.
4. Guarnizo A, Farah K, Lelli DA, Tse D, Zakhari N. Limited usefulness of routine head and neck ct angiogram in the imaging assessment of dizziness in the emergency department. *Neuroradiol J* 2021; 34: 335–40.
5. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Mantokoudis G, Pula JH, Nair D, Blitz A, et al. Small strokes causing severe vertigo: Frequency of false-negative MRIs and nonlacunar mechanisms. *Neurology* 2014; 83: 169–73.
6. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol* 1999; 246: 883–92.
7. Neff BA, Staab JP, Eggers SD, Carlson ML, Schmitt WR, Van Abel KM, et al. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine, and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol Neurotol* 2012; 33: 1235–44.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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). *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fbrinogengebundenes 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 am 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 PGlykoproteinhemmern: 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 MEDmedialinformation.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 DNATechnologie 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:** NatriumacetatTrihydrat (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 MEDmedialinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** Juli 2020

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 33

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 GmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** N05CH01. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** CIR_2020_003

Tiefe Hirnstimulation ist eine nachgewiesene effektive Therapie^{1,2} für Patienten mit Bewegungsstörungen, bei denen Medikamente allein nicht mehr ausreichend sind. Sprechen Sie jetzt mit Ihren Patienten und nehmen Sie gemeinsam Kurs auf eine über Jahrzehnte etablierte Therapieform, die dabei hilft, motorische Symptome zu kontrollieren³, und es ermöglicht, weiterhin ein aktives Leben zu führen.



KURSWECHSEL?

Hirnschrittmacher bei
Bewegungsstörungen

TIEFE HIRNSTIMULATION

Mehr Informationen zur
Tiefen Hirnstimulation unter
www.bostonscientific.de/th

1 Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 27ff. © DGN 2021

2 Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom, 50ff. 2016. Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet.

3 Limousin P et al. Nature Reviews Neurology 15, 234-242. 2019.

Produkt nur im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) erhältlich. Informationen über die Verfügbarkeit erhalten Sie von Ihrem zuständigen Vertriebsmitarbeiter oder dem Kundenservice.

ACHTUNG: Aufgrund gesetzlicher Vorschriften dürfen diese Produkte ausschließlich an einen Arzt oder auf dessen Anordnung verkauft werden. Indikationen, Kontraindikationen, Warnhinweise und Gebrauchsanweisungen sind der Produktkennzeichnung des jeweiligen Produkts zu entnehmen. Die abgebildeten Produkte werden ausschließlich zu INFORMATIONSZWECKEN gezeigt und sind in bestimmten Ländern möglicherweise nicht zugelassen oder dürfen nicht verkauft werden. Dieses Material ist nicht zur Verwendung in Frankreich vorgesehen.

Die zerebrale Mikrodialyse – der Blick hinter die Blut-Hirn-Schranke direkt am neurochirurgischen Intensivbett bei Patienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

A. Hosmann, A. Reinprecht, K. Rössler

Kurzfassung: Die zerebrale Mikrodialyse ist ein minimal-invasives Verfahren, um direkt am Patientenbett Substanzen im Hirnparenchym innerhalb der Blut-Hirn-Schranke zu bestimmen. Hierfür wird ein dünner Katheter im Gehirnparenchym platziert, welcher über eine semipermeable Membran wie eine Blutkapillare mit der umliegenden interstitiellen Flüssigkeit kommuniziert. Mit Hilfe dieses Verfahrens können jegliche extrazelluläre niedermolekulare Substanzen einschließlich Metaboliten, Prognosefaktoren und verabreichte Arzneimittel hinter der Blut-Hirn-Schranke bestimmt werden.

An der neurochirurgischen Intensivstation kommt dieses Verfahren vor allem bei Patienten nach schwerer aneurysmatischer Subarachnoidalblutung zur Anwendung. Routinemäßig werden im Hirnparenchym die Metaboliten Glukose, Laktat, Pyruvat, Glutamat und Glycerol zur Bestimmung der vorherrschenden zerebralen Stoffwechsellaage gemessen. Beim sediert-beatmeten Intensivpatienten ermöglichen diese Metaboliten eine frühzeitige Detektion von Sekundärischämien und eröffnen somit dem Behandlungsteam ein angemessenes Zeitfenster zur Einleitung adäquater therapeutischer Interventionen. Außerdem kann das individuelle Ansprechen auf Interventionen anhand der aktuellen Stoffwechsellaage überprüft und ggf. maßgeschneidert adaptiert werden. Zusätzlich dienen die routinemäßig erhobenen Metaboliten der zerebralen Mikrodialyse als prognostische Marker für den neurologischen Outcome. Neue Metaboliten geben tiefe Einblicke in ablaufende pathophysiologische Prozesse.

Mittels zerebraler Mikrodialyse kann auch die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik von Arzneimitteln in vivo direkt im Hirnparenchym bestimmt

werden. Hierbei misst die Mikrodialyse die ungebundene interstitielle – und somit pharmakologisch aktive – Konzentration von Arzneimitteln jenseits der Blut-Hirn-Schranke.

Zusammenfassend ist die zerebrale Mikrodialyse ein ausgezeichnetes Verfahren zur frühzeitigen Detektion von Ischämien und individueller Adaptation von Therapien an die aktuelle zerebrale Stoffwechsellaage. Zusätzlich bietet sie als einzigartiges Forschungsinstrument nicht nur Einblicke in die zerebrale Pharmakokinetik von Arzneimitteln, sondern verbessert auch unser Verständnis von pathophysiologischen Prozessen hinter der Blut-Hirn-Schranke.

Schlüsselwörter: Mikrodialyse, multimodales Neuromonitoring, Subarachnoidalblutung, Ischämie, Pharmakokinetik

Abstract: Cerebral microdialysis – bedside access to the interstitial brain tissue beyond the blood-brain barrier in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Cerebral microdialysis is a minimally invasive procedure to determine virtually any compound in-vivo behind the blood-brain barrier. A thin microcatheter is placed directly in the brain parenchyma, which communicates with the cerebral interstitial fluid via a semipermeable membrane in similar to a blood capillary. The microdialysis technique allows to collect any extracellular low molecular weight substance, including metabolites, prognostic factors and administered drugs beyond the blood-brain barrier.

At the neurosurgical intensive care unit the microdialysis procedure is primarily used in patients suffering from severe subarachnoid hemorrhage.

In clinical routine, the metabolites glucose, lactate, pyruvate, glutamate, and glycerol are determined within the brain parenchyma. In the sedated and mechanically ventilated intensive care patient, these metabolites allow an early detection of secondary ischemic events and thus providing an adequate time window to initiate therapeutic interventions. Furthermore, the individual metabolic response to targeted therapy can be evaluated and therapeutic strategies readapted on an individual basis to improve cerebral metabolism. Additionally, the routinely determined metabolites are prognostic markers for the patients' functional outcome. Novel cerebral metabolites might provide new insights into pathophysiological processes following cerebral diseases.

Using the microdialysis technique pharmacokinetics/pharmacodynamics of drugs can be determined in vivo directly within the brain parenchyma. Thereby, the unbound interstitial – and thus pharmacologically active – drug concentration beyond the blood-brain barrier is measured.

In conclusion, cerebral microdialysis is an excellent technique for early detection of cerebral ischemia and individual adaptation of targeted therapies according to the current metabolic situation. As a unique research tool it provides insight into cerebral pharmacokinetic of drugs and might enhance our understanding of ongoing pathophysiological processes beyond the blood-brain barrier. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2022; 23 (1): 10–5.**

Keywords: microdialysis, multimodality neuromonitoring, subarachnoid hemorrhage, ischemia, pharmacokinetics

■ Einleitung

Trotz großer Fortschritte im Neuro-ICU-Management ist der neurologische Outcome von Patienten nach Subarachnoidalblutungen mit einer hohen Morbidität und Mortalität behaftet [1]. Dies ist nicht nur durch die Schwere der initialen Blutung bedingt, sondern auch durch das Auftreten von Sekundärischämien im weiteren Krankheitsverlauf [2, 3]. Während eine Ischämie beim wachen Patienten durch die neurologische Untersuchung diagnostiziert werden kann, ist dies beim se-

diert-beatmeten Patienten nicht möglich. Hier sind zusätzliche Monitoringverfahren notwendig (Abbildung 1A). Zu den nicht-invasiven Bedside-Verfahren zählen u.A. der transkranielle Doppler-Ultraschall (TCD) oder die somatosensibel evozierten Potentiale (SSEPs) [4]. Zu den invasiven Maßnahmen des multimodalen Neuromonitorings zählen u. a. die intrakranielle Druckmessung (ICP), die Bestimmung des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks (pbtO₂) sowie die zerebrale Mikrodialyse [5, 6].

Für die zerebrale Mikrodialyse existieren Stoffwechselmuster, die den Nachweis einer beginnenden zerebralen Ischämie nicht nur sensitiver, sondern auch bereits Stunden früher als andere Monitoring-Verfahren anzeigen [7–11]. Durch die frühzeitige Detektion von Sekundärischämien bleibt dem behandelnden

Eingelangt am: 16.12.2021, angenommen am: 22.12.2021

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. Arthur Hosmann, Universitätsklinik für Neurochirurgie, MUW, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: arthur.hosmann@meduniwien.ac.at

Intensivmediziner somit ein angemessenes Zeitfenster zur Einleitung adäquater therapeutischer Interventionen. Zusätzlich ermöglicht die Kenntnis der gerade vorliegenden Stoffwechselsituation eine individuelle Anpassung der laufenden Therapie und Reevaluierung bereits etablierter klinischer Maßnahmen [12–18]. Da die Höhe der routinemäßig erhobenen Metaboliten auch einen Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome zeigt, kann die zerebrale Mikrodialyse auch zur Abschätzung der individuellen Prognose herangezogen werden [19, 20]. Die Mikrodialyse-Technik bietet jedoch auch tiefgreifende Einblicke in zelluläre Prozesse, welche unser Verständnis der ablaufenden pathophysiologischen Mechanismen erweitern [21].

Die Indikation zur zerebralen Mikrodialyse ist somit bei allen Patienten nach Subarachnoidalblutung gegeben, welche aufgrund der Schwere ihrer Blutung und der damit einhergehenden Hirnschwellung über mehrere Tage sediert bleiben [6, 22, 23]. In diesem Patientenkollektiv ist vor allem das Auftreten einer Sekundärischämie im Verlauf zu erwarten. Die Implantation erfolgt entweder über eine Bohrlochtrepantation direkt an der neurochirurgischen Intensivstation am Patientenbett (Abbildung 1B) oder während eines neurochirurgischen Eingriffs im Operationssaal (Abbildung 1C, 1D).

■ Funktionsweise der zerebralen Mikrodialyse

Die Mikrodialyse ist ein minimal-invasives Verfahren, mit welchem niedermolekulare Substanzen im Extrazellarraum jedes Organs in vivo bestimmt werden können [22, 24]. Bei dieser Methode steht eine Mikrodialyse-Sonde wie eine Blutkapillare mit der interstitiellen Flüssigkeit des umgebenden Gewebes im Austausch. Dadurch können alle Stoffe der umliegenden extrazellulären Flüssigkeit einschließlich Metaboliten, Prognosefaktoren und verabreichte Arzneimittel gesammelt und bestimmt werden [9, 11, 19, 20, 22, 23, 25–28].

In der Praxis wird hierfür ein dünner Katheter, an dessen Spitze sich eine semipermeable Membran befindet, in der weißen Substanz des Gehirns implantiert. Der Katheter wird über einen zuführenden Schenkel kontinuierlich mit einer neutralen Flüssigkeit perfundiert. Dieses Perfusat kommuniziert an der Sondenspitze über eine semipermeable Membran mit dem umliegenden Gewebe, wobei die Substanzen entlang ihres Konzentrationsgradienten aus der extrazellulären Flüssigkeit durch die Membran in das Innere der Mikrodialyse-sonde diffundieren. Dieses „Microdialysat“ verlässt den Katheter anschließend über einen abführenden Schenkel und wird in kleinen Phiole, den sogenannten „Microvials“, aufgefangen [29]. Diese werden je nach gewünschter Zeitauflösung in definierten Intervallen entnommen und direkt am Patientenbett analysiert. Für die klinische Anwendung in der Intensivstation stehen Analysegeräte zur Verfügung, welche die Metaboliten Glukose, Laktat, Pyruvat, Glutamat und Glycerol innerhalb weniger Minuten aus dem Microdialysat bestimmen können [28].

Zerebrale Metaboliten zur Ischämiedetektion

Die routinemäßig erhobenen zerebralen Metaboliten Glukose, Laktat, Pyruvat, Glutamat und Glycerol geben detaillierte Einblicke in den vorherrschenden zellulären Metabolismus [9, 11, 22, 23, 26–28]. Vereinfacht können folgende frühzeitige Verän-

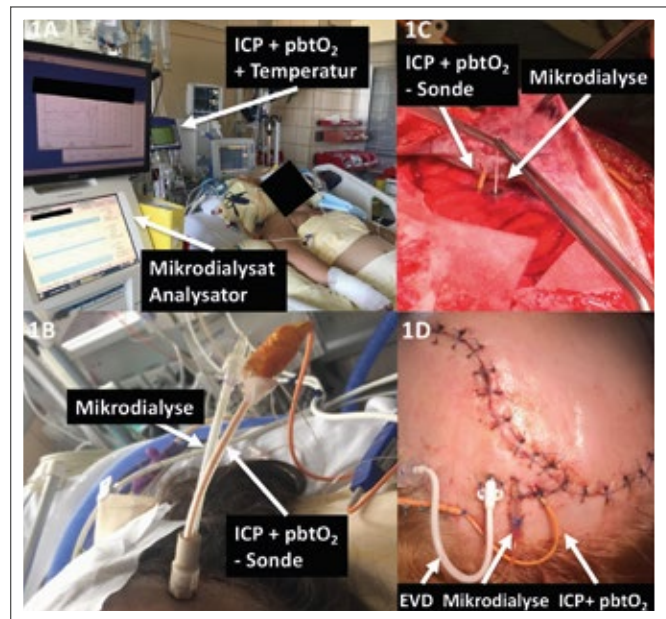


Abbildung 1: Sondenimplantation: Bei sediert-beatmeten Patienten nach schwerer Subarachnoidalblutung ist zur frühzeitigen Detektion von Sekundärischämien ein invasives multimodales Neuromonitoring indiziert (1A). Die Sonden können nach Anlage einer Bohrlochtrepantation direkt an der neurochirurgischen Intensivstation über ein Bolt-System in das Hirnparenchym implantiert werden (1B). Alternativ können die Katheter während eines neurochirurgischen Eingriffs im Operationssaal unter Sicht platziert (1C) und anschließend subkutan tunneliert werden (1D).

derungen im Rahmen einer auftretenden Ischämie beobachtet werden (Abbildung 2): Aufgrund der unzureichenden Blut- und somit auch Glukose-Zufuhr kommt es zu einer Abnahme der intrazerebralen Glukose-Konzentration, sowie in weiterer Folge auch zu einer Reduktion der Pyruvat-Konzentration – dem Endprodukt der Glykolyse. Während Pyruvat bei ausreichendem Sauerstoff in den Citratzyklus eingeschleust wird, um in den Mitochondrien aerob verstoffwechselt zu werden, wird Pyruvat unter hypoxischen Bedingungen zu Laktat reduziert. Ein Anstieg von zerebralem Laktat und vor allem des Laktat-Pyruvat-Quotienten sind Indikatoren für das Vorliegen einer zerebralen Ischämie [30].

Als indirekter, jedoch früher Marker einer drohenden Ischämie gilt auch der Anstieg der zerebralen Glutamat-Konzentration [9, 31]. Durch das zelluläre Energiedefizit wird Glutamat einerseits unkontrolliert aus Neuronen freigesetzt und andererseits vermindert durch die umgebenden Gliazellen inaktiviert, wodurch es zu einer extrazellulären Akkumulation von Glutamat kommt [32, 33]. Dieser extrazelluläre Glutamat-Anstieg führt in weiterer Folge zu einem pathologischen Ca^{2+} -Einstrom, welcher den Zelltod herbeiführen kann, auch Exzitotoxizität genannt [34].

Bei manifester Ischämie und Zelluntergang kommt es zu einem Zerfall der zellulären Phospholipidmembranen. Dadurch kommt es zur übermäßigen Freisetzung von Glycerol, welche im Microdialysat gemessen werden kann [7].

■ Klinische Anwendung

Neben der frühzeitigen Detektion von zerebralen Ischämien ermöglicht die zerebrale Mikrodialyse eine Individualisierung und maßgeschneiderte Therapieanpassung [35, 36]. Aufgrund

der sofortigen Bedside-Analyse kann die unmittelbare Stoffwechselantwort auf therapeutische Interventionen und Therapien zielgerichtet gesteuert werden. So kommt es bei Patienten nach Subarachnoidalblutung innerhalb von wenigen Tagen zu einem Versagen der zerebralen Autoregulation, d.h. die zerebrale Perfusion ist vom systemischen Blutdruck abhängig.

Die Aufrechterhaltung eines adäquaten zerebralen Perfusionsdrucks ist insbesondere im Angesicht der drohenden Sekundärischämie von entscheidender Bedeutung. So kommt es im Zuge des zerebralen Vasospasmus zu einem reflektorischen endogenen Blutdruckanstieg, um eine adäquate Hirnperfusion aufrecht zu erhalten [37]. Während in dieser Phase ein Abfall des arteriellen Blutdrucks bei intakter zerebraler Autoregulation gut toleriert wird, kann ein Blutdruckabfall bei beeinträchtigter Autoregulation zu einer schweren zerebralen Hypoxie und Stoffwechselkrisen führen [38, 39]. Somit können auch routinemäßig eingesetzte Medikamente wie Nimodipin oder Diclofenac durch ihren blutdrucksenkenden Effekt die zerebrale Perfusion schwerwiegend beeinträchtigen [14, 15]. Diese induzierten metabolischen Krisen können mittels multimodalem Neuromonitoring erkannt und durch Therapieadaptationen vermieden werden (Abbildung 3A).

Eine medikamentös-induzierte arterielle Hypertension kann zum Beispiel zu einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses und Sauerstoffpartialdrucks (pbtO₂) führen [40]. Auch eine Verbesserung des Metabolismus kann nach Optimierung des arteriellen Blutdrucks beobachtet werden (Abbildung 3B).

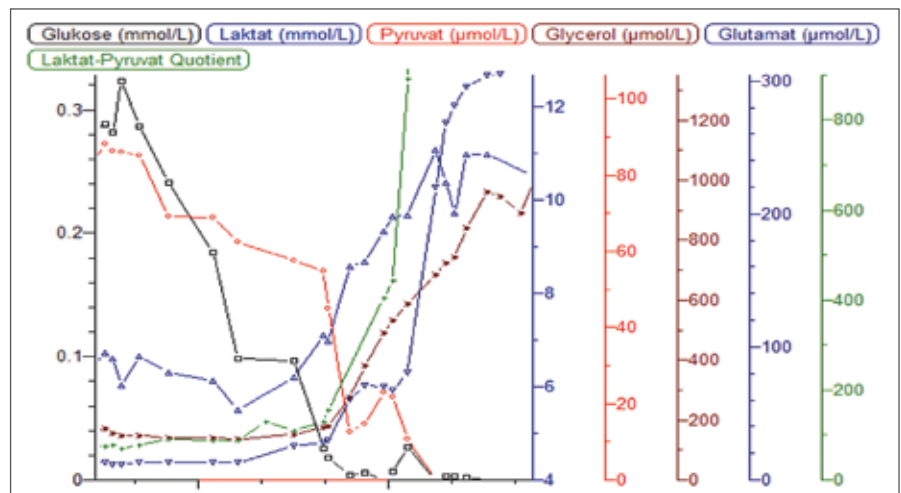


Abbildung 2: Zerebrale Ischämie: Bei einem Patienten mit ausgedehnter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung kam es nach 9 Tagen zu einem schweren therapierefraktären zerebralen Vasospasmus mit Multiinfarktgeschehen. Mit der zerebralen Mikrodialyse sieht man die typischen metabolischen Veränderungen im Rahmen der Ischämie: Es zeigt sich initial ein starker Glukose- als auch Pyruvat-Abfall mit anschließend steigendem Laktat und Anstieg des Laktat-Pyruvat-Quotienten. Durch den Zusammenbruch des zellulären Energiehaushalts kommt es zu einer massiven Ausschüttung von Glutamat und Zellzerfall mit Freisetzung von Glycerol aus den Phospholipidmembranen als Zeichen einer manifesten Ischämie.

Intrakranielle Hypertensionen können ebenfalls durch spezifische metabolische Muster in den Mikrodialyseparametern (erhöhter Laktat-Pyruvat-Quotient, erhöhtes Glutamat und Glycerol, erniedrigte Glukose) vorhergesagt werden [18, 41]. Eine zielgerichtete Therapie mit Mannit oder mit hypertoner Kochsalzlösung kann hierbei nicht nur effizient den Hirndruck senken, sondern auch den zerebralen Laktat-Pyruvat-Quotienten im Mikrodialysat normalisieren [16, 17]. Auch eine dekompressive Kraniektomie als *ultima ratio* konnte im Vergleich zu konservativ behandelten Patienten eine deutliche höhere zerebrale Glukose- und Pyruvatkonzentrationen sowie niedrigere Glycerolspiegel erzielen [18].

Bei Auftreten eines schweren zerebralen posthämorrhagischen Vasospasmus ist neben der medikamentös-induzierten Hyper-

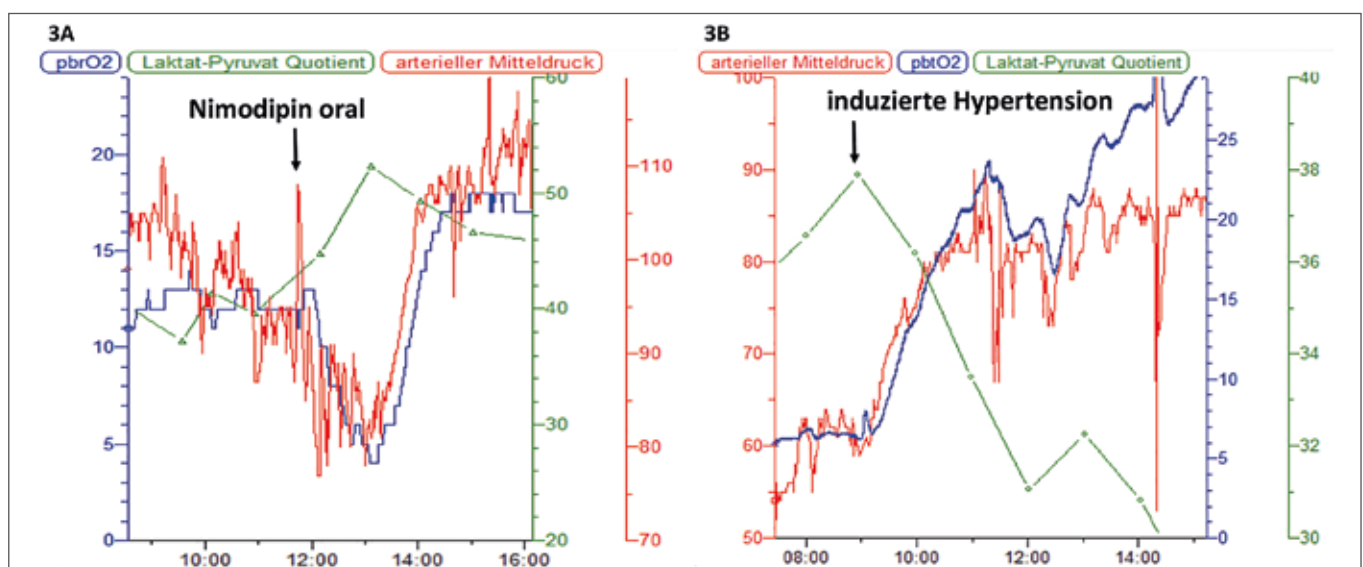


Abbildung 3: Therapeutische Interventionen: Die zerebrale Mikrodialyse monitiert den direkten Effekt von therapeutischen Interventionen auf den zellulären Metabolismus. So können etablierte Therapien, wie die orale Gabe von Nimodipin, einen signifikanten Blutdruckabfall induzieren, welcher bei fehlender Autoregulation nach einer Subarachnoidalblutung zu einer zerebralen Minderperfusion und metabolischen Krise führen kann (3A). Im Gegensatz dazu kann eine medikamentös induzierte arterielle Hypertension zu einer Erhöhung des zerebralen Perfusionsdruck und zu einer Verbesserung des zerebralen Metabolismus führen (3B).

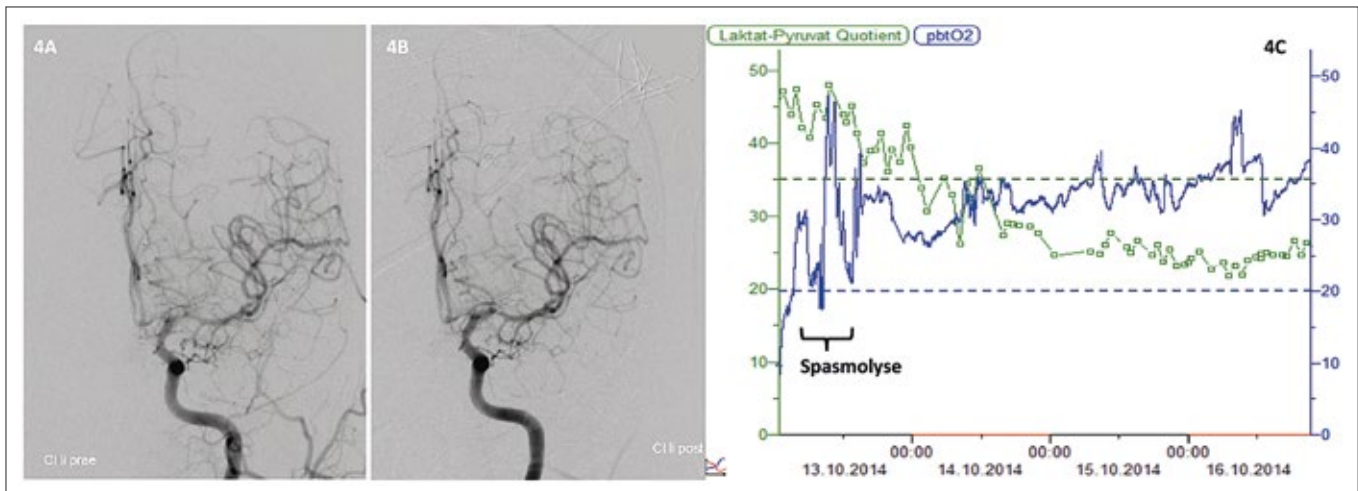


Abbildung 4: Intra-arterielle Spasmolyse: Bei Patienten mit schwerem zerebralem Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung (**4A**) steht die endovaskuläre super-selektive intra-arterielle Spasmolyse als Last-line-Therapie zur Verfügung. Auch wenn ihre Anwendung stark umstritten ist, kann sie in gut selektionierten Fällen nicht nur zu einer deutlichen angiographischen Vasodilatation (**4B**), sondern auch zu einer langfristigen Verbesserung der zerebralen Oxygenierung und des zerebralen Metabolismus führen (**4C**).

tension die endovaskuläre Intervention mittels super-selektiver intra-arterieller medikamentöser Spasmolyse als Last-Line-Therapie indiziert [42]. Seit über 30 Jahren werden Neurochirurgen an unserer Abteilung nicht nur mikrochirurgisch, sondern auch endovaskulär zur Behandlung komplexer neurovaskulärer Erkrankungen ausgebildet [43, 44]. Somit führen wir an unserem Zentrum endovaskuläre Interventionen wie die transluminale Ballonangioplastie oder intra-arterielle Spasmolyse an unseren Patienten mit schwerem zerebralem Vasospasmus durch. Zumindest angiographisch zeigt sich bei den meisten Patienten ein vielversprechendes Ergebnis [45].

Die Wirksamkeit dieser Verfahren ist jedoch nicht unbegründet umstritten [46–49]. In einer rezenten Studie konnten wir zeigen, dass die Wirksamkeit der selektiven pharmakologischen Vasodilatation mit Papaverin auf die zerebrale Oxygenierung und den zerebralen Metabolismus trotz sehr guter angiographischer Erfolge auf wenige Stunden nach dem Eingriff begrenzt ist und nur bei einer Auswahl an gut selektionierten Patienten eine positive Wirkung zeigte (Abbildung 4) [12]. Nicht zu unterschätzen ist, dass der Transport und die Flachlagerung während der Intervention zu deutlichen Hirndruckspitzen und zerebraler Minderperfusion führt, welche den positiven Effekt der Intervention selbst wieder aufheben kann. Dies konnten wir in einer unabhängigen Studie belegen, welche die langanhaltenden negativen Auswirkungen von intrahospitalen Transporten auf den zerebralen Stoffwechsel aufzeichnete [50].

Ohne adäquates Neuromonitoring inklusive zerebraler Mikrodialyse könnte man diese verborgenen Prozesse beim sediert-beatmeten Patienten nicht detektieren und würde Therapieentscheidungen nicht individuell anhand der aktuellen zerebralen Situation treffen können.

■ Prognostische Faktoren

Die routinemäßig erhobenen Metaboliten der zerebralen Mikrodialyse zeigen auch einen signifikanten Zusammenhang mit dem neurologischen Langzeitoutcome. Hierbei sind vor allem ein erhöhter Laktat-Pyruvat-Quotient sowie ein erhöh-

ter Glutamatspiegel bei Patienten mit Subarachnoidalblutung wichtige Prädiktoren für den funktionellen Outcome [19, 20]. Der Einfluss der zerebralen Glukosekonzentration in Bezug auf den neurologischen Outcome ist jedoch noch unklar. Sowohl eine Neuroglukopenie als auch eine erhöhte zerebrale Glukose zeigten einen Zusammenhang mit einem schlechten neurologischen Outcome [51–53]. Auch ein erhöhtes Glycerol scheint bei Patienten nach Subarachnoidalblutung mit einem schlechten neurologischen Outcome verbunden zu sein [20, 52]. Die aktuelle Datenlage ist jedoch noch nicht ausreichend, um Glycerol als sicheren prognostischen Marker zu empfehlen [22].

Auch andere, nicht routinemäßig erhobene Parameter im zerebralen interstitiellen Raum zeigen einen Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome. So konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationen von Interleukin-6 – als Marker für eine Neuroinflammation – oder Tau-Protein – als Zeichen für eine axonale Schädigung – bei Patienten mit schlechtem funktionellem Outcome nach Subarachnoidalblutung deutlich höher waren als bei Patienten mit gutem neurologischem Outcome [54, 55].

Zusammenfassend muss jedoch erwähnt werden, dass bis dato keine prospektive Studie vorliegt, welche belegt, dass eine therapeutische Verbesserung der zerebralen Metaboliten tatsächlich auch zu einem besseren neurologischen Outcome führt.

■ Pharmakokinetik/Pharmakodynamik hinter der Blut-Hirn Schranke

Mit Hilfe der zerebralen Mikrodialyse ist es prinzipiell möglich, alle Substanzen, die kleiner sind als die Porengröße der an der Sondenspitze befindlichen semipermeablen Membran (20 kDa oder 100 kDa), aus der interstitiellen Flüssigkeit des umliegenden Hirnparenchyms zu sammeln und anschließend im Labor zu bestimmen. Somit lassen sich prinzipiell alle Arzneimittel und niedermolekularen Stoffe bis hin zu kleinen Proteinen in vivo jenseits der Blut-Hirn-Schranke analysieren [56].

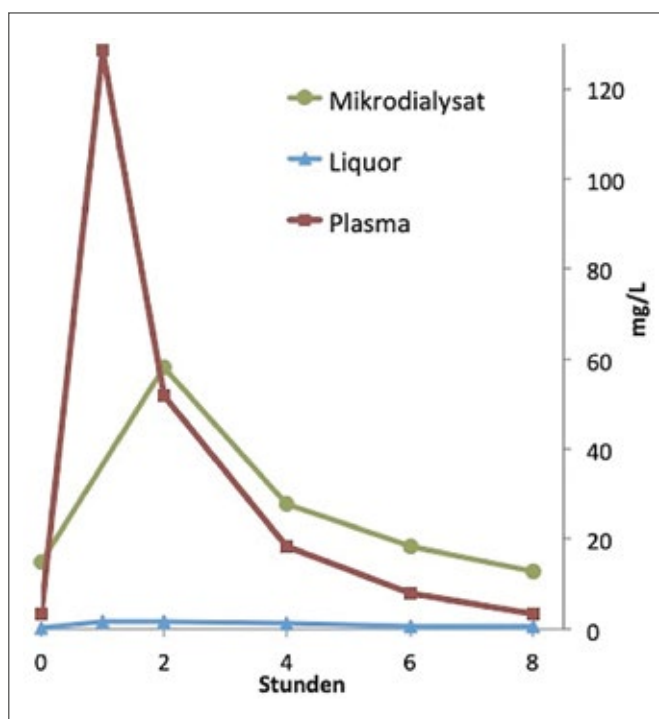


Abbildung 5: Zerebrale Pharmakokinetik von Meropenem: Mittels Mikrodialyse lässt sich die ungebundene interstitielle und somit pharmakologisch aktive Konzentration von Arzneimitteln direkt hinter der Blut-Hirn-Schranke bestimmen. Die Graphik zeigt die Pharmakokinetik von Meropenem im Plasma, Liquor und Hirnparenchym (Mikrodialysat) in einer Patientin nach Verabreichung von 2000 mg Meropenem iv. unter steady-state-Bedingungen. Anhand der Kurvenverläufe ist klar ersichtlich, dass die Konzentrationen von Meropenem in diesen drei Kompartments stark divergieren.

Das Besondere an der Mikrodialyse-Technik ist, dass sie die ungebundene interstitielle Konzentration von Arzneimitteln, d.h. jene Konzentration, welche tatsächlich pharmakologisch aktiv ist, misst [57]. Im Gegensatz dazu beinhaltet z. B. Biopsiematerial zusätzlich intrazelluläre und an Proteine gebundene Wirkstoff-Konzentrationen, welche pharmakologisch unwirksam sind. Liquorproben hingegen stammen aus einem anderen zerebralen Kompartiment und können sich stark von der tatsächlichen Parenchymkonzentration unterscheiden [58].

Insbesondere für Antibiotika ist die freie Konzentration am Ort der Infektion von besonderem Interesse, da sie die klinische Wirksamkeit der verabreichten Substanz bestimmt [59]. Für die meisten Antibiotika, die zur Behandlung von Infektionen des Zentralnervensystems verwendet werden, sind jedoch keine zerebralen Konzentrationen bekannt, weswegen meist Plasmaspiegel oder deren Konzentrationen im Liquor

herangezogen werden. In einer prospektiven Studie konnten wir zeigen, dass die zerebrale Konzentration von Cefuroxim nur ein Drittel der Plasmakonzentration betrug [25]. Daher würde man die zerebrale Wirksamkeit von Cefuroxim stark überschätzen, wenn man sich nur auf die Plasmakonzentrationen verlässt. In einer rezenten Studie konnten wir zeigen, dass für Meropenem die zerebrale Konzentration deutlich über der Liquor-Konzentration liegt [60] (Abbildung 5). Weitere Studien untersuchen auch die zerebrale Penetrationsfähigkeit von Sedativa wie Propofol, als auch verschiedene Verabreichungswege von Nimodipin, welches als einziges Medikament einen nachgewiesenen Benefit auf das neurologische Outcome nach Subarachnoidalblutung hat [61].

Zusätzlich können auch endogene Metaboliten wie u. a. Stickstoffmonoxid (NO) und deren Einfluss in der Pathophysiologie der Subarachnoidalblutung untersucht werden. So konnten wir zeigen, dass es nach Subarachnoidalblutung zu einer exzessiven Freisetzung von NO kommt, welche auf zellulärer Ebene eine mitochondriale Dysfunktion auslösen kann [21]. Untersuchungen auf zellulärer Ebene geben uns somit tiefe Einblicke in ablaufende pathophysiologische Prozesse und können unser Verständnis der beobachteten Krankheitsbilder erweitern.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

■ Relevanz für die Praxis

Mit der zerebralen Mikrodialyse kann die freie interstitielle Konzentration von Substanzen hinter der Blut-Hirn-Schranke bestimmt werden.

Routinemäßig kommt dieses Verfahren bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma oder aneurysmatischer Subarachnoidalblutung zur Anwendung.

Zur frühzeitigen Ischämiedetektion werden die Metaboliten Glukose, Laktat, Pyruvat, Glutamat und Glycerol direkt am Patientenbett bestimmt.

Mit Hilfe dieser Metaboliten können Therapien maßgeschneidert gesteuert und der individuelle neurologische Outcome vorhergesagt werden.

Die Mikrodialyse kann als innovatives Forschungsinstrument die zerebrale Pharmakokinetik von Arzneimitteln in vivo bestimmen und gibt einzigartige Einblicke in ablaufende zerebrale pathophysiologische Prozesse.

Priv.-Doz. Dr. Arthur Hosmann, PhD



Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien 2007–2013, PhD in „Neuroscience“ 2020 (Promotio sub auspiciis Praesidentis rei publicae), Habilitation im Fach Neurochirurgie 2021. Ehem. stellv. Leiter der neurochirurgischen Intensivstation E11, derzeit Leiter der neurochirurgischen Bettenstation E10 der Univ.-Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien.

Univ.-Prof. Dr. Karl Rössler



Promotion an der Medizinischen Universität Wien 1988, Habilitation 1998, Klinikleiter Neurochirurgie Feldkirch 2006–2011, Leitender Oberarzt (2011–2014) und Stellv. Klinikleiter Neurochirurgie (2014–2019) am Universitätsklinikum Erlangen. Seit 2019 Klinikleiter der Univ.-Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien.

Literatur:

- Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology* 2010; 74: 1494–501.
- Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nature Reviews Neurology* 2014; 10: 44–58. D
- Vergouwen MDI, Ildigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke* 2011; 42: 924–9.
- Mende KC, Gelderblom M, Schwarz C, et al. Somatosensory evoked potentials in patients with high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2017; 43: E17.
- Kowoll CM, Dohmen C, Kahmann J, et al. Standards of scoring, monitoring, and parameter targeting in German neurocritical care units: a national survey. *Neurocrit Care* 2014; 20: 176–86.
- Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011; 15: 211–40.
- Schulz MK, Wang LP, Tange M, Bjerre P. Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 93: 808–14.
- Skjoth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, Bjerre P. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004; 100: 8–15.
- Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, Benndorf G, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med* 2002; 30: 1062–70.
- Helbok R, Madineni RC, Schmidt MJ, et al. Intracerebral monitoring of silent infarcts after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011; 14: 162–7.
- Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2001; 94: 740–9.
- Hosmann A, Wang WT, Dodier P, et al. The impact of intra-arterial papaverine-hydrochloride on cerebral metabolism and oxygenation for treatment of delayed-onset post-subarachnoid hemorrhage vasospasm. *Neurosurgery* 2020; 87: 712–9.
- Stuart RM, Helbok R, Kurtz P, et al. High-dose intra-arterial verapamil for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: prolonged effects on hemodynamic parameters and brain metabolism. *Neurosurgery* 2011; 68: 337–45; discussion 345.
- Schiefecker AJ, Pfäusler B, Beer R, et al. Parenteral diclofenac infusion significantly decreases brain-tissue oxygen tension in patients with poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2013; 17: R88.
- Choi HA, Ko SB, Chen H, et al. Acute effects of nimodipine on cerebral vasculature and brain metabolism in high grade subarachnoid hemorrhage patients. *Neurocrit Care* 2012; 16: 363–7.
- Helbok R, Kurtz P, Schmidt JM, et al. Effect of mannitol on brain metabolism and tissue oxygenation in severe haemorrhagic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 378–83.
- Al-Rawi PG, Zygun D, Tseng MY, Hutchinson PJA, Matta BF, Kirkpatrick PJ. Cerebral blood flow augmentation in patients with severe subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 95: 123–7.
- Nagel A, Graetz D, Vajkoczy P, Sarrafzadeh AS. Decompressive craniectomy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral perfusion pressure and metabolism. *Neurocrit Care* 2009; 11: 384–94.
- Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Gupta AK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. *Neurosurgery* 2002; 50: 1213–21; discussion 1221–2.
- Sarrafzadeh A, Haux D, Küchler I, Lanksch WR, Unterberg AW. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship of cerebral metabolism to outcome. *J Neurosurg* 2004; 100: 400–6.
- Hosmann A, Milivojevic N, Dumitrescu S, Reinprecht A, Weidinger A, Kozlov AV. Cerebral nitric oxide and mitochondrial function in patients suffering aneurysmal subarachnoid hemorrhage – a translational approach. *Acta Neurochir (Wien)* 2021; 163: 139–49.
- Hutchinson PJ, Jalloh I, Helmy A, et al. Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1517–28.
- Helbok R, Kofler M, Schiefecker AJ, et al. Clinical use of cerebral microdialysis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage – state of the art. *Front Neurol* 2017; 8: 565.
- Hammarlund-Udenaes M. Microdialysis as an important technique in systems pharmacology – a historical and methodological review. *AAPS J* 2017; 19: 1294–303.
- Hosmann A, Ritscher LC, Burgmann H, et al. Concentrations of cefuroxime in brain tissue of neurointensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e02164–17.
- Hosmann A, Schober A, Gruber A, et al. Cerebral and peripheral metabolism to predict successful reperfusion after cardiac arrest in rats: a microdialysis study. *Neurocrit Care* 2016; 24: 283–93.
- Reinstrop P, Ståhl N, Møllergård P, Uski T, Ungerstedt U, Nordström CH. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery* 2000; 47: 701–9; discussion 709–10.
- Ungerstedt U, Rostami E. Microdialysis in neurointensive care. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2145–52.
- Ungerstedt U. Microdialysis – principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med* 1991; 230: 365–73.
- Hlatky R, Valadka AB, Goodman JC, Contant CF, Robertson CS. Patterns of energy substrates during ischemia measured in the brain by microdialysis. *J Neurotrauma* 2004; 21: 894–906.
- Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery* 1999; 45: 1176–84; discussion 1184–85.
- Samuelsson C, Hillered L, Zetterling M, et al. Cerebral glutamine and glutamate levels in relation to compromised energy metabolism: a microdialysis study in subarachnoid hemorrhage patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 1309–17.
- Hazell AS. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies. *Neurochem Int* 2007; 50: 941–53.
- Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol* 1986; 19: 105–11.
- Bellander BM, Cantais E, Enblad P, et al. Consensus meeting on microdialysis in neuro-intensive care. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2166–9.
- Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1189–209.
- Hosmann A, Klenk S, Wang WT, Koren J, Slijovic S, Reinprecht A. Endogenous arterial blood pressure increase after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2019; 190: 105639.
- Chen HI, Stiefel MF, Oddo M, et al. Detection of cerebral compromise with multimodality monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2011; 69: 53–63; discussion 63.
- Schmidt JM, Ko SB, Helbok R, et al. Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 1351–6.
- Muench E, Horn P, Bauhuf C, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007; 35: 1844–51; quiz 1852.
- Nagel A, Graetz D, Schink T, et al. Relevance of intracranial hypertension for cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical article. J Neurosurg* 2009; 111: 94–101.
- Hollingsworth M, Chen PR, Goddard AJP, Coulthard A, Söderman M, Bulsara KR. Results of an International Survey on the Investigation and Endovascular Management of Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia. *World Neurosurg* 2015; 83: 1120–6.e1.
- Dorfer C, Czech T, Bavinszki G, et al. Multimodality treatment of cerebral AVMs in children: a single-centre 20 years experience. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 681–7.
- Hosmann A, El-Garci A, Gatterbauer B, Bavinszki G, Knosp E, Gruber A. Multimodality management of vein of galen malformations – an institutional experience. *World Neurosurg* 2018; 112: e837–e847.
- Hosmann A, Rauscher S, Wang WT, et al. Intra-arterial papaverine-hydrochloride and transluminal balloon angioplasty for neuro-interventional management of delayed-onset post-aneurysmal subarachnoid hemorrhage vasospasm. *World Neurosurg* 2018; 119: e301–e312.
- Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am* 2005; 16: 501–16.
- Kerz T, Boor S, Beyer C, Welschehold S, Schuessler A, Oertel J. Effect of intraarterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Br J Neurosurg* 2012; 117: 26: 517–24.
- Pierot L, Aggour M, Moret J. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recent advances in endovascular management. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 110–6.
- Kimball MM, Velat GJ, Hoh BL. Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Critical care guidelines on the endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care* 2011; 15: 336–41.
- Hosmann A, Angelmayr C, Hopf A, et al. Detrimental effects of intrahospital transport on cerebral metabolism in patients suffering severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2021; March 12; doi:10.3171/2020.8.JNS202280 [online ahead of print].
- Cesarini KG, Enblad P, Ronne-Engström E, et al. Early Cerebral hyperglycolysis after subarachnoid haemorrhage correlates with favourable outcome. *Acta Neurochirurgica* 2002; 144: 1121–31.
- Dizdarevic K, Hamdan A, Omerhodzic I, Kominlija-Smajic E. Modified Lund concept versus cerebral perfusion pressure-targeted therapy: a randomised controlled study in patients with secondary brain ischaemia. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 142–8.
- Schlenk F, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. In-patient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome. *Neurocrit Care* 2009; 11: 56–63.
- Helbok R, Schiefecker A, Delazer M, et al. Cerebral tau is elevated after aneurysmal subarachnoid haemorrhage and associated with brain metabolic distress and poor functional and cognitive long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 79–86.
- Schiefecker AJ, Dietmann A, Beer R, et al. Neuroinflammation is associated with brain extracellular Tau-protein release after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Curr Drug Targets* 2017; 18: 1408–16.
- Clough GF. Microdialysis of large molecules. *AAPS J* 2005; 7: E686–92.
- Müller M. Introduction to the Microdialysis Technology. In: Müller M (ed). *Microdialysis in Drug Development*. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. Springer, New York, 2013; 3–12.
- Nau R, Sörgel F, Eifert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 858–83.
- Hammarlund-Udenaes M. Active-site concentrations of chemicals – are they a better predictor of effect than plasma/organ/tissue concentrations? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 106: 215–20.
- Hosmann A, Ritscher L, Burgmann H, et al. Meropep concentrations in brain tissue of neurointensive care patients exceed CSF levels. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 2914–22.
- Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD000277.

Renaissance eines Sorgenkindes – Psychedelika in der Depressionsbehandlung



O. G. Bosch, E. Seifritz

Kurzfassung: Psychedelika erleben seit den 1990er Jahren eine Renaissance in der biomedizinischen Forschung. Als klassische Psychedelika gelten vor allem Lysergsäurediethylamid (LSD), Psilocybin, Meskalin und Ayahuasca. Charakteristische subjektive Effekte wie Veränderungen der Emotionsverarbeitung und des Ich-Erlebens, sowie traumähnliche Visionen werden hauptsächlich durch eine Stimulation von Serotonin-2A-Rezeptoren in kortikalen Arealen ausgelöst. Das neue therapeutische Setting sieht eine Psychedelika-gestützte Psychotherapie vor, bei dem sporadische Erfahrungen mit den genannten Substanzen in eine fortlaufende Psychotherapie integriert werden. Erste randomisierte, kontrollierte Studien mit Psilocybin bei Patienten mit unipolarer Depression zeigen ein sicheres Anwendungsprofil, eine gute Therapieadhärenz und vielversprechende therapeutische Effekte.

So genannte atypische Psychedelika stellen eine große und heterogene Gruppe dar, zu der Substanzen mit ähnlichen subjektiven Effekten, aber unterschiedlichen Wirkmechanismen gehören, wie 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA), Ketamin oder auch Gamma-Hydroxybutyrat (GHB). Das intranasal applizierbare Ketamin-Enantiomer Esketamin hat seit 2020 eine internationale Zulassung zur Behandlung der therapieresistenten Depression.

Ob die noch nicht zugelassenen klassischen und atypischen Psychedelika die aktuellen Erwartungen erfüllen und Eingang in den klinischen Gebrauch finden werden, hängt von weiteren, größeren, klinischen Studien ab. Dabei sind Anpassungen im Behandlungssetting und eine neue rechtliche Einordnung dieser Substanzen notwendig.

Schlüsselwörter: Psychedelische Therapie, Halluzinogene, Psycholyse, Medikamenten-unterstützte Psychotherapie.

Abstract: Renaissance of a problem child – psychedelics in the treatment of depression. Since the 1990s, psychedelics experience a renaissance in biomedical research. Classical psychedelics include lysergic acid diethylamide (LSD), psilocybin, mescaline and ayahuasca. Characteristic subjective effects such as alterations of emotion- and self-processing, as well as dream-like visionary states are primarily mediated via cortical serotonin 2A receptor activation. The novel psychedelic-assisted psychotherapy comprises of sporadic guided experiences with the above mentioned substances, which

are integrated in a continuous psychotherapy. First randomized-controlled studies using psilocybin in patients with unipolar depression show a favorable safety profile, good therapy adherence and promising therapeutic effects. The so-called atypical psychedelics represent a large and heterogeneous group of substances, which share comparable subjective effects, while differing regarding their molecular mechanisms. Examples are 3,4-methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA), ketamine and gamma-hydroxybutyrate (GHB). Intranasal esketamine, an enantiomer of ketamine, was internationally approved for the treatment of therapy-resistant depression in 2020.

If the other classical and atypical psychedelics will meet current expectations and be included into clinical practice in the near future, depends on further, larger clinical studies. Moreover, such an implementation will also require significant modifications of treatment settings and the medicolegal environment. *J Neurol Neurochir Psychiatrie* 2022; 23 (1): 16–26.

Keywords: psychedelics therapy, hallucinogenic drug, psycholysis, drug-assisted psychotherapy

„Erst hier, im phantasmagorischen Lande, hatte er sich erholt.“
(Ernst Jünger, Besuch auf Godenholm, 1952)

■ Einführung

Die Entdeckung von Lysergsäurediethylamid (LSD) und seiner einzigartigen Effekte auf die Psyche durch den Schweizer Chemiker Albert Hofmann im Jahr 1943 stimulierte ein weltweites Interesse an dieser Substanz und ihrer möglichen Anwendung in Klinik und Forschung. Gemeinsam prägten der britische Psychiater Humphry Osmond und der britische Schriftsteller Aldous Huxley die Bezeichnung „psychedelisch“ zur Bezeichnung des außergewöhnlichen Bewusstseinszustandes, der durch LSD und andere verwandte Substanzen wie Meskalin, Psilocybin und Ayahuasca ausgelöst wird. Der Begriff setzt sich aus griechisch ψυχή (psyché, Seele) und δῆλος (dēlos, offenkundig, offenbar) zusammen und bezeichnet einen Zustand, in dem „die Seele offenbart“ wird, bzw. unbewusstes Material in das bewusste Erleben übertreten soll.

Der Schweizer Pharmakonzern Sandoz, bei dem Hofmann arbeitete, vermarktete LSD ab 1947 unter dem Handelsnamen Delysid zur medikamentösen Unterstützung von Psychotherapie und experimenteller Untersuchung psychotischer Zustände [1]. In einem Zeitraum von 15 bis 20 Jahren führten Psychologen und Psychiater so genannte psychedelische Psychotherapien mit schätzungsweise 40.000 Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichsten Krankheitsbildern durch, darunter Abhängigkeitserkrankungen, affektive Störungen und chronische Schmerzen [2]. Eine aktuelle Analyse von 19 dieser frühen Studien zeigte eine Verbesserung von Depressionssymptomen bei 79,2 % der insgesamt 423 untersuchten Patienten nach Psychedelikaeinnahme [3] – wobei erwähnt werden sollte, dass es sich bei diesen Studien vor allem um unverblindete und unkontrollierte klinische Studien, d.h. ohne Vergleich zu Placebo, gehandelt hat.

In den 1960er Jahren wurden Psychedelika zunehmend durch kulturelle Bewegungen wie der US-amerikanischen „Counterculture“ instrumentalisiert und durch selbsternannte Gurus wie dem Harvard-Psychologen Timothy Leary popularisiert und idealisiert. Dies führte zu einem weitreichenden unkontrollierten Gebrauch und schließlich zu einem internationalen Verbot dieser Substanzen im Jahr 1970 [4]. Im Zuge dieser turbulenten gesellschaftlichen Entwicklungen nannte Albert Hofmann LSD 1979 in seinem Buch über seine Entdeckung der Substanz dann auch konsequenter Weise sein „Sorgenkind“ [1].

Eingelangt am 17.08.2021, angenommen nach Revision am 28.11.2021

Aus der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Schweiz

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Oliver G. Bosch, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Lenggstraße 31, CH-8032 Zürich, E-Mail: oliver.bosch@pukzh.ch

Dennoch kam es in den 1990er Jahren, nach einer längeren Latenzphase, zu einer zunächst langsam beginnenden und dann rasanten Renaissance dieses ehemaligen Sorgenkin-des, nämlich durch die Wiederaufnahme der wissenschaftlichen und schließlich auch klinischen Auseinandersetzung mit psychedelischen Substanzen [5]. Zudem war es zur Entwicklung weiterer Stoffe mit zum Teil ähnlichen subjektiven Effekten, aber anderen neurobiologischen Wirkmechanismen gekommen: der großen und heterogenen Gruppe sogenannter atypischer Psychedelika wie beispielsweise 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA), Ketamin oder auch Gamma-Hydroxybutyrat (GHB). Die sprunghafte Entwicklung der modernen Neuropsychopharmakologie durch die Implementierung bildgebender Methoden wie der Positronen-Emissions-Tomografie (PET), Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) und der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) ermöglichten eine differenzierte wissenschaftliche Untersuchung der außergewöhnlichen, durch Psychedelika ausgelösten Bewusstseinszustände [6, 7]. Zwei weitere Entwicklungen unterstützten schließlich die Rückkehr der Psychedelika in die Labors und Kliniken: einerseits die zunehmende neurowissenschaftliche Untersuchung psychotherapeutischer Verfahren und andererseits die durch den Rückzug der pharmazeutischen Industrie aus der psychiatrischen Medikamentenentwicklung provozierte „psychopharmacology in crisis“ [8].

Im Folgenden soll ein Überblick über die wichtigsten Psychedelika und ihre subjektiven Wirkungen gegeben werden, ihre Wirkmechanismen, sowie die aktuelle Studienlage zur Behandlung depressiver Episoden mit diesen Substanzen und die zukünftigen Herausforderungen.

■ Psychedelische Substanzen und ihre subjektiven Wirkungen

Psychedelika werden in klassische und atypische Psychedelika aufgeteilt. **Klassische Psychedelika** (auch Halluzinogene) sind eine Gruppe psychoaktiver Substanzen, die einen charakteristischen Bewusstseinszustand erzeugen, der mit Veränderungen der visuellen Wahrnehmung sowie des Emotions- und Icherlebens einhergeht. Sie zeichnen sich weiter durch ähnliche neurobiologische Wirkmechanismen aus, v.a. die Stimulation von Serotonin-2A-Rezeptoren. Einige weisen eine strukturelle Ähnlichkeit zum Neurotransmitter Serotonin auf [9]. Hauptvertreter dieser Substanzklasse sind LSD, Psilocybin, Meskalin und Ayahuasca, bzw. das darin enthaltene Dimethyltryptamin (DMT). Nach ersten medizinischen Versuchen mit Meskalin in Europa Anfang des 20. Jahrhunderts wurde die internationale Erforschung der Psychedelika durch die Entdeckung von LSD durch Albert Hofmann im Jahr 1943 angestoßen. Dagegen wurden Psilocybin, Meskalin und Ayahuasca in Mittel- und Südamerika schon seit Jahrhunderten im Rahmen schamanischer Rituale verwendet.

Unter **atypischen Psychedelika** werden Substanzen zusammengefasst, die ebenfalls charakteristische Bewusstseinszustände mit tiefgreifenden Wahrnehmungsveränderungen auslösen, allerdings via anderer molekularer Mechanismen und Rezeptorprofile als klassische Psychedelika. Dazu zählen vor allem

das Entaktogen MDMA und das dissoziative Anästhetikum Ketamin (sowie sein Enantiomer Esketamin), aber auch GHB.

Lysergsäurediethylamid

LSD ist ein halbsynthetisches Derivat der Lysergsäure, die natürlich im Pilz *Claviceps purpurea* vorkommt, dem sogenannten Mutterkorn, das parasitär auf Roggen und anderen Süßgräsern wächst. Chemisch handelt es sich um ein Indolalkaloid mit einem tetrazyklischen Ring. Nur das D-Isomer ist psychoaktiv.

Pharmakodynamisch wirkt LSD hauptsächlich partiell agonistisch auf Serotonin-2A- und -1A-Rezeptoren. Die untere Schwellendosis für subjektive Effekte liegt bei ca. 25 µg p.o. (ca. 0,35 µg/kg), während die Dosis für eine vollständige psychische LSD-Reaktion bei 100 bis 200 µg p.o. (ca. 1,4 bis 2,8 µg/kg) liegt. Die Dauer der Wirkung ist dosisabhängig und beträgt sechs bis zehn Stunden. Die LD50 variiert je nach Spezies zwischen 0,3 bis 60 mg/kg i.v., es gibt jedoch keine dokumentierten Fälle von letalen Dosen bei Menschen [10].

Psilocybin

Psilocybin (4-Phosphoryloxy-N,N-Dimethyltryptamin) ist ein pflanzliches Tryptamin, das weltweit in verschiedenen Pilz-Spezies, auch bekannt als „Magic Mushrooms“, vorkommt. Vor allem in Zentral- und Südamerika hat der Gebrauch Psilocybinhaltiger Pilze bei schamanischen Ritualen eine lange Tradition.

Pharmakodynamisch wirkt Psilocybin vor allem und relativ spezifisch stimulierend auf Serotonin-2A-Rezeptoren. Es wirkt in einem Dosisbereich von 20 bis 40 mg p.o. (ca. 0,3 bis 0,6 mg/kg) über einen Zeitraum von ca. drei bis sechs Stunden. Die LD50 bei Mäusen liegt bei 280 mg/kg, allerdings gibt es auch bei Psilocybin keine dokumentierten Fälle von letalen Überdosierungen bei Menschen [11].

Meskalin

Meskalin (3,4,5-Trimethoxyphenethylamin) ist ein pflanzliches Phenethylamin, das vor allem in mittel- und südamerikanischen Kakteen-Arten vorkommt, wie zum Beispiel dem sogenannten Peyote-Kaktus (*Lophophora williamsii*). Der Gebrauch von Meskalin zu rituellen Zwecken kann auf bis zu 5.700 Jahre zurückdatiert werden. Chemisch besteht eine Strukturverwandtschaft mit dem atypischen synthetischen Psychedelikum MDMA.

Pharmakodynamisch wirkt Meskalin im Gegensatz zu den anderen klassischen Psychedelika hauptsächlich als Agonist an Serotonin-2C-Rezeptoren, allerdings in geringer Affinität auch an Serotonin-2A-Rezeptoren. Entsprechend der niedrigsten Affinität für Serotonin-2A-Rezeptoren (im Vergleich zu den anderen klassischen Psychedelika) wirkt Meskalin erst in einem hohen Dosisbereich von 200 bis 400 mg (ca. 2,8 bis 5,7 mg/kg), hat dafür aber mit über zehn bis zwölf Stunden eine vergleichsweise lange Wirkdauer. Die LD50 variiert je nach Spezies zwischen 50 bis 157 mg/kg i.v., ohne dokumentierte Fälle von letalen Dosen bei Menschen [12].

Ayahuasca

Ayahuasca ist der am häufigsten verwendete Name für einen Pflanzensud, der seit mindestens 3000 Jahren vor allem im

Amazonasgebiet im Rahmen schamanischer und religiöser Rituale verwendet wird. Das psychedelische Wirkprinzip besteht in der Kombination des klassischen Psychedelikums DMT aus den Blättern des Kaffeestrauchgewächses *Psychotria viridis*, mit Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmern (v.a. Harmalin und Harmin) aus der Liane *Banisteriopsis caapi*. Bei alleiniger oraler Einnahme ist DMT wirkungslos, da es im Gastrointestinaltrakt rasch von MAO-Enzymen abgebaut wird. Die Kombination mit MAO-Hemmern führt jedoch zu einer Blockade des Abbaus, sodass das DMT im Gehirn seine psychedelische Wirkung entfalten kann.

Pharmakodynamisch wirkt DMT vor allem stimulierend auf Serotonin-2A- und -2C-Rezeptoren. Analysen von Ayahuasca-Proben aus dem Amazonas zeigten ein weites Spektrum an Dosiskombinationen, mit neun bis 42 mg DMT (ca. 0,1 bis 0,6 mg/kg), 17 bis 280 mg Harmin und 5 bis 28 mg Harmalin [13]. Der Höhepunkt der psychedelischen Ayahuasca-Wirkung liegt zwischen 60 bis 120 Minuten, mit einer Gesamtdauer von etwa vier Stunden. Eine LD50 ist bei Ayahuasca nicht bekannt, es sind keine letalen Fälle bei Menschen dokumentiert [12].

MDMA

MDMA (3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin) ist ein synthetisches Amphetaminderivat, das weltweit vor allem unter dem Namen „Ecstasy“ als Partydroge verbreitet ist. Aufgrund seiner euphorisierenden und prosozialen Wirkungen wird es der Substanzklasse der Entaktogene zugeschrieben und gilt daneben als atypisches Psychedelikum.

Pharmakodynamisch wirkt MDMA vor allem über die direkte Stimulation der synaptischen Ausschüttung von Serotonin und Noradrenalin, sowie eine Wiederaufnahmehemmung dieser Neurotransmitter plus Dopamin. Auch eine leichte Stimulation von Serotonin-2A-Rezeptoren wurde beschrieben, was einige Ähnlichkeiten der subjektiven Effekte zu typischen Psychedelika erklärt. Die Schwellendosis für subjektive Effekte liegt etwa bei 50 mg, während das volle Spektrum der subjektiven Wirkungen bei 75 bis 125 mg (ca. 1 bis 1,7 mg/kg) entfaltet wird und ca. fünf bis sieben Stunden anhält. Die LD50 bei diversen Tierspezies liegt bei etwa 100 bis 300 mg/kg, was auf den Menschen extrapoliert etwa 10 bis 20 mg/kg ergeben würde. Es sind zahlreiche letale MDMA-Intoxikationen beschrieben worden, vor allem im Zusammenhang mit Dehydratation und Mischkonsum [14, 15].

Ketamin

Ketamin ist ein synthetisches Cyclohexanonderivat, dass seit den 1960er Jahren als Anästhetikum eingesetzt wird. Chemisch kommt das Molekül als Racemat aus (R)- und (S)-Ketamin vor, wobei (S)-Ketamin eine höhere anästhetische Potenz hat und dadurch auch als reines Enantiomer eingesetzt wird. Aufgrund seiner singulären psychoaktiven Eigenschaften, wie beispielsweise dem regelmäßigen Auftreten von so genannten Out-of-Body-Experiences, wurde Ketamin als dissoziatives Anästhetikum klassifiziert und gilt als atypisches Psychedelikum.

Pharmakodynamisch wirkt es vor allem über eine kortikale Hemmung glutamaterger NMDA-Rezeptoren, was u.a. via Hemmung inhibitorischer Interneurone zu einer vermehrten

Freisetzung von Glutamat und schließlich einer Aktivierung von glutamatergen AMPA-Rezeptoren führt, während es sekundär außerdem zu einer Modulation von GABA-A- und Opiatrezeptoren kommt. Da die Bioverfügbarkeit von oralem Ketamin nur bei ca. 17 % liegt, wird es klinisch vor allem intravenös, intramuskulär oder intranasal appliziert. Die Wirkdosis für die psychedelischen Ketamineffekte liegt bei 30 bis 60 mg i.v. (Razemat, ca. 0,4 bis 0,8 mg/kg) und 15 bis 30 mg i.v. (Esketamin, ca. 0,2 bis 0,4 mg/kg), mit einer Wirkdauer von ca. 50 bis 90 Minuten nach Bolusgabe. Bei Tieren liegt die LD50 bei über 600 mg/kg, was auf Menschen extrapoliert ca. vier Gramm bei einer Person mit durchschnittlichem Gewicht bedeuten würde. Letale Intoxikationen bei Menschen sind vor allem bei jungen Männern in Kombination mit atemdepressiven Substanzen dokumentiert [16–18].

Gamma-Hydroxybutyrat (GHB)

GHB ist eine kurzkettige Fettsäure und ein GABA-Metabolit, der endogen als Neuromodulator im menschlichen Gehirn vorkommt. Das Molekül wird medizinisch einerseits wie Ketamin als Anästhetikum eingesetzt, andererseits findet es in der Schlafmedizin Verwendung zur Behandlung der Narkolepsie. Aufgrund von prosozialen und prosexuellen Effekten wird es unter dem Namen „Liquid Ecstasy“ auch zu hedonistischen Zwecken verwendet.

Diese Wirkungen werden primär über eine Stimulation von GABA-B-Rezeptoren mit konsekutiver Enthemmung des Dopaminsystems gesteuert. Das Dosispektrum beginnt bei 1.400 mg p.o. (ca. 20 mg/kg) mit stimulierenden und euphorisierenden Effekten und reicht bis etwa 3.500 mg p.o. (ca. 50 mg/kg) mit anästhetischen und tiefschlafverstärkenden Effekten, mit einer Wirkdauer von 60 bis 180 Minuten. Bei Tieren liegt die LD50 bei ca. 1.500 mg/kg. Bei Menschen ist es in unkontrollierten Settings vor allem in Kombination mit atemdepressiven Substanzen zu zahlreichen Todesfällen gekommen [19].

■ Subjektive Wirkungen

Die subjektiven Wirkungen der klassischen Psychedelika sind zwar charakteristisch und eindrucksvoll, aber aufgrund ihrer Andersartigkeit zum Alltagsbewusstsein schwer zu beschreiben.

Ein übergeordneter Begriff zur Charakterisierung der Psychedelika-Wirkungen aus dem außermedizinischen Gebrauch ist der sogenannte „Trip“, also das Eintreten und Durchleben einer tiefgreifenden Bewusstseinsveränderung. Dabei ist die übergreifende Gemeinsamkeit der klassischen und atypischen Psychedelika genau diese phänomenologische Trip-Struktur, während sich Details der subjektiven Effekte je nach Gruppe stark unterscheiden. Am 16. April 1943 kam Albert Hofmann während seiner Laborexperimente zufällig in Hautkontakt mit einer geringen Dosis LSD und die Folge war „ein ununterbrochener Strom fantastischer Bilder von außerordentlicher Plastizität und Lebendigkeit ..., die von einem intensiven, kaleidoskopartigen Farbenspiel begleitet waren.“ [1] Die Veränderungen sind charakterisiert durch affektive Stimulation (häufig Euphorie), verstärkte Introspektion, traumartiges Erleben mit bunten, sich bewegenden geometrischen Mustern und Illusionen bzw. Pseudohalluzinationen. Ich- und Zeiterle-

ben sind stark verändert, bis hin zur vollständigen Ich-Auflösung und dem Gefühl zeitlicher Unendlichkeit. Das Bewusstsein der Realität kann fundamental verändert sein, mit dem Auftreten von transpersonalen und mystischen Erfahrungen. Auch intensive angstvolle Zustände mit traumatischem Charakter können auftreten, so genannte „Bad Trips“, mit zum Teil anhaltenden Nebenwirkungen wie Stimmungsschwankungen und selten auch Flashbacks [10].

Während bei klassischen Psychedelika eher visuell-ästhetische und transpersonale Elemente im Vordergrund stehen, findet bei MDMA eine starke emotional-taktile Stimulation statt. Es kann zu intensiver Euphorie, Gefühlen von Frieden und Vollkommenheit kommen, sowie starkem Erleben von Nähe. Diese findet auch Ausdruck im gesteigerten Bedürfnis nach nicht-sexuellen Berührungen, was MDMA den Ruf einer Kuschedroge verschafft hat. Auch bei MDMA kann es zu negativen Ausprägungen kommen, vor allem in höheren Dosen in Form von Überwältigungs- oder Auflösungsgefühlen [20].

Ketamin wird wegen seiner charakteristischen psychedelischen Effekte als dissoziatives Anästhetikum bezeichnet. Es können Verzerrungen des Raum- und Zeiterlebens auftreten, eine Intensivierung der sinnlichen Wahrnehmung, abstrakte visuelle Halluzinationen und Depersonalisation, sowie Derealisation. In höheren Dosierungen kann es zu außerkörperlichen Erfahrungen und vollständiger Ich-Auflösung kommen, dem sogenannten „K-Hole“. Es kommt es zu einer deutlich stärkeren Immobilisierung als mit anderen Psychedelika [21].

GHB erzeugt ähnliche euphorisierende und prosoziale Effekte wie MDMA und wird daher, da es zudem nur in flüssiger Form vorkommt, im Party-Kontext als „Liquid Ecstasy“ bezeichnet. Wie bei MDMA wird auch unter GHB das Bedürfnis nach taktiler Berührung und Nähe gesteigert, im Gegensatz zu MDMA allerdings mit einer starken prosexuellen Komponente [19].

Unter klassischen und atypischen Psychedelika können psychische Komplikationen auftreten. Neben Angst und Panikzuständen kann es auch zu Stimmungsschwankungen und Flashbacks kommen. Es muss zudem darauf hingewiesen werden, dass vor allem klassische Psychedelika aufgrund ihrer intensiven psychischen Wirkungen mit zum Teil sehr positiver Tönung eine ausgeprägte suggestive Potenz haben. Sie können bei Laien, Patienten, aber auch Forschern und Klinikern zu gesteigerter Suggestibilität, Grandiositätsgefühlen und Idealisierung führen, was sich auch in der zunehmenden Popularisierung dieser Substanzen zeigt [22, 23]. Eine Untersuchung zu Langzeiteffekten von Psychedelika (LSD, Psilocybin, Meskalin, Peyote) im nicht-medizinischen Kontext mit rund 22.000 Personen zeigte kein erhöhtes Risiko des Lebenszeit-Gebrauches dieser Substanzen für die Entwicklung psychischer Störungen [24].

■ Wirkmechanismen

Neurobiologische Mechanismen

Das Wiederaufleben des Interesses am psychopharmakologischen Potenzial der Psychedelika hat auch zu einer Vertiefung der zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen geführt. Vor allem in den Bereichen der Neurotransmitter- und Rezeptoreffekte, der regionalen Hirnaktivitätsmuster, Kon-

nektivitätsveränderungen, sowie emotionaler und sozialer Verarbeitungsmechanismen und der Neuroplastizität konnten wichtige neue Erkenntnisse gewonnen werden [25]. Interessanterweise zeigen sich hier Gemeinsamkeiten mit State-of-the-art-Antidepressiva, deren Wirkmechanismen über die reinen Neurotransmitter-Effekte hinaus auch in positiven Veränderungen emotionaler Verarbeitungsmechanismen, der Förderung sozialer Interaktionsmuster und neuroplastischer Prozesse liegen [26].

Alle klassischen Psychedelika stimulieren zerebrale Serotonin-2A-Rezeptoren, vor allem auf apikalen Dendriten von Pyramidenzellen der neokortikalen Schicht V, aber auch in subkortikalen Bereichen [27]. Dieser Mechanismus scheint hauptverantwortlich für die vielseitigen behavioralen und subjektiven Effekte der klassischen Psychedelika zu sein.

Die Aktivierung von Serotonin-2A-Rezeptoren führt sekundär zu einer Steigerung kortikaler Glutamatkonzentrationen [28], sowie zu einer Stimulierung der dopaminergen Neurotransmission. So konnte gezeigt werden, dass Psilocybin bei Menschen die striatale Dopaminausschüttung steigert, was mit subjektiver Euphorie und Depersonalisation korrelierte [29]. Die Gabe des spezifischen Serotonin-2A Rezeptor-Antagonisten Ketanserin blockiert das Auftreten der psychedelischen Effekte von LSD, Psilocybin und DMT [30–32]. Andere Neurotransmitter-Modulationen sind je nach Substanz vielfältig, doch der kausale Zusammenhang mit den charakteristischen psychedelischen Wirkungen fraglich.

Klassische Psychedelika modulieren neuronale Netzwerke, die unter anderem für sensorische Wahrnehmungen, assoziative Netzwerk-Integrität, das Selbsterleben und die Stimmungsregulation zuständig sind und die in pathologische Zustände wie beispielsweise affektive Störungen involviert sind. Dazu gehört vor allem der präfrontale Kortex, auf dem Serotonin-2A-Rezeptoren in besonders hoher Dichte vorkommen, aber auch thalamokortikale Projektionen und der anteriore zinguläre Kortex. Ergebnisse aus Humanstudien mit Psychedelika legen nahe, dass die psychedelische Erfahrung einerseits zum Teil durch eine Reduktion der thalamischen Filterfunktion mit konsekutiver Überaktivierung von präfrontalen Arealen hervorgerufen wird [33]. Andererseits zeigen neue Studien zur funktionellen Hirnkonnektivität, dass die komplexen subjektiven Effekte dieser Substanzen aus einer Kombination von gesteigerter sensorischer Verarbeitung gepaart mit einer reduzierten assoziativen Netzwerk-Integrität resultieren [24]. Ein weiteres Modell postuliert eine Zunahme von neuronaler Entropie und Komplexität unter Psychedelika, was zu einer stärkeren Modulation höherer kognitiver Funktionen durch sensorische Stimuli führe [34].

Zudem zeigen neuere Studien im Tiermodell und in vitro, dass klassische Psychedelika die Glutamat-gesteuerte Neuroplastizität verstärken, am ehesten ebenfalls über die Stimulierung von Serotonin-2A-Rezeptoren. Hier sind Prozesse involviert, die für die Regulation der Synaptogenese, des Lernens und der Gedächtniskonsolidierung zuständig sind. Dieser langsame, post-akute Effekt wird als zentrales Element der langfristigen und anhaltenden therapeutischen Wirkungen der Psychedelika angesehen [35]. Prokognitive und kreativitätssteigernde

Effekte wurden bei nicht-medizinischem Gebrauch dem sogenannten Micro-Dosing (d.h. der regelmäßigen Einnahme von Dosen unterhalb der subjektiven Schwelle) zugeschrieben, was bis dato jedoch in experimentellen Studien nicht bestätigt werden konnte [36].

Eine Vielzahl von Rezeptormechanismen und Sekundärprozessen ist für die Wirkungen von MDMA verantwortlich. MDMA stimuliert vor allem die Ausschüttung von Serotonin und Noradrenalin, aber in geringerem Umfang auch von Dopamin. Die wichtigsten Effekte von MDMA sind der Aktivierung des Serotoninsystems zuzuschreiben. Es kommt zu einer Reduktion der Amygdala-Reaktivität auf Angst-Stimuli. Zudem führt MDMA zu einer Ausschüttung des Bindungs-Hormons Oxytocin, was einen Teil der empathogenen und angstreduzierenden Substanzeffekte erklärt [37].

Ketamin wirkt primär als Antagonist an glutamatergen NMDA-Rezeptoren, wobei es sekundär zu einer Aktivierung glutamaterger AMPA-Rezeptoren kommt. Für die antidepressiven Effekte von Ketamin und Esketamin werden diverse molekulare Mechanismen verantwortlich gemacht, darunter vor allem eine Steigerung der Neuroplastizität über die Regulation von Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), den Eukaryotic Elongation Factor-2 (eEF2), das Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) und die Glycogen-Synthase-Kinase-3 (GSK-3) [38]. Verschiedene Hirnareale sind in die neurobiologischen Wirkungen von Ketamin involviert, wobei vor allem das subgenuale anteriore Cingulum sowie der Präfrontalkortex, der Hippokampus und das Belohnungssystem eine zentrale Rolle einnehmen [39].

GHB stimuliert GABA-B-Rezeptoren und führt neuronal zu einer Aktivierung des limbischen Systems, was mit charakteristischen Veränderungen der Emotions- und Körperwahrnehmungen einhergeht [40]. Zudem kommt es bei nächtlicher Gabe zu einer ausgeprägten Steigerung des Tiefschlafes [41].

Psychische Mechanismen

Nach einer Unterbrechung von ca. 50 Jahren wurde die wissenschaftliche Untersuchung der therapeutischen Effekte von Psychedelika im Bereich neuropsychiatrischer Störungen wieder aufgenommen. Diese richtet sich gegenwärtig sowohl auf die therapeutischen, zum Beispiel antidepressiven Wirkungen selbst, als auch auf die zugrunde liegenden Mechanismen. Hier wurden vor allem Veränderungen der Emotionsverarbeitung, des Ich-Erlebens und sozialer Verarbeitungsprozesse identifiziert [25].

Diverse Humanstudien konnten zeigen, dass Psychedelika wie LSD und Psilocybin die psychischen und neurobiologischen Reaktionen auf negative Stimuli reduzieren, z. B. die Erkennung angstvoller Gesichtsausdrücke bei gleichzeitiger Reduktion der Amygdala-Aktivität [42, 43]. Da ein ausgeprägter negativer Bias als ein ätiologischer Faktor von Depressionen verstanden wird, könnte es sich hier um einen korrigierenden und therapeutischen Effekt dieser Substanzen handeln. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen der Emotionswahrnehmung nach einer einmaligen Einnahme von Psilocybin bei Therapie-resistenten depressiven Patienten bis zu einem Monat lang anhielten [44].

Eine charakteristische subjektive Wirkung von Psychedelika ist die Veränderung des Ich-Erlebens, das von einer leichten Aufhebung der Abgrenzung von Ich und Gegenüber bis hin zur vollständigen, auch als mystische Einheitserfahrung beschriebenen Ich-Auflösung reicht [45]. In einer Reihe von Untersuchungen konnte eine Korrelation positiv erlebter Ich-Auflösung und Einheitserfahrungen mit der therapeutischen Wirkung von Psychedelika bei Abhängigkeitserkrankungen, Angststörungen und Depression gezeigt werden [46, 47].

Ein weiterer Mechanismus, der für die therapeutischen Effekte von Psychedelika verantwortlich gemacht wird, ist die Veränderung sozialer bzw. interpersoneller Verarbeitungsprozesse. Sozialer Rückzug und Störungen der sozialen Kognition sind ubiquitär bei psychiatrischen Störungen und stellen Ursachen wie auch Folgen und aufrechterhaltende Faktoren dieser Krankheitsbilder dar. Psychedelika wie Psilocybin greifen stark in diese krankheitsrelevanten Mechanismen ein, indem sie beispielsweise negative Gefühle sozialer Isolation und Zurückweisung reduzieren, emotionale Empathie verstärken und soziale Belohnungsprozesse stimulieren [48]. Depressive Patienten fühlten sich nach der Gabe von Psilocybin wieder positiv mit ihrem sozialen Umfeld verbunden und berichteten, dass sie dies als eine der wichtigsten Wirkungen der Behandlung erlebten [49].

Achtsamkeit und Achtsamkeitsübungen sind eine wichtige Ressource zur Bewältigung somatischer und psychischer Belastungen. In einer Studie mit 39 Meditierenden, die während eines 5-tägigen Retreats eine einmalige Dosis von 0,315 mg/kg Psilocybin p.o. im Vergleich zu Placebo erhielten, zeigte sich eine positive Wechselwirkung zwischen Achtsamkeitsübungen und Psychedelikum. Psilocybin führte zu einer Vertiefung der Meditation und intensiverer positiv erlebter Ich-Auflösung, ohne dass Angst ausgelöst wurde. Im Follow-up nach vier Monaten erlebten die Probanden der Psilocybin-Gruppe eine anhaltend erhöhte Achtsamkeit und es zeigten sich stärkere positive Veränderungen des psychosozialen Funktionsniveaus als in der Placebo-Gruppe [50].

Aus der ersten Phase der psychiatrisch-psychotherapeutischen Anwendung von Psychedelika ist bekannt, dass Faktoren wie »Set und Setting«, also Einstellungen und Erwartungen der Therapeuten und Patienten, sowie Beschaffenheit der Umgebung der Anwendung eine entscheidende therapeutische Rolle spielen [51]. Wichtig sind auch Erwartungseffekte, die in einigen Subkulturen eine starke weltanschauliche bzw. spirituelle Prägung haben und häufig mit Idealisierung einhergehen [52].

Dieser frühe Ansatz zielte darauf ab, mithilfe von Psychedelika den psychotherapeutischen Prozess zu unterstützen. Diese Anwendung war beispielsweise auch als offizielle Indikation in der Packungsbeilage des damals kommerziellen LSD-Präparates Delysid von Sandoz aufgeführt. Orientiert an der in dieser Zeit vorherrschenden Konzeption der Psychoanalyse wurde davon ausgegangen, dass Psychedelika unbewusstes psychisches Material bewusst machen würden, das dann psychotherapeutisch bearbeitet werden könnte. Die therapeutische Wirkung wurde dabei weniger der Substanz selbst zugeschrieben, als vielmehr der Auseinandersetzung mit den zu Tage geförderten psychischen Inhalten, sowie deren Integration in die All-

tagopsyche. Diese Anwendung zielt darauf ab, auf kathartische Weise blockierte Emotionen und Erinnerungen freizusetzen [53]. Hier ist auch der frühe Psychedelika-Pionier Hanscarl Leuner zu nennen, der aus seinen Erfahrungen mit diesen Substanzen die psychotherapeutische Imaginationstechnik des kathymen Bilderlebens entwickelt hat [54].

Diese Elemente von Set, Setting und psychotherapeutischer Verarbeitung wurden auch in die gegenwärtige Behandlung mit Psychedelika (klassische Psychedelika plus MDMA) implementiert. Es handelt sich im eigentlichen Sinne um eine Psychedelika-gestützte Psychotherapie, bei der sporadische und professionell begleitete Substanzerfahrungen in eine fortlaufende Psychotherapie integriert werden [55, 56].

Konzeptionell und neurobiologisch zeigt sich hier ein Unterschied zwischen den therapeutischen Wirkungen klassischer Psychedelika plus MDMA gegenüber Ketamin und GHB. Die Verwendung von Ketamin und Esketamin, v.a. in Form von Infusionen oder Nasensprays, folgt einem traditionellen Ansatz, bei dem die Substanz nach heutigem Wissensstand über bewusstseinsunabhängige molekulare Mechanismen und nicht über die induzierte subjektive Erfahrung wirkt. Untersuchungen zum therapeutischen Wirkmechanismus von Ketamin bei Depressionen deuten darauf hin, dass es sich in der Tat primär um einen bewusstseinsunabhängigen Effekt handelt, d.h. dass die psychedelische Erfahrung keine notwendige Bedingung für die antidepressive Wirkung von Ketamin zu sein scheint [57], wobei diese Frage heute noch nicht abschließend geklärt ist. Zwar gibt es auch Hinweise für eine Verbesserung der psychotherapeutischen Beziehung unter Einnahme von GHB, jedoch zielt die Psychedelika-gestützte Therapie hier vor allem auf die verstärkte Konsolidierung von Gedächtnisinhalten durch eine Tiefschlafverstärkung im Anschluss an eine Psychotherapie-Sitzung ab [58].

■ Psychedelika in der Behandlung depressiver Episoden

In den 1950er bis 1970er Jahren wurden diverse Studien zu antidepressiven Effekten von klassischen Psychedelika durchgeführt, darunter LSD, Psilocybin und selten auch Meskalin. Eine aktuelle Analyse dieser allerdings meist unverblindeten und unkontrollierten Studien zeigte eine Verbesserung von Depressionssymptomen bei 79,2 % der insgesamt 423 untersuchten Patienten nach Psychedelika-einnahme [3].

Durch das internationale Verbot der klassischen Psychedelika kam es zum Ende der bis dahin laufenden Forschungsprojekte. Erst in den 2000er Jahren wurde die wissenschaftliche Untersuchung möglicher positiver Effekte von Psychedelika auf zentrale psychische Funktionen wie Stimmung, Lebensqualität und Sozialverhalten wiederaufgenommen [59]. Bald wurden auch Wirkungen auf psychiatrische Symptome und Störungsbilder in diversen klinischen Populationen untersucht, beispielsweise Angst und Depression bei palliativen Krebspatienten [60, 61], Alkoholabhängigkeit [62] und primäre depressive Störungen [63], mit sehr vielversprechenden Resultaten. Zwar hatten diese Studien entscheidende Limitationen, wie Fehlen von Vergleichsbehandlungen, funktionelle Entblindung (die Psychedelika-Wirkung kann praktisch nicht verblindet werden) und

Erwartungseffekte [52]. Dennoch bildeten sie den Anstoß für eine Vielzahl von Registrierungen und Durchführungen von Therapiestudien, vor allem mit Psilocybin und LSD bei diversen psychiatrischen Störungsbildern wie Essstörungen, Zwangsstörungen, Abhängigkeitserkrankungen und Depression.

Für die Depressions-Studien hat sich folgendes vierstufiges Behandlungsmodell durchgesetzt [55]:

1. Assessment,
2. Vorbereitung,
3. Erfahrung und
4. Integration.

Im Assessment wird geklärt, ob Patienten psychisch und somatisch für eine Psychedelika-Behandlung geeignet sind. Patienten mit psychotischen oder bipolaren Störungen in der Eigen- oder Familienanamnese werden nicht eingeschlossen, ebenso wie beim Vorliegen von relevanten somatischen Erkrankungen wie beispielsweise einer schweren arteriellen Hypertonie. Serotonerge Psychopharmaka, vor allem selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), müssen möglichst ausgeschlichen oder mindestens deutlich herabdosiert werden, insbesondere bei Ayahuasca ist aufgrund der MAO-Hemmung Vorsicht geboten. Die Vorbereitung besteht in einer ausführlichen Aufklärung über die Substanzwirkungen und mögliche Herausforderungen der psychedelischen Erfahrung durch einen Therapeuten.

Die Behandlungen finden in einem geschützten und angenehmen Setting statt, Patienten können in der Regel liegen, Augenmasken verwenden und beruhigende Musik hören. Sie werden dabei von ihrem Therapeuten begleitet, der nicht aktiv eingreift, aber zur Verfügung steht, sobald er gebraucht wird. Am Folgetag findet die Integration des Erlebten statt, wieder durch den Therapeuten. Es werden Themen besprochen, die während der Erfahrung aufgekommen sind und die Patienten werden dabei unterstützt, diese Themen einzuordnen und zu verarbeiten und gegebenenfalls in Verhaltensveränderungen zu übertragen. In den bisherigen Studien fanden jeweils nur ein oder zwei Substanzgaben zu begleitender Psychotherapie statt, das neue Paradigma ist entsprechend eine Psychedelika-gestützte Psychotherapie.

Nach ersten offenen und explorativen Therapiestudien legen nun einige randomisierte, kontrollierte Studien eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit klassischer Psychedelika (v.a. Psilocybin und Ayahuasca) bei depressiven Patienten nahe, mit hohen Effektstärken und hoher Therapieadhärenz [60, 61, 64–66].

Eine aktuelle Phase-2-Studie bei 59 Patienten mit mittlerer bis schwerer Depression zeigte eine Ebenbürtigkeit der Wirksamkeit von Psilocybin und Escitalopram über einen Zeitraum von sechs Wochen [64]. Diese Studie ist aktuell die qualitativ am höchsten stehende Studie zu potenziellen antidepressiven Effekten von Psilocybin. An ihr zeigt sich zwar nicht eine Überlegenheit von Psilocybin gegenüber dem SSRI, doch immerhin eine Ebenbürtigkeit bei weniger pharmakologischer Exposition (zwei Psilocybin-Gaben in der ersten Behandlungswoche, tägliche SSRI-Gaben über sechs Behandlungswochen). Dennoch bleiben zentrale Limitationen wie funktionelle Entblin-

dung und Erwartungseffekte auf Seiten der Patienten, die über Werbung rekrutiert wurden, bestehen [34, 52]. Dies kann nur durch Head-to-Head-Vergleiche wie in der oben genannten Studie, aber mit größeren und unabhängigen Studienpopulationen kompensiert werden.

Zu weiteren Herausforderungen gehört das neuartige Setting der Psychedelika-Behandlung. Trotz geringer pharmakologischer Exposition ist es sehr zeit- und therapeutenintensiv, da die Dauer der Sitzungen zum Beispiel bei Psilocybin etwa fünf Stunden beträgt. Sollte die Psychedelikabehandlung für größere Teile der Bevölkerung zur Anwendung kommen, wird es dafür eine gut regulierte Ausbildung für entsprechende Therapeuten geben müssen, um eine sachgemäße und sichere Anwendung zu gewährleisten [55]. Auch muss geklärt werden, wie größere und psychisch besonders vulnerable Bevölkerungsteile auf derart intensive, unter Umständen mystische Erfahrungen reagieren werden. Hier müssen gute Vorkehrungen getroffen werden, um Patienten vor Missbrauch zu schützen.

Die aktuellen Ergebnisse der Depressionsbehandlung mit klassischen Psychedelika sind also viel versprechend, aber noch lange nicht definitiv. Sie deuten darauf hin, dass beispielsweise Psilocybin im Fall erfolgreicher größerer Studien

und Anpassungen der legalen und therapeutischen Settings in näherer Zukunft eine Zulassung für diese Indikation bekommen könnte.

MDMA-unterstützte Psychotherapie wird aktuell nicht zur Behandlung der Depression, dafür aber der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) untersucht und hat von Seiten der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) dafür einen Sonderstatus als sogenannte „Breakthrough Therapy“ erhalten. Eine aktuelle Phase-3-Studie zeigte eine Verträglichkeit und Wirksamkeit dieses Ansatzes bei 90 Patienten mit einer schweren PTSD [67]. In einer Analyse von sechs Phase-2-Studien mit MDMA bei PTSD konnte eine Reduktion von Depressions-Symptomen unter der Behandlung gezeigt werden [68].

Die antidepressiven Effekte von Ketamin wurden erstmalig im Jahr 2000 publiziert und konnten seitdem in zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien und Metaanalysen untermauert werden [69–71]. Initial wurden vor allem Ketamin-Infusionen gegeben, später auch Esketamin, und in einem nächsten Schritt wurden beide Substanzen auch als Nasenspray appliziert und untersucht, wobei eine Metaanalyse darauf hindeutet, dass Ketamin-Infusionen evtl. eine stärkere Wirksam-

Tabelle 1: Übersicht der Hauptvertreter der klassischen und Auswahl atypischer Psychedelika.

	Akuteffekte	Nebenwirkungen	Neurobiologische Wirkmechanismen	Studien zu antidepressiven Effekten (Auswahl)
Klassische Psychedelika				
LSD	Physiologische Stimulation	Tachykardie	Serotonin-2A-Rezeptor-Agonismus	[3]
Psilocybin	Affektive Stimulation Verstärkte Introspektion	Mydriasis Nausea / Emsis	Sekundär Steigerung kortikaler Glutamat- und Dopaminkonzentrationen	[60, 61, 63–65]
Ayahuasca	Traumartiges Erleben	Anspannung		[66]
Meskalin	Visuelle Phänomene (z. B. geometrische Muster, Pseudohalluzinationen) Veränderung / Auflösung von Ich- und Zeiterleben Transpersonale / Mystische Erfahrungen	Angst / Panik (z. B. im Kontext von Ich-Auflösung) Selbstüberschätzung (Unfallgefahr) Erhöhte Suggestibilität / Idealisierung der psychedelischen Wirkung	Gesteigerte sensorische Verarbeitung bei reduzierter assoziativer Netzwerk-Integrität Zunahme neuronaler Entropie und Komplexität Verstärkung der Glutamat-gesteuerten Neuroplastizität	[3]
Atypische Psychedelika				
MDMA	Physiologische Stimulation Emotional-taktile Stimulation Prosoziale Effekte	Tachykardie Nausea / Emesis Exsikkose	Ausschüttung von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin Reduktion der Amygdala-Reaktivität Ausschüttung von Oxytocin	[68]
Ketamin	Dissoziatives Erleben Out-of-Body Experience Verzerrungen des Körper-, Raum- u. Zeiterlebens	Blutdrucksteigerung Nausea / Emesis Angst / Panik (z. B. im Kontext von Ich-Auflösung) Cystitiden / Urothelveränderungen (Langzeit)	Glutamat-NMDA-Rezeptor-Antagonismus Sekundäre Aktivierung glutamaterger AMPA-Rezeptoren Steigerung der Neuroplastizität (z. B. BDNF, eEF2, mTOR, GSK-3) Modulation ACC, PFC, Hippokampus, Nacc	[69–72]
GHB	Gleichzeitig Stimulation und Sedierung Prosoziale Effekte Prosexuelle Effekte	Hypotonie Schwindel Nausea / Emesis Imperativer Schlafimpuls	GABA-B / GHB-Rezeptor-Agonist Aktivierung von ACC und Insula Steigerung Konnektivität des Salience Networks	[79–81]
Abkürzungen: ACC – Anterior Cingulate Cortex; AMPA – α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionische Säure; BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor; eEF2 – Eukaryotic Elongation Factor 2; GABA – Gamma-Aminobutyric Acid; GSK-3 – Glycogen Synthase Kinase-3; mTOR – Mechanistic Target of Rapamycin; NMDA – N-Methyl-D-Aspartate; PFC – Präfrontaler Cortex				

keit als Esketamin-Nasenspray haben könnten [70], wobei hier der durch die i.v.-Applikation ausgelöste Placebo- und Erwartungseffekt eine Rolle spielen dürfte. Ein antisuizidaler Effekt von Ketamin i.v. und Esketamin i.n. konnte ebenfalls meta-analytisch bestätigt werden [72]. Es ist davon auszugehen, dass Ketamin als Augmentationstherapie für die schwer behandelbare bzw. Therapie-resistente Depression in die internationalen Behandlungsleitlinien aufgenommen wird, als Alternative zur etablierten Augmentation mit Lithium, atypischen Antipsychotika und anderen Substanzen.

GHB verbessert den Schlaf und reduziert Tagesmüdigkeit bei verschiedenen neuropsychiatrischen Störungsbildern wie Parkinson, Schizophrenie und Fibromyalgie [73–75]. Es konnten stimmungssteigernde, prosoziale und prosexuelle Effekte gezeigt werden [76, 77], sowie in früheren Studien anxiolytische und antidepressive Effekte im Tiermodell [78] und bei Menschen [79–81]. Größere klinische Studien bei Patienten mit Angststörungen und Depressionen stehen noch aus.

Ausblick

Der Bedarf an innovativen Behandlungsmethoden in der Psychiatrie ist sehr hoch, da bestehende Therapien bei einem erheblichen Teil der Patienten insuffizient sind und sich die pharmazeutische Industrie zu großen Teilen aus der psychopharmakologischen Medikamentenentwicklung zurückgezogen hat. Psychedelika bieten hier neue, viel versprechende Möglichkeiten in Forschung und Klinik. Eine wachsende Anzahl an kleinen und mittleren Studien zeigt, trotz entscheidender Limitationen wie funktioneller Entblindung und Erwartungseffekten, positive Wirkungen auf psychiatrische Störungsbilder wie zum Beispiel die Depression und die Posttraumatische Belastungsstörung.

Gleichzeitig findet aber auch eine zunehmende Popularisierung der Psychedelika statt – ähnlich wie Ende der 1960er Jahre, kurz vor dem internationalen Verbot dieser Substanzen. Die Geschichte zeigt, dass diese Substanzen Zustände induzieren, die – wenn sie nicht nüchtern und streng wissenschaftlich kontextualisiert werden – die Gefahr einer unkritischen Idealisierung, eines «Hypes», mit sich bringen. Dies gilt sowohl für Patienten, als auch für einige medizinische Anwender von Psychedelika mit eigenen Erfahrungen mit diesen Substanzen. Entsprechend hängt es von einigen zentralen Faktoren ab, ob die Renaissance der Psychedelika nachhaltige Früchte tragen wird.

Um einen pragmatischen und sicheren Umgang mit Psychedelika in der Forschung, aber gerade auch in der Klinik zu gewährleisten, wird es notwendig sein, strenge ethische und

praktische Standards zu entwickeln, die von den jeweiligen Fachgesellschaften in einem transparenten Peer-Review-Prozess legitimiert und kontrolliert werden [23, 82]. Auch sind dringend longitudinale klinische Studien mit größeren und unabhängigen Patientenpopulationen notwendig, um die Wirksamkeit und spezifischen Wirkmechanismen der Psychedelika bei psychiatrischen Störungen zu evaluieren [25].

Unter diesen Bedingungen könnte es gelingen, diese faszinierenden Substanzen, die zum Teil seit Jahrtausenden zu Heilungszwecken gebraucht werden, in den Kanon der wissenschaftlichen Medizin zu integrieren und damit vielen Patienten eine neue Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen.

Interessenkonflikt

Erich Seifritz received in the last three years honoraria and grants for advise and educational lectures from Lundbeck Switzerland, Schwabe Switzerland and Germany, Janssen Switzerland, Otsuka Switzerland, Mepha Pharma Switzerland, Otsuka Pharma Switzerland, Ricordati Switzerland, Takeda Switzerland and Sunovion Pharma UK and Angelini.

PD Dr. med. Oliver G. Bosch has received honoraria from Janssen-Cilag as a lecturer. He declares no further conflict of interest.

PD Dr. med. Oliver G. Bosch



Oliver Bosch studierte Medizin und Philosophie in Berlin und absolvierte 2009 das Staatsexamen. Im Laufe der Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich wurde er dort Oberarzt, und habilitierte 2019 an der Universität Zürich. Aktuell leitet er die Nachwuchsforschungsgruppe „Experimentelle Stress- und Depressionstherapien“ und arbeitet selbstständig psychiatrisch-psychotherapeutisch in eigener Praxis.

Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt in der neuropsychopharmakologischen Untersuchung der Mechanismen affektiver und stressassoziierter Störungen, sowie der Entwicklung innovativer Behandlungsmethoden auf diesem Feld.

Prof. Dr. med. Erich Seifritz



Erich Seifritz studierte Medizin an der Universität Basel und absolvierte 1987 das Staatsexamen. Nach der Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie in der Schweiz und den USA erhielt er eine Förderprofessur des Schweizerischen Nationalfonds und wurde zunächst Oberarzt an der psychiatrischen Universitätsklinik Basel und Vizedirektor an der psychiatrischen Universitätsklinik Bern. Danach leitete er als Ärztlicher Direktor die Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Sanatorium Kilchberg und wurde im Jahr 2009 zum ordentlichen Professor und Lehrstuhlinhaber für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Zürich und zum Direktor der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich berufen.

Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt in der klinischen und Grundlagenforschung zur Pathophysiologie und zur Entwicklung innovativer kombinierter Pharmako- und Psychotherapie von affektiven, Angst- und anderen psychischen Erkrankungen.

Literatur:

- Hofmann A. LSD – Mein Sorgenkind. Die Entdeckung einer „Wunderdroge.“ 10. Auflage. Klett-Cotta; 2021.
- Grispoon L, Bakalar J. Psychedelic Drugs Reconsidered. Basic Books, New York; 1981.
- Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of bipolar mood disorders: a systematic review. J Psychopharmacol 2016; 30: 1220–9.
- UN 1971 Convention on Psychotropic Substances. UN General Assembly Doc. No. A/RES/3443. 1975 Dec 9; 1971.
- Cameron LP, Olson DE. Dark classics in chemical neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). ACS Chem Neurosci 2018; 9: 2344–57.
- Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Maguire P, Stadelmann O, Angst J. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. Neuropsychopharmacology 1997; 16: 357–72.
- Hermle L, Funfgeld M, Oepen G, Botsch H, Borchardt D, Gouzoulis E, Fehrenbach RA, Spitzer M. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. Biol Psychiatry 1992; 32: 976–91.
- Nutt D, Goodwin G. ECNP Summit on the future of CNS drug research in Europe 2011: report prepared for ECNP by David Nutt and Guy Goodwin. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 495–9.
- Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. Nat Rev Neurosci 2010; 11: 642–51.
- Pasie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. CNS Neurosci Ther 2008; 14: 295–314.

11. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol* 2002; 7: 357–64.
12. Dinis-Oliveira RJ, Pereira CL, Da Silva DD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of peyote and mescaline: clinical and forensic repercussions. *Curr Mol Pharmacol* 2019; 12: 184–94.
13. Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction* 2007; 102: 24–34.
14. Simmler LD, Liechti ME. Pharmacology of MDMA- and amphetamine-like new psychoactive substances. *Handb Exp Pharmacol* 2018; 252: 143–64.
15. Holze F, Vezeli P, Muller F, Ley L, Duerig R, Varghese N, et al. Intrinsic acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 2020; 45: 462–71.
16. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 621–60.
17. Hansen G, Jensen SB, Chandresh L, Hilden T. The psychotropic effect of ketamine. *J Psychoactive Drugs* 1988; 20: 419–25.
18. Darke S, Duflou J, Farrell M, Peacock A, Lappin J. Characteristics and circumstances of death related to the self-administration of ketamine. *Addiction* 2021; 116: 339–45.
19. Bosch OG, Quednow BB, Seifritz E, Wetter TC. Reconsidering GHB: orphan drug or new model antidepressant? *J Psychopharmacol* 2012; 26: 618–28.
20. Sumnall HR, Cole JC, Jerome L. The varieties of ecstatic experience: an exploration of the subjective experiences of ecstasy. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 670–82.
21. Vilisides PE, Bel-Bahar T, Nelson A, Chilton K, Smith E, Janke E, et al. Subanaesthetic ketamine and altered states of consciousness in humans. *Br J Anaesth* 2018; 121: 249–59.
22. Yaden DB, Yaden ME, Griffiths RR. Psychedelics in psychiatry – keeping the renaissance from going off the rails. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 469–70.
23. Anderson BT, Danforth AL, Grob CS. Psychedelic medicine: safety and ethical concerns. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 829–30.
24. Krebs TS, Johansen PO. Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One* 2013; 8: e63972.
25. Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2020; 21: 611–24.
26. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 409–18.
27. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 264–355.
28. Martin-Ruiz R, Puig MV, Celada P, Shapiro DA, Roth BL, Mengod G, Artigas F. Control of serotonergic function in medial prefrontal cortex by serotonin-2A receptors through a glutamate-dependent mechanism. *J Neurosci* 2001; 21: 9856–66.
29. Vollenweider FX, Vontobel P, Hell D, Leenders KL. 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man – a PET study with [¹¹C] raclopride. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 424–33.
30. Valle M, Maqueda AE, Rabella M, Rodriguez-Pujadas A, Antonijon RM, Romero S, et al. Inhibition of alpha oscillations through serotonin-2A receptor activation underlies the visual effects of ayahuasca in humans. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 1161–75.
31. Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Planzer A, Kraehenmann R, Stampfli P, et al. The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on Serotonin 2A receptor activation. *Curr Biol* 2017; 27: 451–7.
32. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Babler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 1998; 9: 3897–902.
33. Vollenweider FX, Geyer MA. A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull* 2001; 56: 495–507.
34. Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the anarchic brain: toward a unified model of the brain action of psychedelics. *Pharmacol Rev* 2019; 71: 316–44.
35. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep* 2018; 23: 3170–82.
36. Bershad AK, Schepers ST, Bremner MP, Lee R, De Wit H. Acute subjective and behavioral effects of microdoses of lysergic acid diethylamide in healthy human volunteers. *Biol Psychiatry* 2019; 86: 792–800.
37. Sessa B, Higbed L, Nutt D. A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA-) assisted psychotherapy. *Front Psychiatry* 2019; 10: 138.
38. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 801–11.
39. Ionescu DF, Felicione JM, Gosai A, Cusin C, Shin P, Shapero BG, Deckersbach T. Ketamine-associated brain changes: a review of the neuroimaging literature. *Harv Rev Psychiatry* 2018; 26: 320–39.
40. Bosch OG, Esposito F, Havranek MM, Dornbierer D, Von Rotz R, Staempfli P, Quednow BB, Seifritz E. Gamma-hydroxybutyrate increases resting-state limbic perfusion and body and emotion awareness in humans. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42: 2141–51.
41. Dornbierer DA, Baur DM, Stucky B, Quednow BB, Kraemer T, Seifritz E, Bosch OG, Landolt HP. Neurophysiological signature of gamma-hydroxybutyrate augmented sleep in male healthy volunteers may reflect biomimetic sleep enhancement: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44: 1985–93.
42. Dolder PC, Schmid Y, Muller F, Borgwardt S, Liechti ME. LSD acutely impairs fear recognition and enhances emotional empathy and sociality. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41: 2638–46.
43. Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 898–906.
44. Stroud JB, Freeman TP, Leech R, Hindocha C, Lawn W, Nutt DJ, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235: 459–66.
45. Milliere R, Carhart-Harris RL, Roseman L, Trautwein FM, Berkovich-Ohana A. Psychedelics, meditation, and self-consciousness. *Front Psychol* 2018; 9: 1475.
46. Nour MM, Carhart-Harris RL. Psychedelics and the science of self-experience. *Br J Psychiatry* 2017; 210: 177–9.
47. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Pharmacol* 2017; 8: 974.
48. Preller KH, Pokorny T, Hock A, Kraehenmann R, Stampfli P, Seifritz E, et al. Effects of serotonin 2A/1A receptor stimulation on social exclusion processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: 5119–24.
49. Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt D, Carhart-Harris RL. Patients' Accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Human Psychol* 2017; 57: 520–64.
50. Smigielski L, Kometer M, Scheidegger M, Kraehenmann R, Huber T, Vollenweider FX. Characterization and prediction of acute and sustained response to psychedelic psilocybin in a mindfulness group retreat. *Sci Rep* 2019; 9: 14914.
51. Gukasyan N, Nayak SM. Psychedelics, placebo effects, and set and setting: Insights from common factors theory of psychotherapy. *Transcult Psychiatry* 2021; Jan 26. doi: 10.1177/1363461520983684 [Online ahead of print].
52. Lieberman JA. Back to the future – the therapeutic potential of psychedelic drugs. *N Engl J Med* 2021; 384: 1460–1.
53. Harris JC. Psychedelic-assisted psychotherapy and Carl Jung's Red Book. *JAMA Psychiatry* 2021 Jun 16. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1207 [Online ahead of print].
54. Leuner H. Guided affective imagery (GAI). A method of intensive psychotherapy. *Am J Psychother* 1969; 23: 4–21.
55. Nutt D, Carhart-Harris R. The Current Status of Psychedelics in Psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 121–2.
56. Holtzheimer P, Mayberg HS. Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends Neurosci* 2011; 34: 1–9.
57. Ballard ED, Zarate CA. The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nat Commun* 2020; 11: 6431.
58. Bosch OG. GHB – Psychotherapy Enhancement Project. 15th WFSBP Congress, 2021. World Federation of Societies of Biological Psychiatry.
59. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 268–83; discussion 284–92.
60. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Lieb G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1165–80.
61. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards B, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1181–97.
62. Bogenschutz MP, Forchimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PC, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of concept study. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 289–99.
63. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 619–27.
64. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2021; 384: 1402–11.
65. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 481–9.
66. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2019; 49: 655–63.
67. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med* 2021; 27: 1025–33.
68. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236: 2735–45.
69. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351–4.
70. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021; 278: 542–55.
71. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, Majeed A, Masand PS, Gill H, et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2020; 276: 576–84.
72. Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, Rosenblatt JD, Rodrigues NB, Carvalho I, Lui LMW, et al. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2021; 134: 57–68.
73. Buchele F, Hackius M, Schreglmann SR, Omlor W, Werth E, Maric A, et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness and sleep disturbance in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 114–8.
74. Kantrowitz JT, Oakman E, Bickel S, Citrome L, Spielman A, Silipo G, et al. The importance of a good night's sleep: an open-label trial of the sodium salt of gamma-hydroxybutyric acid in insomnia associated with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 120: 225–6.
75. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010; 37: 2156–66.

76. Bosch OG, Eisenegger C, Gertsch J, Von Rotz R, Dornbierer D, Gachet MS, et al. Gamma-hydroxybutyrate enhances mood and prosocial behavior without affecting plasma oxytocin and testosterone. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 62: 1–10.

77. Bosch OG, Havranek MM, Baumberger A, Preller KH, Von Rotz R, Herdener M, et al. Neural underpinnings of prosexual effects in-

duced by gamma-hydroxybutyrate in healthy male humans. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 372–82.

78. Zerbib R, Pierrefiche G, Ferran C, Laborit T. Potential antidepressant activity of gamma-hydroxybutyrate in the mouse "behavioral despair" test: correlation with the central dopaminergic system. *Res Commun Psychol Psychiat Behav* 1992; 17: 109–22.

79. Danon-Boileau H, Lavitry S, Lab P, Levy E, Ruffiot S, Laborit H. Utilisation en psychiatrie du gamma-OH. *Presse Med* 1962; 70: 2205–7.

80. Rinaldi F, Puca FM, Mastrosimone F, Memoli G. [On the use of gamma-hydroxybutyrate of sodium in psychiatric therapy]. *Acta Neurol (Napoli)* 1967; 22: 21–41.

81. Tanaka Z, Mukai A, Takayanagi Y, Muto A, Mikami Y. Clinical application of 4-hydroxybutyrate sodium and 4-butyrolactone in neuropsychiatric patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1966; 20: 9–17.

82. Petranker R, Anderson T, Farb N. Psychedelic research and the need for transparency: polishing Alice's Looking Glass. *Front Psychol* 2020; 11: 1681.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:
Universitätsklinik für Psychiatrie Wien

Lecture Board:

PD Dr. Sabrina Möckl, Graz
Dr. Ana Weidenauer, Wien

DFP online Literaturstudium

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



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt Suche OK

meindfp.at

Aktuelles E-Learning DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- Fortbildungen
- Statistik

DFP-Konto

- Übersicht
- Kontodetails
- Punkte buchen
- Diplome

Renaissance eines Sorgenkindes – Psychedelika in der Depressionsbehandlung

AUTOR
O. G. Bosch, E. Seifritz

1. Wie lautet der Name des Entdeckers des Psychedelikums LSD?

- a) Humphrey Osmond
- b) Timothy Leary
- c) Albert Hofmann
- d) Hanscarl Leuner
- e) Aldous Huxley

2. Psychedelisch steht für:

- a) Den Geist stärkend
- b) Seelengenuss
- c) Psychisches Delirium
- d) Der Psychose ähnelnd
- e) Die Seele offenbarend

3. Welche Indikation fand sich im Beipackzettel des ersten pharmazeutischen LSD-Präparates (Delysid)?

- a) Migräne
- b) Anticraving-Mittel bei Alkoholabhängigkeit
- c) Steigerung der Kreativität
- d) Experimentelle Untersuchung psychotischer Zustände
- e) Behandlung therapieresistenter Depressionen

4. Welche Substanzgruppe ermöglicht die orale Verfügbarkeit von DMT im psychedelischen Pflanzensud Ayahuasca?

- a) Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- b) Monoaminoxidasehemmer
- c) Cyclooxygenasehemmer
- d) Dopaminwiederaufnahmehemmer
- e) Proteinpumpenhemmer

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

[Abmelden](#)

Schnelleinstieg

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

Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte
Über uns Kontakt
Suche
OK




Aktuelles
E-Learning
DFP-Konto
SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning
» Fortbildungen
» Statistik

DFP-Konto
» Übersicht
» Kontodetails
» Punkte buchen
» Diplome

5. Die Stimulierung welches Rezeptors ist für die charakteristischen Wirkungen der klassischen Psychedelika verantwortlich?

a) Dopamin D2
b) Glutamat NMDA
c) GABA-B
d) Serotonin 2A
e) Histamin H1

6. Was ist eine unumgängliche Limitation von klinischen Studien mit klassischen Psychedelika?

a) Funktionelle Erblindung
b) Fehlen einer Kontrollsubstanz
c) Mangelnde Therapieadhärenz
d) Kleine Studienpopulationen
e) Erwartungseffekte

7. Welche Gemeinsamkeit haben klassische und atypische Psychedelika?

a) Rezeptormechanismus
b) Akustische Halluzinationen
c) Serotonin-ähnliche Struktur
d) Antidepressive Wirkung
e) Trip-Erfahrung

8. Fallbeispiel: Ein 57-jähriger LKW-Fahrer kommt in Ihre Praxis und klagt über niedergeschlagene Stimmung, Antriebsstörung, Lustlosigkeit, Selbstwertverlust, sowie Konzentrations-, Appetit- und Schlafstörungen. Zudem sagt er Ihnen im Vertrauen, dass er sich an seiner Frau versündigt habe und täglich von Dämonen in der Hölle dafür bestraft würde. Sämtliche andere Befunde inkl. Labor, EKG und Bildgebung sind unauffällig. Welche Therapie empfehlen Sie dem Patienten?

a) Seelsorge
b) Psilocybin-gestützte Psychotherapie
c) Elektrokonvulsionstherapie
d) Antidepressivum plus Antipsychotikum
e) Ketamin-Infusionen

9. Was ist psychopathologisch charakteristisch für dissoziative Anästhetika?

a) Prosexuelle Effekte
b) Derealisation
c) Prosoziale Effekte
d) Gesteigerte Konzentration
e) Tiefschlafverstärkung

10. In welcher der folgenden Pflanzen kommt ein klassisches Psychedelikum vor?

a) Fliegenpilz
b) Engelstromeite
c) Peyotekaktus
d) Alraunwurzel
e) Cannabispflanze

Abmelden

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: 168880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

» Fortbildungen suchen

» Veranstaltungen

» E-Learning Angebot

» ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung von DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.



AJOVY®
(Fremanezumab)
Injektionslösung s.c.

Migräneprophylaxe

- ✓ rasche und langanhaltende Wirksamkeit^{1,2}
- ✓ flexible vierteljährliche und monatliche Dosierung¹
- ✓ Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo^{3,4}

A life in motion begins with less migraine.

AJOVY ist angezeigt zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen, die monatlich zumindest an 4 Tagen Migräne haben¹

1. AJOVY 225 mg solution for injection – Summary of Product Characteristics. TEVA GmbH, Ulm, Germany, 2. Goadsby PJ et al. Neurology 2020; 95(18): <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010600>. 3. Dodick DW et al. JAMA 2018; 319(19): 1999–2008. 4. Silberstein SD et al. N Engl J Med 2017; 377(22): 2113–2122.

■ Network Localization of Unconscious Visual Perception in Blindsight

Kletenik I et al. *Ann Neurol* 2022; 91: 217–24

Abstract

Objective: Blindsight is a disorder where brain injury causes loss of conscious but not unconscious visual perception. Prior studies have produced conflicting results regarding the neuro-anatomical pathways involved in this unconscious perception.

Methods: We performed a systematic literature search to identify lesion locations causing visual field loss in patients with blindsight (n = 34) and patients without blindsight (n = 35). Resting state functional connectivity between

each lesion location and all other brain voxels was computed using a large connectome database (n = 1,000). Connections significantly associated with blindsight (vs no blindsight) were identified.

Results: Functional connectivity between lesion locations and the ipsilesional medial pulvinar was significantly associated with blindsight (family wise error p = 0.029). No significant connectivity differences were found to other brain regions previously implicated in

blindsight. This finding was independent of methods (eg, flipping lesions to the left or right) and stimulus type (moving vs static).

Interpretation: Connectivity to the ipsilesional medial pulvinar best differentiates lesion locations associated with blindsight versus those without blindsight. Our results align with recent data from animal models and provide insight into the neuroanatomical substrate of unconscious visual abilities in patients.

Lokalisation von zerebralen Netzwerken bei unbewusster visueller Wahrnehmung bei Blindsehen [1]

Hintergrund: Gewisse zerebrale Läsionen können zu einem Verlust des bewusst wahrgenommenen Sehvermögens in einem Teil des Gesichtsfeldes führen, wobei visuelle Reize unterbewusst weiterhin verarbeitet werden [2]. Dies wird auch als „Blindsehen“, auf Englisch als „Blind sight“ bezeichnet. Personen, die unter dieser Sehstörung leiden, können z. B. die Richtung eines visuellen Reizes korrekt angeben, obwohl sie diesen nicht bewusst wahrnehmen. Häufig liegt eine Läsion der primären Sehrinde V1 zugrunde.

Methoden: Eingeschlossen wurden Patienten aus der Literatur mit zerebralen Läsionen, welche eine perimetrisch gesicherte Hemianopsie oder Quadrantenanopsie verursachten. Die Patienten gaben an, im entsprechenden Teil des Gesichtsfeldes keine bewusste Wahrnehmung der visuellen Reize zu haben. Anhand eines sogenannten „forced choice paradigm“ wurden die Patienten in die Gruppen „Blindsehen“ und „Kontrollen“ eingeteilt: Dabei mussten sie auf (nicht bewusst wahrgenommene) Reize im blinden Teil des Gesichtsfeldes mittels Fingerzeigen oder Blickbewegungen reagieren bzw. Charakteristika der Reize wie Lokalisation oder Bewegung beschreiben. Jene, die besser als Zufall abschnitten, kamen in die Gruppe „Blindsehen“, die Übrigen in die Kontrollgruppe. Die Läsionen der beiden Gruppen wurden mittels eines Verfahrens namens „Lesion Network Mapping“ miteinander verglichen. Hierbei wurde die Konnektivität der jeweiligen Läsionen zu allen übrigen Hirnregionen im Rahmen der Ruhenetzwerke („Resting State Networks“) zwischen den beiden Gruppen verglichen, wobei hier Normaldaten von 1000 gesunden Kontrollpersonen zu Anwendung kamen. Die Analysen wurden auf Regionen beschränkt, welche zuvor mit Blindsehen in Verbindung gebracht wurden: Corpus geniculatum laterale, Pulvinar thalami, Cullulus superior, sowie die visuellen Areale V1 und V5.

Ergebnisse: Es wurden Daten von 34 Patienten mit Blindsehen und 35 Kontrollpatienten analysiert. Die Konnektivität der Lokalisation der Läsionen zum ipsilateralen medialen Pulvinar thalami war signifikant mit der unbewussten visuellen Wahrnehmung assoziiert. Patienten ohne unbewusste visuelle Wahrnehmung hatten dabei mehr positive funktionelle Konnektivität der Läsionsorte zum Pulvinar.

■ Kommentar und Kritik

Es handelt sich beim Blindsehen um ein neurowissenschaftlich und philosophisch interessantes Phänomen, das als unbewusste visuelle Wahrnehmung nach Schädigung der primären Sehrinde zu verstehen ist. Das Phänomen darf nicht mit einer visuellen Agnosie verwechselt werden. Die vorliegende Studie unterstreicht eine wesentliche Rolle der Konnektivität der Läsionen zum medialen Pulvinar thalami. Kritisch darf angemerkt werden, dass Patienten mit und ohne Blindsehen hinsichtlich Alter und Geschlecht sowie zeitlichem Auftreten der Sehstörung nicht exakt gematcht waren. Zudem war die Analyse auf gewisse Regionen beschränkt, die früher mit Blindsehen in Zusammenhang gebracht worden waren, es handelte sich also um eine „Region of interest“-Analyse. Hypothesen aus früheren Arbeiten wurden nicht bestätigt.

Die Methode des „Lesion Network Mapping“ bietet einen interessanten Ansatz, um neurologische Syndrome zu verstehen, welche durch Läsionen unterschiedlicher Lokalisation bedingt sind [3], wobei angenommen wird, dass diese an überlappenden Netzwerken beteiligt sind. Da mit Normaldaten der intrinsischen Konnektivität gearbeitet wird, sind von den Patienten keine funktionellen Aufnahmen notwendig, es werden lediglich die Läsionen auf ein Standardgehirn projiziert und die Konnektivität dieser Lokalisationen herangezogen.

Literatur:

1. Kletenik J, Ferguson MA, Bateman JR, et al. network localization of unconscious visual perception in blindsight. *Ann Neurol* 2022; 91: 217–24.
2. Weiskrantz L, Warrington EK, Sanders MD, Marshall J. Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain* 1974; 97: 709–28.
3. Boes AD, Prasad S, Liu H, et al. Network localization of neurological symptoms from focal brain lesions. *Brain* 2015; 138: 3061–75.

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, Wolkersbergenstraße 1
 E-Mail: franz.riederer@uzh.ch



News-Screen Psychiatrie

M. Aigner

■ Association between depressive state and behavioral changes induced by the state of emergency for Coronavirus disease 2019: Evidence from university students in Japan

Ogawa T, Shiratori Y, Tachikawa H, Sodeyama N, Miho Ota, Midorikawa H, Arai T. *Acta Psychol (Amst)* 2021; 221: 103445.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has caused numerous problems worldwide since 2020. The pandemic and subsequent quarantine policies have resulted in numerous psychological problems among students. The quarantine policy forced students to change their behavior and refrain from going out. To date, the relationship between behavioral and psychological changes following the implementation of the quarantine policy has not been investigated.

We conducted a web-based survey to investigate the change in time spent out of the house between before and after the implementation of the quarantine policy and how this related to changes in depression. We collected data from 12,088 students, which included the Patients Health Questionnaire-9, frequency of going out, and demographics. We divided subjects into three categories based on the frequency of going out before and after the policy

was put in place. Results showed that students who frequently went out before the pandemic and strictly followed the government policy were significantly more depressed than those who did not frequently go out. In contrast, students who had always been reluctant to go out did not have a tendency for depression to worsen. Our findings indicate that behavioral modification leads to depression in those who previously had active social lives.

Zusammenhang zwischen depressivem Zustand und Verhaltensänderungen durch den Ausnahmezustand für die Coronavirus-Krankheit 2019: Evidenz anhand von Universitätsstudenten in Japan

Die Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) hat seit 2020 weltweit zahlreiche Probleme verursacht. Die Pandemie und die anschließende Quarantänepolitik haben zu zahlreichen psychischen Problemen bei Studierenden geführt. Die Quarantäne-Politik zwang die Studierenden, ihr Verhalten zu ändern und das Ausgehen zu unterlassen. Der Zusammenhang zwischen Verhaltensänderungen und psychischen Veränderungen nach der Umsetzung der Quarantänepolitik wurde bisher nicht untersucht.

Die Autoren haben eine webbasierte Umfrage durchgeführt, um die Veränderung der Zeit, die wir außer Haus verbracht haben, vor und während der Umsetzung der Quarantänepolitik zu untersuchen und wie dies mit Veränderungen bei Depressionen zusammenhängt. Weiters sammelten die Autoren

Daten von 12.088 Studenten, darunter der Patient-Health-Questionnaire-9, die Häufigkeit des Ausgehens und demografische Daten. Daraufhin haben die Autoren die Themen in drei Kategorien unterteilt, basierend auf der Häufigkeit des Ausgehens vor und nach der Einführung der Richtlinie. Die Ergebnisse zeigten, dass Studierende, die vor der Pandemie häufig ausgingen und die Regierungspolitik strikt befolgten, deutlich depressiver waren als diejenigen, die nicht häufig ausgingen. Im Gegensatz dazu neigten Studierende, die immer nur ungern ausgegangen waren, dazu, dass sich Depressionen nicht verschlimmerten.

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass Verhaltensänderungen bei denen, die zuvor ein aktives soziales Leben hatten, zu Depressionen führen können.

Fazit für die Praxis

Ogawa et al. (2021) haben sich auf *Hikikomori* in Zusammenhang mit der durch die Corona-19-Pandemie notwendigen Quarantäne-Politik konzentriert. *Hikikomori* ist ein Begriff, der zunächst in Japan geprägt wurde. Das japanische Gesundheitsministerium definiert *Hikikomori* folgendermaßen: eine Person, die sich für mindestens sechs Monate aus der Familie und der Gesellschaft zurückzieht [1]. In Japan wird diese Form des schweren sozialen Rückzugs seit etwa den 1970er Jahren vor allem bei Jugendlichen und Heranwachsenden beobachtet und seit Ende der 1990er Jahre besonders hervorgehoben.

Inzwischen haben sich in vielen anderen Ländern *Hikikomori*-ähnliche Fälle gezeigt und treten zunehmend im klinischen Kontext auch in Österreich auf. *Hikikomori* beeinflusst nicht nur die psychische Gesundheit und die soziale Teilhabe des Einzelnen negativ, sondern auch die allgemeine Bildung und die Stabilität der beruflichen Entwicklung und ist als solches ein aktuelles globales Problem, das durch die COVID-19-Pandemie noch befördert worden sein dürfte [2]. *Hikikomori* kann als soziales Phänomen verstanden werden, ähnlich wie Ess-Brechattacken, Konsum psychoaktiver Substanzen, Verhaltenssuchten, Zwangsstörungen oder der Gruppe der schizophrenen Störungen, als eine Fehlanpassung an soziale Herausforderungen. Aus heutiger Sicht müssen bio-psycho-soziale Risikofaktoren erforscht werden, um diesem Phänomen gerecht zu werden. Dass dies kein banales Problem ist, zeigt die vorgestellte Studie: Gerade zuvor aktive Menschen können durch Rückzugsverhalten z. B. im Rahmen von Quarantäne-notwendigkeiten in depressionsähnliche Zustände kommen.

Es wird wichtig sein, ein kohärentes und spezifisches *Hikikomori*-Modell zu definieren, um fokussierte Interventionen zu entwickeln. Das Auftreten von *Hikikomori* wird inzwischen weltweit beschrieben und ist auch in Österreich ein zunehmend auftretendes Phänomen im klinischen Kontext, das noch nicht ausreichend beforscht ist. In asiatischen Ländern wie Japan, Hongkong oder Korea sind etwa 1–2 % der Jugendlichen und jungen Erwachsenen von *Hikikomori* betroffen [3]. Dies sind ähnliche Prävalenzzahlen, wie wir sie von Schizophrenie kennen, also ein durchaus relevantes Problem. Die Überlappungen zu herkömmlichen psychischen Störungen sind noch

ungenügend erforscht und stellen die Psychiatrie vor neue Aufgaben, die bio-psycho-sozialen Zusammenhänge zu erfassen und bewältigen zu helfen.

Dieses individuelle „Lockdown-Verhalten“ *Hikikomori* und die Assoziation der aktuell notwendigen Quarantäne-Politik mit depressiver Symptomatik zeigen uns, wie wichtig die „Psychohygiene“ ist. Welche Quantität und welche Qualität an sozialer Interaktion braucht der Mensch?

Die Studie zeigt auch, dass unterschiedliche Ausgangslagen zu unterschiedlichen Folgen führen können. Nach der Meta-Analyse von Rogers et al. [4] sollten sich bei blanden Infektionsverläufen mit SARS-CoV-2 die meisten Patienten ohne psychische Erkrankung erholen. Kliniker sollten sich der Möglichkeit von längerfristigen Depressionen, Angstzuständen, Müdigkeit, posttraumatischen Belastungsstörungen und selteneren neuropsychiatrischen Syndromen bewusst sein, die meist nicht nur direkte Folgen der Infektion sein werden.

Literatur:

1. <https://de.wikipedia.org/wiki/Hikikomori> (22.12.2021).
2. Kato TA, Kanba S, Teo AR. Hikikomori: Multidimensional understanding, assessment, and future international perspectives. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73: 427–40.
3. Stip E, Thibault A, Beauchamp-Chatel A, Kisely S. Internet addiction, Hikikomori syndrome, and the prodromal phase of psychosis. *Front Psychiatry* 2016; 7: 6.
4. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 611–27.

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



Fachkurzinformation 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.

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Weichkapsel enthält 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis. Sonstiger Bestandteil: Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Titandioxid (E 171), Gereinigtes Wasser. **Kapselinhalt:** Macrogol 400 (E 1521), Sorbitanoleat (E 494), Polysorbitat 80 (E 433). **Druckfarbe (Opacode purpur):** Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), Gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Carmin (E 120), Brillantblau FCF (E 133), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das Nervensystem, **ATC-Code:** N07XX08. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Dezember 2021. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

ATTR-PN IST LEBENSBEDROHLICH

VYND AQEL[®]

**KANN DIE NEURONALE
PROGRESSION
VERLANGSAMEN
UND DADURCH DIE
LEBENSQUALITÄT DER
PATIENTEN VERBESSERN¹**

Vyndaqel[®] 20 mg:

**Bei ATTR-PN, der Transthyretin
Amyloidose bei erwachsenen
Patienten mit symptomatischer
Polyneuropathie (Stadium 1)²**

**Vyndaqel[®] 20 mg
PZN: 3787644**

Hier erfahren Sie mehr über ATTR www.verdachtunddiagnose.at

■ International Expert Opinions and Recommendations on the Use of Melatonin in the Treatment of Insomnia and Circadian Sleep Disturbances in Adult Neuropsychiatric Disorders

Palagini L et al. *Front Psychiatry* 2021; 12: 688890.

Einleitung

Bei der vorliegenden Publikation handelt es sich um einen systematischen Review, in dem die wissenschaftliche Literatur zu Melatonin bei neuropsychiatrischen Störungen analysiert und daraus entsprechende Empfehlungen abgeleitet wurden.

Schlaflosigkeit und Störungen des zirkadianen Rhythmus sind bei psychiatrischen Erkrankungen häufig. So kann insbesondere die Insomnie ein Risikofaktor, aber auch eine Komorbidität, ein Symptom oder ein frühes Zeichen einer psychiatrischen Störung sein. Sie kann in allen Krankheitsstadien auftreten, den Verlauf negativ beeinflussen, die Symptomatik verstärken und sogar die Suizidalität steigern. Schlaflosigkeit ist somit ein wichtiger und modifizierbarer Risikofaktor von psychiatrischen Erkrankungen.

Obwohl Benzodiazepine und Benzodiazepin-Rezeptoragonisten (sogenannte Z-Drugs) seit mehr als 40 Jahren in Gebrauch sind, ist deren Einsatz aufgrund ihrer unerwünschten Wirkungen bei psychiatrischen Erkrankungen limitiert. Melatonin ist ein in der Zirbeldrüse synthetisiertes Neurohormon, das neben anderen biologischen Funktionen den Schlaf/Wach-Rhythmus steuert und eine schlaffördernde Wirkung aufweist. So wurde in Guidelines zur Behandlung von Störungen des zirkadianen Rhythmus die exogene Zufuhr von Melatonin als Erstlinien-Option festgehalten. Darüber hinaus haben die British Association for Psychopharmacology sowie eine Konsensusgruppe von fünf italienischen Fachgesellschaften empfohlen, retardiertes Melatonin 2 mg (Circadin®)

als Hypnotikum der ersten Wahl bei Patienten über 55 Jahren einzusetzen. Die retardierte Formulierung von Melatonin in der Dosierung von 2 mg ist als pharmakologisch aktiv anerkannt, kann nur auf ärztliche Verordnung abgegeben werden und wurde von der Europäischen Arzneimittelbehörde in der Indikation Insomnie als Monotherapie zugelassen.

Der Spitzenspiegel im Plasma wird 2,6 Stunden nach der Einnahme von Circadin® erreicht und hält 3,5 Stunden an. Es wurde gezeigt, dass Circadin® Schlaflatenz verkürzt, die Durchschlaf-fähigkeit erhöht und die Schlaffeffizienz und -qualität verbessert. Das Präparat ist gut verträglich und führt zu keinen Beeinträchtigungen der psychomotorischen Funktionen, des Gedächtnisses oder der Fahrtüchtigkeit. Hangover, nächtliche Verwirrung, Stürze, Toleranz- oder Abhängigkeitsphänomene treten nicht auf.

Psychiatrische Indikationen

Melatonin ist der wichtigste Synchronisator des menschlichen zirkadianen Rhythmus. Darüber hinaus weist es antioxidative, antiapoptotische, immunverstärkende und onkostatistische Eigenschaften auf. Die Produktion von Melatonin nimmt mit zunehmendem Alter ab, weshalb die Prävalenz von Schlafstörungen zunimmt. Eine Störung der zirkadianen Melatonin-Sekretion ist auch das Kardinalzeichen von zirkadianen Schlafstörungen mit Veränderungen im Schlaf/Wach-Rhythmus, die häufig bei affektiven Störungen auftreten. Auch saisonale Veränderungen mit Verzögerungen im Melatonin-Rhythmus im Winter sind gut dokumentiert. So emp-

fehlen die Autoren dieses Reviews zur Behandlung von Symptomen der Insomnie oder bei komorbider Insomnie bei affektiven Störungen die Gabe von retardiertem Melatonin 1–2 Stunden vor dem Zubettgehen. Die Gabe von retardiertem Melatonin 2 mg kann auch beim Absetzen von Sedativa und Hypnotika hilfreich sein und die Schlafqualität in diesen Phasen verbessern.

Auch zur Behandlung von Schlaflosigkeit und zirkadianen Schlafstörungen bei neurokognitiven Erkrankungen wird die Verabreichung von retardiertem Melatonin 2 mg 1–2 Stunden vor dem Zubettgehen empfohlen. Gemäß den internationalen Guidelines zur Behandlung der Insomnie könnte retardiertes Melatonin 2 mg 1–2 Stunden vor dem Zubettgehen auch bei mit Substanzgebrauch assoziierter Schlaflosigkeit nützlich sein, sofern der Patient älter als 55 Jahre ist. Ebenso könnte retardiertes Melatonin zur Behandlung von Symptomen der Schlaflosigkeit oder komorbider Insomnie bei Schizophrenie zur Anwendung kommen.

Für die Indikationen Insomnie bei Angststörungen, ADHS bei Erwachsenen, Autismus-Spektrum-Störungen bei Erwachsenen und Essstörungen liegt keine ausreichende Evidenz aus gut durchgeführten klinischen Studien vor. Die Autoren betonen jedoch, dass Hinweise auf mögliche günstige Effekte vorliegen, jedoch noch mehr klinische Studien erforderlich sind.

Fazit

Die Gabe von retardiertem Melatonin 1–2 Stunden vor dem Zubettgehen ist geeignet, um Symptome der Insomnie sowie komorbide Insomnie bei psychiatrischen Erkrankungen zu behandeln.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

¹In Österreich ist Circadin® 2 mg Retardtabletten für die Behandlung der Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen.

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 07.05.2020

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.

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

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

1 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). EMEA/H/C/695/2007; URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm>
2 Wade AG et al (2011). Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Res Opin 27(1):87-98
3 Wade A et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes, Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

Erstattung für PONVORY® bei erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung^{1,2}

Der Dachverband der Sozialversicherungsträger hat auf Grundlage der Empfehlung der Heilmittel-Evaluierungs-Kommission dem Antrag stattgegeben, die Erstattungsfähigkeit von PONVORY® (Ponesimod) im Gelben Bereich des Erstattungskodex per 1. Februar 2022 abzubilden.^{1,2}

PONVORY® 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg Filmtabletten (Starterpack, ATC-Code L04AA50)

PONVORY® 20 mg Filmtabletten (ATC-Code L04AA50)

Bei erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung. Kriterien bei Erst-einstellung:

- Mindestens ein Schub innerhalb des letzten Jahres oder mindestens eine Gadolinium-aufnehmende Läsion in einer rezenten Kernspintomographie und
- EDSS kleiner gleich 5,5.

Diagnosestellung, Verordnung, Einstellung, Therapiekontrolle und Dokumentation durch ein MS-Zentrum. Patienten, die mit Ponesimod behandelt werden, sind vor Therapiebeginn in das dafür vorgesehene Register der ÖGN aufzunehmen.

Ponesimod eignet sich für eine chef-(kontroll-) ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6).

Überblick der zugelassenen Indikation

Im Mai 2021 hat die Europäische Kommission die Zulassung von Ponesimod von Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson erteilt: PONVORY® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung³. Ponesimod ist die erste Therapie von Janssen

für Patienten mit aktiver RMS und markiert den Wiedereinstieg von Janssen im Therapiegebiet Neurologie.

Über Janssen Pharmaceutical Companies von Johnson & Johnson

Janssen setzt sich für eine Zukunft ein, in der Krankheiten der Vergangenheit angehören. Wir bei den Janssen Pharmaceutical Companies von Johnson & Johnson arbeiten unermüdlich daran, dass eine solche Zukunft für Patienten auf der ganzen Welt zur Wirklichkeit wird, indem wir Krankheit durch Forschung bekämpfen, den Zugang zu Therapien mit innovativen Lösungen verbessern und Hoffungslosigkeit mit ehrlicher Fürsorge heilen. Wir konzentrieren uns auf Bereiche in der Medizin, in denen wir am meisten verändern können: Herz-Kreislauf-Erkrankungen & Stoffwechselerkrankungen, Immunologie, Infektionserkrankungen & Impfstoffe, Neurowissenschaften, Onkologie und Lungenhochdruck.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:

Mag. (FH) Klara Mayer

Janssen-Cilag Pharma GmbH

A-1020 Wien, Vorgartenstraße 206B

E-Mail: kmayer@its.jnj.com

www.janssen.com/austria

¹Bescheid zum Antrag der Verwendung der im Erstattungskodex angeführten Arzneispezialität PONVORY® 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg Filmtabletten (STARTERPACK) vom 13. Dezember 2021

²Bescheid zum Antrag der Verwendung der im Erstattungskodex angeführten Arzneispezialität PONVORY® 20 mg Filmtabletten vom 13. Dezember 2021

³PONVORY® Fachinformation Stand Mai 2021

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 35

Bezeichnung des Arzneimittels: Ponvory Filmtabletten (2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg). **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette (Tablette) enthält 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg oder 20 mg Ponesimod. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 2 mg Tablette enthält 23 mg Lactose. Jede 3 mg Tablette enthält 22 mg Lactose. Jede 4 mg Tablette enthält 21 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 118 mg Lactose. Jede 6 mg Filmtablette enthält 117 mg Lactose. Jede 7 mg Filmtablette enthält 117 mg Lactose. Jede 8 mg Filmtablette enthält 116 mg Lactose. Jede 9 mg Filmtablette enthält 115 mg Lactose. Jede 10 mg Filmtablette enthält 114 mg Lactose. Jede 30 mg Filmtablette enthält 104 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat. Filmüberzug: Hypromellose 2910, Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Triacetin. **Ponvory 3 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Ponvory 4 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II,III)-oxid (E172). **Ponvory 5 mg Filmtabletten:** Eisen (II,III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Ponvory 7 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Ponvory 8 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II,III)-oxid (E172). **Ponvory 9 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (II,III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Ponvory 10 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Ponvory 20 mg Filmtabletten:** Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Immunsupprimierter Zustand. Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Apoplex, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderlich machte, hatten oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) haben. Patienten mit Vorliegen eines AV-Blocks 2. Grades vom Mobitz-Typ II, AV-Block 3. Grades oder eines Sick-Sinus-Syndroms, es sei denn, der Patient hat einen funktionstüchtigen Herzschrittmacher. Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen. Aktive maligne Erkrankungen. Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C). Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse. **Vertrieb für Österreich:** JANSSEN-CILAG Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig; ATC-Code: L04AA50. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf PONVORY zu melden.

AT_CP-240103_14Jun2021



HEUTE WIRKSAM STARTEN.

MORGEN FLEXIBEL BLEIBEN.



Bieten Sie Ihren Patienten mit PONVORY® eine einfache und flexible Therapie mit überlegener Wirksamkeit an.^{1,2}

- ✓ **Erstlinientherapie mit überlegener Wirksamkeit im Head-to-head Vergleich vs Teriflunomid^{1,**}**
- 💊 **Einmal tägliche orale Einnahme unabhängig von Mahlzeiten²**
- 🕒 **Geringes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen^{2,***}**
- 🕒 **Schnelles Wash-out und Reversibilität der Lymphozytenzahl (ca. 1 Woche)^{1,2,#}**

PONVORY® ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.² PONVORY® eignet sich für DMT-naïve Patienten als Erstlinientherapie und für Patienten, die bereits eine andere DMT erhalten haben.*

* 57 % der Patienten, die in die zulassungsrelevante OPTIMUM-Studie (n = 1133) eingeschlossen wurden, hatten zuvor keine DMT gegen Multiple Sklerose erhalten.¹ ** PONVORY® reduzierte die jährliche Schubrate um 30,5 % vs. Teriflunomid (RR = 0,695 [99 % KI 0,536–0,902]; p < 0,001).¹ *** Klinisch relevante Wechselwirkungen mit CYP-, UGT-Enzymen oder P-GP-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-Transportern sind unwahrscheinlich. Für vollständige Informationen s. Abschnitt Wechselwirkungen der aktuellen Fachinformation.² # Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (ca. 33 Stunden) wird PONVORY® nach Absetzen schnell aus dem Körper eliminiert (Wash-Out nach ca. 1 Woche).^{1,2}

S1P = Sphingosin-1-Phosphat; CYP = Cytochrom P450; UGT = Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase; P-GP = Glykoprotein; BCRP = Brustkrebs-Resistenzprotein; OATP = Organic Anion Transporting Polypeptide.

Referenzen: 1. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. Vorab online 29. März 2021. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0405. 2. PONVORY® (Ponesimod) Fachinformation (Stand 05/21). 3. Erstattungskodex der österreichischen Sozialversicherung, Stand Februar 2022.

Fachkurzinformation siehe Seite 34

Esogno® – das Next Generation Hypnotikum

Das Originalprodukt der Firma Gerot Lannach ist eine Innovation für Insomnie-Patienten. Es verspricht eine langfristige Wirksamkeit bereits in einer niedrigen Dosierung, eine schnellere Freisetzung und einen geringeren Hangover-Effekt [1, 2].

Esogno® (Eszopiclon) ist das S-Enantiomer des Wirkstoffs Zopiclon und gehört zur Klasse der Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika bzw. der Z-Substanzen [1]. Es ist angezeigt zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Mit einer Halbwertszeit von 6 h zählt es zu den Hypnotika mit einer mittellangen Wirkdauer und ist somit nicht nur zur Behandlung von Einschlafstörungen, sondern auch von Durchschlafstörungen geeignet [1, 3]. Im Vergleich zu Benzodiazepin-Hypnotika ist Eszopiclon laut der österreichischen Psychotropenverordnung bzw. der Konvention der Vereinten Nationen über psychotrope Substanzen **nicht** als psychotroper Stoff eingestuft [4, 5].

Wirksam in der niedrigsten Dosierung aller Z-Substanzen (1–3 mg) [2]

Die empfohlene Anfangsdosis von Esogno® beträgt 1 mg. Die üblicherweise wirksame Dosis liegt bei 2–3 mg. Für Patienten > 65 Jahren bzw. für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wird eine maximale Dosis von 2 mg empfohlen [1]. Esogno® ist in der geringsten Dosierung aller Z-Substanzen wirksam [2].

Mit Esogno® ist eine Behandlungsdauer von bis zu 6 Monaten möglich

Die Dauer der Behandlung von Z-Substanzen soll üblicherweise so kurz wie für eine effektive Behandlung nötig sein und – einschließlich der Ausschleich-



phase – 4 Wochen nicht übersteigen. Esogno® ist das erste und bislang einzige Präparat aus dieser Wirkstoffklasse, das in bestimmten Fällen, z. B. bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen, für einen längeren Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten indiziert ist [2].

Esogno® ist ein wirksames und sicheres Hypnotikum lt. einer Cochrane-Analyse

Ein von Cochrane durchgeführter systematischer Review untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Eszopiclon. Diese Übersichtsarbeit kommt zum Schluss, dass Eszopiclon als sichere und wirksame Substanz in der Behandlung von Schlaflosigkeit eingestuft werden kann, sofern es wie zugelassen über einen begrenzten Zeitraum angewendet wird [6].

Esogno® als Innovation für Insomnie-Patienten

Zusammenfassend ist Esogno® als Hypnotikum sowohl für Ein- als auch für

Durchschlafstörungen gut geeignet. Bei speziellen Patientengruppen, z. B. bei älteren Patienten oder Patienten mit komorbider Insomnie, ist Esogno® sehr gut untersucht. Was sturzbedingte Verletzungen angeht, könnte Eszopiclon bei der Insomnie-Behandlung von älteren Patienten eine sicherere Alternative darstellen [1, 2, 7].

Literatur:

1. Fachinformation Esogno®, Stand 11/2019.
2. Austria Codex Fachinformationen, Stand 05/2021.
3. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) (Hrsg.). Vergleichstabelle Benzodiazepinhypnotika und Benzodiazepinrezeptoragonisten. Stand 24.08.2020. Verfügbar unter: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/hinweise-und-materialien-fuer-apotheken/pharmakovigilanz-1/> [download am 27.01.2021].
4. Eszopiclon ist nicht als psychotroper Stoff in der Psychotropenverordnung erfasst. Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebarung mit psychotropen Stoffen (Psychotropenverordnung – PV), StF: BGBl. II Nr. 375/1997: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011054>.
5. International Narcotics Control Board (Hrsg.). List of Psychotropic Substances under International Control. Verfügbar unter: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/10458/Green_list_ENG_V18-02416.pdf [download am 06.05.2021].
6. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclon for insomnia. Cochrane Database Syst Rev 2018; 10: CD010703.
7. Public Assessment Report Esogno®, DE/H/5813/001-003/D, 22.01.2021: <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/58697> [download am 04.03.2021].
8. Tom SE, Wickwire EM, Park Y, Albrecht JS. Non-benzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. Sleep 2016; 39: 1009–14.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Information:

G.L. Pharma GmbH
A-8502 Lannach, Schlossplatz 1
www.gl-pharma.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 37

Esogno 1 mg bzw. 3 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 1 mg bzw. 3 mg Eszopiclon. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Tablettenfilm:** Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350; Indigocarmin-Aluminiumlack (E 132). **Anwendungsgebiete:** Esogno ist angezeigt zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen, üblicherweise zur kurzfristigen Behandlung. Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sind nur bei schweren Schlafstörungen, wenn die Leistungsfähigkeit des Patienten stark beeinträchtigt oder der Patient einem großen Leidensdruck ausgesetzt ist, angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Zopiclon oder einen der sonstigen Bestandteile; Myasthenia gravis; schwere respiratorische Insuffizienz; schweres Schlafapnoe-Syndrom; schwere Leberinsuffizienz; ältere Patienten, die gleichzeitig potente CYP3A4-Hemmstoffe erhalten; Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Psycholeptika; Hypnotika und Sedativa; Benzodiazepin-verwandte Mittel; ATC-Code: N05CF04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten, Packungsgrößen: 10 und 30 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: 08/2021

Esogno®

Eszopiclon



... das **next generation**
Hypnotikum.

Eine Innovation für Insomnie-Patienten



- › Keine psychotrope Substanz¹
- › Langfristige Wirksamkeit^{2,*}

GEROT  LANNACH

* Ausdehnung des Behandlungszeitraums in bestimmten Fällen, z.B. bei Patienten mit chronischen Schlafstörungen, auf maximal 6 Monate

Quellen:

¹ Eszopiclon ist nicht als psychotroper Stoff in der Psychotropenverordnung erfasst, Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebarung mit psychotropen Stoffen (Psychotropenverordnung – PV), StF: BGBl. II Nr. 375/1997: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011054>, download am 03.11.2020.

² Fachinformation Esogno® Stand 11/2019; Public Assessment Report Esogno®, DE/H/5813/001-003/D, 22.01.2021: <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/58697>, download am 04.03.2021.

Bupropion ratiopharm® 150 und 300 mg: Mit zwei Dosierstärken gegen Depression

Seit Juni 2021 befinden sich Bupropion ratiopharm® 150 sowie 300 mg-Tabletten in der Grünen Box. Damit ist dieser Wirkstoff erstmals als Generikum in beiden Dosierstärken im EKO verfügbar¹. Im Unterschied zu den SSRI-Antidepressiva beeinflusst Bupropion die intrazerebralen Noradrenalin- und Dopamin-Konzentrationen. Es wirkt, vereinfacht gesagt, als Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, also als NDRI.

Bupropion ratiopharm® wird zur Behandlung von Episoden einer Major-Depression eingesetzt. Die empfohlene Initialdosis beträgt 150 mg einmal täglich. Kommt es bei dieser Dosierung innerhalb der ersten 4 Wochen zu keiner Besserung, kann auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Der Wirkungseintritt wird mit 14 Tagen nach Behandlungsbeginn angenommen. Wie bei allen Antidepressiva kann die volle antidepressive Wirkung von Bupropion erst nach einigen Behandlungswochen feststellbar sein. Um Symptombefreiheit zu erreichen, sollte die Therapie mindestens 6 Monate andauern. Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung sowie für Patienten



mit Nierenfunktionsstörungen beträgt die empfohlene Dosierung generell 150 mg einmal täglich².

Hinsichtlich der Galenik handelt es sich bei Bupropion ratiopharm® um „Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung“, die einerseits eine magensaftresistente und andererseits eine retardierte Formulierung aufweisen. Die beiden galenischen Funktionen werden in Form von zwei Tablettenüberzügen erzielt. Um diese spezielle Galenik nicht zu beeinträchtigen, ist es wesentlich, die Tabletten als Ganzes einzunehmen. Sie dürfen nicht zerteilt, zerrieben oder zerkaut werden. Unerheblich ist hingegen, ob die Einnahme mit oder ohne Mahlzeit erfolgt.



Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen signifikanten Einfluss auf die Resorption.

Bupropion ratiopharm® 150 und 300 mg Tabletten sind eine wertvolle Erweiterung der bestehenden Antidepressiva-Palette. Erstmals gibt es einen NDRI von ratiopharm.

Referenzen:

1. Quellen: WVZ I, EKO Stand 1. Jänner 2022 und amtliche Verlautbarungen auf www.avsv.at
2. Weiterführende Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Weitere Informationen:

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
A-1220 Wien, Donau-City-Straße 11,
Ares Tower, Top 13

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 39 (Teil)

Bupropion ratiopharm 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 150 mg Bupropionhydrochlorid. **Anwendungsgebiete:** Bupropion ratiopharm ist angezeigt zur Behandlung von Episoden einer Major Depression. **Gegenanzeigen:** Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bupropion oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig mit einem anderen bupropionhaltigen Arzneimittel behandelt werden, da die Inzidenz von Krampfanfällen dosisabhängig ist und um Überdosierung zu vermeiden. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die derzeit an Krampfanfällen leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit diagnostiziertem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung, einen abrupten Entzug von Alkohol oder irgendeines Arzneimittels durchführen, von dem bekannt ist, dass ein Entzug mit dem Risiko des Auftretens von Krampfanfällen verbunden ist (insbesondere Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, mit einer derzeitigen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexia nervosa. Die gleichzeitige Anwendung von Bupropion ratiopharm und Monoaminooxidasehemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Bupropion ratiopharm müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 Stunden ausreichend. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antidepressiva; ATC-Code: N06AX12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Hydroxypropylcellulose (353-658 mPa) (E 463) (enthält Silikondioxid), Verkieselte mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure (Typ 50), Magnesiumstearat, Gereinigtes Wasser. **Erster Überzug:** Ethylcellulose (E 462), Hydroxypropylcellulose, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat (E 1505). **Überzug mit veränderter Wirkstofffreisetzung:** Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, Talk (E 553b). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Die Tabletten befinden sich in Kunststoffflaschen (HDPE) mit einer versiegelten, kindersicheren Kunststoffkappe (PP-Verschluß) mit integriertem Trockenmittel in der Verschlusskappe. Packungsgrößen: Flasche mit 7, 30 oder 90 Tabletten. 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:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 02/2021.

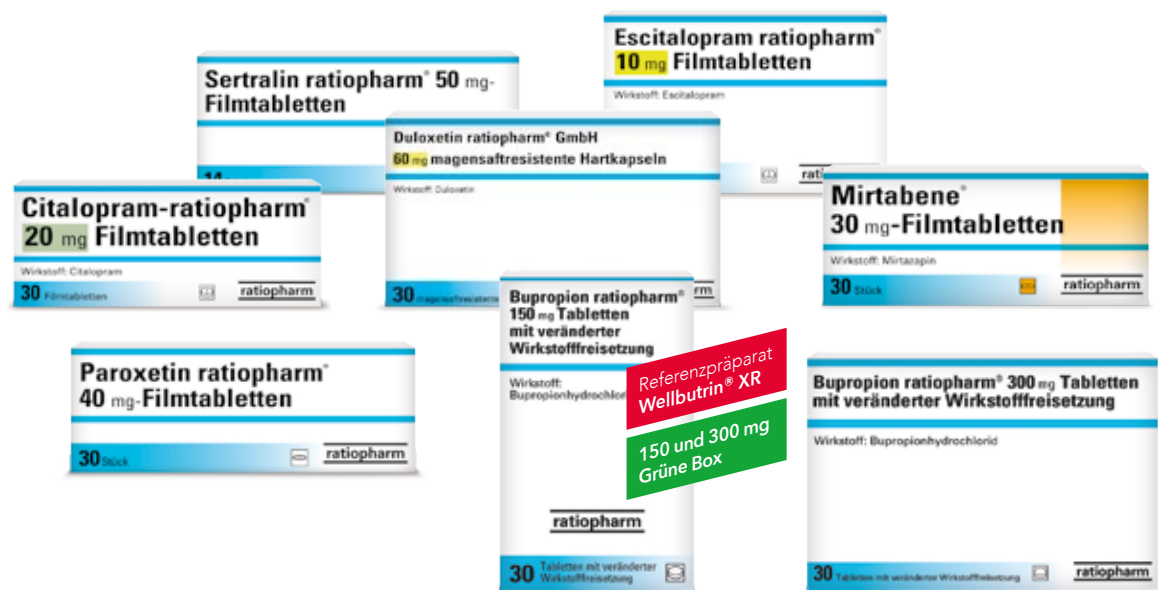
Bupropion ratiopharm 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 300 mg Bupropionhydrochlorid. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Episoden einer Major Depression. **Gegenanzeigen:** Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Bupropion oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig mit einem anderen bupropionhaltigen Arzneimittel behandelt werden, da die Inzidenz von Krampfanfällen dosisabhängig ist und um Überdosierung zu vermeiden. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die derzeit an Krampfanfällen leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit diagnostiziertem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung, einen abrupten Entzug von Alkohol oder irgendeines Arzneimittels durchführen, von dem bekannt ist, dass ein Entzug mit dem Risiko des Auftretens von Krampfanfällen verbunden ist (insbesondere Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel). Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose. Bupropion ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten, mit einer derzeitigen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexia nervosa. Die gleichzeitige Anwendung von Bupropion ratiopharm und Monoaminooxidasehemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Bupropion ratiopharm müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 Stunden ausreichend. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Antidepressiva; ATC-Code: N06AX12. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Povidon, Cysteinhydrochlorid Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei; Glyceroldibehenat, Magnesiumstearat (E 470b). **Tablettenüberzug:** **Erster Überzug:** Ethylcellulose 100 mPas, Povidon, Macrogol. **Zweiter Überzug:** Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (enthält Natriumlaurylsulfat und Polysorbat 80), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol, Triethylcitrat. **Druckfarbe (schwarz):** Schellack, Eisenoxid schwarz (E 172), Propylenglycol. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Blister: OPA/Alu/PVC-Alu Blister enthält 7, 10, 30, 60 und 90 Tabletten. Auch verfügbar im OPA/Alu/PVC-Alu perforiertem Unit-Dose-Blister zu 30x1 Tabletten. 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:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 07/2021. **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.**

Fortsetzung Seite 50



Vielfältig wie Ihre PatientInnen

Antidepressiva von ratiopharm



Bupropion rtp®, Mirtabene®,
Sertralin rtp®, Escitalopram rtp®,
Citalopram rtp®, Paroxetin rtp®
und Duloxetin rtp GmbH®

ratiopharm

eine Marke von
teva

Management post-operativer neuropathischer Schmerzen [1]

Operationen sind die zweithäufigste Ursache für neuropathische Schmerzen. Die Diagnose kann auch in der täglichen Praxis schnell und einfach erfolgen und eine Therapie sollte pharmakologische sowie nicht-pharmakologische Ansätze berücksichtigen. In einem Literaturreview einer französischen Expertengruppe wird ein Überblick über neuropathische Schmerzen, fokussierend auf lokalisierte, periphere neuropathische Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen und deren Behandlungsmodalitäten gegeben. OÄ Dr. Waltraud Stromer und Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc, kommentieren diesen Review.

Chronische Schmerzen, zu denen auch postoperative neuropathische Schmerzen (cPSNP) gehören, stellen ein großes gesundheitspolitisches Problem dar und sind einer der häufigsten Gründe für eine Patientenvorstellung in schmerztherapeutischen Einrichtungen. In einem Literaturüberblick wird darauf hingewiesen, dass die frühzeitige Identifizierung von Risikofaktoren, welche durch die Art der Operation und durch individuelle Patientencharakteristika beeinflusst werden, sowie die Berücksichtigung neuer minimal invasiver Operationsmethoden die Wahrscheinlichkeit von Nervenverletzungen deutlich reduzieren kann [1]. Eine Diagnose der cPSNP kann auch in der täglichen Praxis schnell und einfach – zum Beispiel durch Einsatz des DN 4-Fragebogens („4-question neuropathic pain test“) – erfolgen.

Eine Therapie sollte zudem nicht-pharmakologische (Kinesiotherapie,

Neurostimulation, Psychotherapie) und pharmakologische (Analgetika, Antidepressiva, Antiepileptika, Lokalanästhetika) Ansätze berücksichtigen. Bei Letzteren sollten topische Behandlungen wie das Capsaicin-Pflaster bei der Behandlung lokalisierter, peripherer, neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen, insbesondere bei älteren Patienten, gefördert werden.

„Die Diagnostik und Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen kann im Behandlungsalltag in vielen Fällen eine Herausforderung darstellen. Nicht immer werden sie rechtzeitig erkannt und somit auch nicht in einem frühen Stadium therapiert. Bei spätem Therapiebeginn oder nicht-adäquater Behandlung be-

einträchtigen chronische neuropathische Schmerzen jedoch die Lebensqualität der Betroffenen massiv.“

OÄ Dr. Waltraud Stromer

Horn, Präsidentin der ÖSG, Vorsitzende der Sektion Schmerz in der ÖGARI

„Die Palette an Arzneimitteln, die für die Behandlung neuropathischer Schmerzen verfügbar sind, hat sich in den vergangenen Jahren erweitert. Es kommen topische und systemische Medikamente zum Einsatz. Bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen kann der primäre Einsatz der topischen Therapieoptionen vorteilhaft sein. Das gilt insbesondere bei älteren oder multimorbiden Personen und Patienten unter Polymedikation oder mit eingeschränkter Organfunktion.“



(Foto: Sissi Furgler Fotografie)

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

Klagenfurt/Wolfsberg/Wien, Vorstandsmitglied der ÖGARI, Vorstandsmitglied der ÖSG, Präsident der OPG

Literatur:

1. Prudhomme M et al. Management of neuropathic pain induced by surgery: Review of the literature by a group of experts specialized in pain management, anesthesia and surgery. J Visceral Surg 2020; 157: 43–52.

CHANGE PAIN compact: Schmerz-Fortbildung am Punkt

Schmerzwissen praxisnah vermitteln – das ist das Ziel des DFP-approbierten Fortbildungsprogramms „CHANGE PAIN compact“ unter der wissenschaft-

lichen Leitung von Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar (Klinikum Klagenfurt). Dabei bietet eine Serie an Webinaren zusätzlich zu zwei interdisziplinären Sym-

posien im Mai und im September eine unkomplizierte Gelegenheit, das Wissen rund um das Thema Schmerz weiter zu vertiefen. Die Themenschwerpunkte sind Schmerzmedizin, Palliativtherapie, Migräne und neuropathische Schmerzen.

Die nächsten Termine im heurigen Jahr:

30. März 2022, 18.00 bis 18.45 Uhr

Prim. Priv.-Doz. Dr. Nenad Mitrovic
Clusterkopfschmerz – enormer Leidensdruck für Betroffene

20. April 2022, 18.00 bis 18.45 Uhr

Priv.-Doz. Dr. Christopher Gonano, MBA, MMSc, MLS
Die Rolle der Genetik in der Schmerztherapie

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 Jänner 2021. | 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, Fluorpolymer 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:** Jänner 2021.

Weitere Termine im heurigen Jahr*:

12.–13.05.2022

(interdisziplinäres Symposium)

15.–16.09.2022

(interdisziplinäres Symposium)

Die Teilnahme ist kostenlos. Die Fortbildungen wurden jeweils mit 1 DFP-Punkt approbiert.

Mehr Information & Anmeldung unter:
www.changepaincompact.at



Grünenthal Informations-Service für
medizinische Fachkräfte.

Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie
informiert!

Weitere Information:

Grünenthal GmbH

A-2345 Brunn / Geb., Campus 21

Liebermannstraße A01/501

www.grunenthal.atwww.gruenenthalhealth.at

*Etwaige Änderungen der Daten vorbehalten.



Fachkurzinformation

Qutenza® 179 mg kutanes Pflaster

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes kutane Pflaster mit einer Fläche von 280 cm² enthält: Wirkstoff: 179 mg Capsaicin entsprechend 640 Mikrogramm Capsaicin pro cm² Pflaster. Sonstige Bestandteile – Pflaster: Matrix: Silikonklebstoffe, Diethylenglycolmonoethylether (Ph.Eur.), Dimeticon 12500 cSt, Ethylcellulose N50 (E462); Trägerschicht: Poly(ethylenterephthalat) (PET)-Film, Drucktinte mit Pigmentweiß 6; Abziehbare Schutzfolie: Polyesterfilm, Fluorpolymer 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), Natriumdetat (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:** Jänner 2021.

M-QZA-AT-01-22-0005

PRELAPSE-Studie: Aripiprazol-Depot bei Schizophrenie im Frühstadium

Studie zeigt: Reden hilft!

Im Zuge der PRELAPSE-Studie, die der Fragestellung nachging, ob ein Depot-Antipsychotikum im Vergleich zur Routinebehandlung das Risiko einer Hospitalisierung in der frühen Phase der Schizophrenie beeinflusst, wurde auch untersucht, ob sich die Rate der Depot-Verschreibungen mittels gezielter Kommunikationsstrategien erhöhen lässt. **Fazit:** Reden wirkt! Die „richtige“ Arzt-Patienten*-Kommunikation veranlasst signifikant mehr Patienten, sich für die Depot-Behandlung zu entscheiden. Dies gibt ihnen die Möglichkeit, von den Benefits dieser Therapieform – allen voran die Reduktion von Rückfällen und die Senkung des Hospitalisierungsrisikos – zu profitieren und erhöht die Chance, in ein möglichst normales Alltagsleben zurückzukehren.

„Die hohe Zustimmungsrates in der Studie verdanken wir größtenteils der gezielten kommunikationstechnischen Schulung der Behandlungsteams in den AOM-Zentren. Dies zeigt klar, dass die Patienten entgegen der Annahme vieler Behandler die Depot-Therapie nicht partout ablehnen. Entscheidend sind vor allem die patientenorientierten Kommunikationsstrategien.“

Prof. Dr. Christoph U. Correll

Eine frühe Diagnose und ein rascher Behandlungsbeginn sind für den weiteren Verlauf einer Schizophrenieerkrankung von entscheidender Bedeutung. Je früher sie erfolgen, desto größer ist die Chance, das wichtigste Behandlungsziel zu erreichen: die Rückkehr in ein möglichst normales Alltagsleben sowie eine dauerhafte Recovery. „Patienten in der Frühphase einer Schizophrenie sind besonders vulnerabel für die negativen Folgen einer unzureichend wirksamen

Behandlung. Daher ist eine gute Adhärenz mit der antipsychotischen Medikation in den ersten Behandlungsjahren oftmals entscheidend für einen langfristigen Therapieerfolg“, erläutert **Prof. Dr. Christoph U. Correll**, Charité Berlin und Hofstra/Northwell, New York, der maßgeblich an der Durchführung der PRELAPSE-Studie (PREvention of reLAPSE) [1] beteiligt war.

Depots: Verbesserte Adhärenz und weniger Rezidive

„Depot-Antipsychotika ermöglichen im Vergleich mit oralen Antipsychotika eine höhere Medikamentenadhärenz der Patienten allein dadurch, dass die Verabreichung unter medizinischer Aufsicht erfolgt“, erläutert Correll die Sicherstellung einer antipsychotischen Therapie durch die intramuskuläre Depot-Injektion. Erscheint der Patient nicht zum vereinbarten Termin, kann sofort interveniert werden. Weitere Vorteile einer Depot-Therapie sind eine Senkung des Rezidiv- und Hospitalisierungsrisikos im Vergleich zu oralen Präparaten sowie eine geringere Gesamtmortalität [2–5].

Depot-Antipsychotika zu selten und zu spät eingesetzt

Dennoch werden Depot-Antipsychotika in der klinischen Praxis noch immer relativ spät eingesetzt, also zumeist bei Patienten, die schon wiederholt Rückfälle und daraus resultierende Krankenhausaufenthalte hinter sich haben [6]. Correll: „Viele Psychiater meinen und befürchten, dass die Mehrzahl ihrer Patienten Depot-Antipsychotika gegenüber eher ablehnend eingestellt ist und bieten sie ihnen deshalb in vielen Fällen gar nicht erst an.“ [7]

Patienten mit Schizophrenie eine Depotmedikation näherzubringen, stellt Behandler vor kommunikative Herausforderungen. Das sieht auch **Prof. Dr. Dietmar Winkler**, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, so: „Den größten Benefit zeigen Depots bei ersterkrankten schizophrenen Patienten oder im Frühstadium der Erkrankung, wobei diese Patienten-

ten-Gruppe aber am seltensten das Angebot für ein Depot-Präparat erhält. Tatsächlich scheuen sich viele Psychiater davor, ihren Patienten ein Depot-Präparat anzubieten, da sie befürchten, dies könnte die therapeutische Beziehung zum Patienten unterminieren: Der Patient könnte annehmen, der Psychiater unterstelle ihm Non-Compliance.“



Prof. Dr.
Dietmar Winkler

PRELAPSE-Studie**) will es wissen

Vor diesem Hintergrund wurde die PRELAPSE-Studie aufgesetzt. Es wurde untersucht, ob sich bei Patienten in frühen Phasen der Schizophrenie die Rate der Depot-Verschreibungen erhöhen lässt, wenn sie von Behandlungsteams betreut werden, die nicht nur hinsichtlich der Wirkweise von Depot-Präparaten, sondern auch in speziellen patientengerechten Kommunikationsstrategien geschult wurden, und ob sich dies auch auf das Hospitalisierungsrisiko auswirkt – jeweils im Vergleich zur „Clinical Practice“, also dem routinemäßigen Vorgehen von nicht speziell kommunikationstechnisch geschulten Behandlungsteams.

Aufgrund des vorteilhaften Nebenwirkungsprofils und der in Studien bestätigten Wirksamkeit von Aripiprazol oral bei Patienten mit psychotischer Erstepisode war in der Studie die Wahl auf Aripiprazol-Depot gefallen [8–11].

Einschlusskriterien dieser großen multizentrischen Investigator-initiierten, Cluster-randomisierten Studie (489 Patienten, 18 bis 35 Jahre, 75,3 % Männer), die in den USA durchgeführt wurde, waren, dass sich die Patienten im Frühstadium der Erkrankung befinden mussten und zuvor weniger als 5 Jahre mit Antipsychotika behandelt worden waren. An der Studie und ihrem 2-jährigen Follow-up nahmen insgesamt 39 psychiatrische Kliniken teil.

Nach einer Cluster-Randomisierung wurden 234 Patienten in 19 Kliniken

^{*)} Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text auf eine gendergerechte Schreibweise verzichtet. Sämtliche Bezeichnungen gelten für alle Geschlechter.

^{**) IIT = Investigator Initiated Trial; eine von Wissenschaftlern, Universitäten oder Studienzentren initiierte Studie ohne kommerzielle Interessen.}

(AOM = Abilify-Maintena-Zentren) durch geeignete Kommunikationsstrategien umfassend über Depot-Präparate aufgeklärt und die Depot-Präparate wurden ihnen aktiv als Medikation vorgeschlagen.

In den anderen 20 Kliniken erhielten die Patienten eine Medikation, die routinemäßig nach Einschätzung des behandelnden Arztes erfolgte (CC-Gruppe^{***}; n = 255) und die sowohl aus oralen Antipsychotika als auch aus Depot-Präparaten bestehen konnte. Primärer Endpunkt beider Gruppen war der Zeitraum bis zur ersten psychiatrischen Hospitalisierung.

Wenn alle eine Sprache sprechen

Das Besondere am Konzept der PRELAPSE-Studie war, dass die gesamten Behandlungsteams in den AOM-Zentren zusätzlich zur normalen Studien-Schulung auch eine eigene Schulung über die Depot-Therapie (Einstellung, Wirksamkeit, Vorteile) sowie eine spezielle Kommunikationsschulung erhielten. Correll: „Das Ziel war, dass alle im Behandlungsteam eine gemeinsame Sprache sprechen, ein einheitliches Wissen über Depot-Antipsychotika haben und Handlungskompetenz entwickeln, Depot-Antipsychotika effektiv anzubieten. Wobei betont werden muss, dass die Kommunikations-Schulung lediglich einen zusätzlichen Schulungstag in Anspruch nahm.“

Somit konnte der Frage nachgegangen werden: Kann eine spezielle Kommunikationsstrategie, eine konsequente patientenorientierte Kommunikation [12] wie die GAIN-Methode hinsichtlich der Akzeptanz einer Depot-Therapie messbar hilfreich sein?

Kommunikative Herausforderung bewältigen dank SDM und GAIN

Zum Einsatz kamen „Shared Decision Making“ (SDM) und eine spezielle Form des „Motivational Interviewings“ (MI) mit GAIN-Ansatz.

Beim Shared Decision Making, also der gemeinsamen partizipativen Entscheidung von Arzt und Patient, wird eine Beziehung auf Augenhöhe angestrebt. „Der Arzt bringt seine Expertise be-

treffend Diagnose, Verlauf, Therapieoptionen und deren Wirksamkeit und Nebenwirkungen ein, der Patient seine Werte, Ziele, Wünsche und Präferenzen“, erläutert **Dr. Sara Doris Bienentreu**, ärztliche Direktorin der Fachklinik Marienborn für Psychiatrie und Psychotherapie in Zülz, Deutschland.

„Wobei es Patienten gibt, die diese Entscheidung lieber ganz alleine fällen, und andere, die die Verantwortung lieber komplett an den Arzt abgeben“, führt Bienentreu weiter aus.

Die ursprünglich für die Suchttherapie entwickelte motivierende Gesprächsführung (Motivational Interviewing) ist eine patientenzentrierte Kommunikationsstrategie mit dem Ziel, die intrinsische Motivation des Patienten zu positiven Verhaltensänderungen zu stärken. Der GAIN-Ansatz steht für ein stufenweises Vorgehen:

- Goal setting: Die Lebensziele des Patienten werden besprochen und kleine Schritte zur Erreichung der Ziele festgelegt.
- Action planning: Der Patient wird über Vor- und Nachteile der Depot-Medikation aufgeklärt, Ängste und eventuelle Vorbehalte werden aktiv vom Arzt erfragt. Dem Patienten wird erläutert, wie Depots bei der Zielerreichung helfen können.
- Initiate treatment: Initiieren der Behandlung, gegebenenfalls durch den Vorschlag zu einer Probeinjektion. Der genaue Ablauf der Depot-Behandlung wird mit dem Patienten besprochen; das Feedback des Patienten eingeholt.
- Nurturing change: Nachhaltige Motivation der Patienten zur Einhaltung der Therapie. Besprechung der bisherigen Zielerreichung, bei Bedarf werden neue Ziele gesetzt.

Reden hilft – Patienten profitieren

Ein Blick auf den primären Endpunkt der Studie zeigt den Benefit der Depot-Medikation: Nur 52 Patienten (22 %) in der AOM-Gruppe, aber 91 (36 %) in der CC-Gruppe mussten während des Beobachtungszeitraums mindestens einmal hospitalisiert werden.

In der AOM-Gruppe erhielten 91 % (234 Patienten) zumindest eine Depot-Injek-



Dr. Sara Doris
Bienentreu

tion während der Studie, in der CC-Gruppe hingegen 51 % (130 Patienten).

Correll: „Insgesamt 91 % der Patienten haben das Angebot der Depot-Therapie akzeptiert. Das ist ein wirklich erstaunliches Ergebnis, denn in Ländern wie Deutschland und den USA werden nur 6

bis 10 % der Patienten mit einer Schizophrenie mit Depot-Antipsychotika behandelt. Die hohe Zustimmungsrates in der Studie verdanken wir größtenteils der gezielten kommunikationstechnischen Schulung der Behandlungsteams in den AOM-Zentren. Dies zeigt klar, dass die Patienten entgegen der Annahme vieler Behandler die Depot-Therapie nicht partout ablehnen. Entscheidend ist vor allem die patientenorientierte Kommunikationsstrategie.“

Zusätzlich zeigte sich in der PRELAPSE-Studie, dass ein Depot im Vergleich zu oralen Antipsychotika die Hospitalisierungsrate und Krankenhausaufenthaltsdauer senken kann. Es verringerte die Inzidenz einer Erst-Hospitalisierung um 44 %; für das Verhindern einer Hospitalisierung wurde eine NNT von 7 identifiziert [1].

Fazit – hohe Akzeptanz für Depots dank geeigneter Kommunikationsstrategien

Bienentreu: „Jeder Arzt hat seinen eigenen Stil in der Gesprächsführung und der Gestaltung der Arzt-Patienten-Beziehung. Aber spezielle Kommunikationstechniken wie GAIN und SDM können einen zusätzlichen wertvollen Beitrag im Behandlungsregime von Patienten mit Schizophrenie leisten.“

Correll: „9 von 10 Patienten in den AOM-Zentren willigten in die Depot-Therapie ein, nachdem ihnen diese von den in den genannten Kommunikationstechniken geschulten Mitarbeitern angeboten worden war. Die PRELAPSE-Studie zeigte also nicht nur, dass Depot-Antipsychotika in einer frühen Phase der Schizophrenie die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung signifikant verlängern können. Sie zeigte auch, dass es eine hohe Akzeptanz für Depot-Präparate gibt, wenn Ärzte und andere Behandlungsteammitglieder mit ihren Patienten effektiv und auf Augenhöhe

^{***} CC = Clinician's Choice

kommunizieren. Daher ist es auf jeden Fall sinnvoll, die Behandlungsteams in den entsprechenden Kommunikationsstrategien zu schulen. Diese Maßnahme erfordert nur einen geringen Aufwand, ist aber hochwirksam: Die Patienten können so in den Genuss aller Benefits der Depot-Antipsychotika kommen.“

Literatur:

1. Kane JM et al. Effect of long-acting injectable antipsychotics vs usual care on time to first hospitalization in early-phase schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 1217–24.
2. Kishimoto T et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 387–404.
3. Correll CU, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry* 2016; 77 (suppl 3): 1–24.
4. Ostuzzi G et al. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics for people with nonaffective psychoses: a network meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2021; 178: 424–36.
5. Leucht S et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2063–71.
6. Heres S et al. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2014; 29 (Suppl 2): 1409–13.
7. Samalin L et al. Clinicians' attitudes toward the use of long-acting injectable antipsychotics. *J Nerv Ment Dis* 2013; 201: 553–9.
8. Kane JM et al. Patients with early-phase schizophrenia will accept treatment with sustained-release medication (long-acting injectable antipsychotics): results from the recruitment phase of the PRELAPSE trial. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: 18m12546.
9. Stroup TS et al. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. American Psychiatry Publishing 2011; 173–206.
10. Crespo-Facorro B et al. Treatment of first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year. *Psychopharmacology* 2014; 231: 357–66.
11. Robinson DG et al. A randomized comparison of aripiprazole and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia and related disorders: 3-month outcomes. *Schizophr Bull* 2015; 41: 1227–36.
12. Bientreau SD. Patiententyp-gerechte Kommunikation nach Bientreau. In: Bientreau S. Motivation zur Depotmedikation bei Patienten mit Schizophrenie. *Psychopharmakotherapie* 2014; 21: 112–7.

Korrespondenzadresse:

Barbara Urban
Urban & Schenk medical media consulting
A-2340 Mödling,
Josef-Lowatschek-Gasse 22
E-Mail: barbara.urban@medical-media-consulting.at

Weitere Information:

Lundbeck Austria GmbH
A-1190 Wien, Leopold-Ungar-Platz 2
E-mail: austria@lundbeck.com
www.lundbeck.at

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:** Tablettentkern: 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:** September 2021

NEU ab 1. März 2022: Kesimpta® (Ofatumumab) 20 mg Injektionslösung im Fertigpen in der Gelben Box (RE1)

Der vollständig humane monoklonale Antikörper Kesimpta® (Ofatumumab) ist seit März 2021 in der Europäischen Union (EU) zugelassen zur Behandlung hochaktiver schubförmiger MS bei erwachsenen Patienten mit Krankheitsaktivität, definiert durch klinische oder bildgebende Parameter [1].

Ofatumumab ist der erste und einzige zielgerichtete Anti-CD20-Antikörper, der von RMS-Patienten durch eine monatliche subkutane Applikation (nach Initialdosen in Woche 0, 1 und 2) mit einem Fertigpen selbst verabreicht werden kann [2].

Seit 1. März 2022 noch einfacherer Zugang für Patienten durch Aufnahme in die Gelbe Box (RE1) des EKO.

Seit 1. März 2022 befindet sich Kesimpta® (Ofatumumab) 20 mg Injektionslösung im Fertigpen in der Gelben Box (RE1) des EKO. Die Erstverordnung muss in einem zertifizierten MS-Zentrum von einem Neurologen bzw. einer Neurologin durchgeführt werden. Eine Weiterverordnung sowie Verabreichung ist selbstverständlich durch alle Ärzte – auch im niedergelassenen Bereich – möglich. Patienten, die mit Ofatumumab behandelt werden, sind vor Therapiebeginn in das dafür vorgesehene Register der ÖGN aufzunehmen. Ofatumumab eignet sich für eine chef- (kontroll-) ärztliche Langzeitbewilligung für 6 Monate (L6).

So wirkt Kesimpta®

Ofatumumab zeigte überlegene Wirksamkeit und ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil zur Erstlinientherapie Teriflunomid, und bietet für RMS-Patienten eine leicht in den Alltag zu integrierende subkutane Anwendung mittels Fertigpen [2, 3].

Der vollständig humane monoklonale Antikörper adressiert damit einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf in der Therapie der schubförmigen MS:

- Wirksam: 1 Schub in 10 Patient Jahren [3]
- Sicher: gezielte und präzise Verabreichung direkt ins lymphatische System [2]
- Einfach: Click and Go™: Eigenständige Anwendung zuhause durch subkutane Injektion mit einem Doppelklick pro Monat [2] *)

Der Regelttext für Kesimpta®

Als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), bei denen während einer mindestens einjährigen krankheitsmodifizierenden Behandlung in den vorangegangenen 12 Monaten

*) nach Initialdosen in den Wochen 0, 1 und 2

- mindestens ein Schub und mindestens eine Gadolinium-anreichernde T1-Läsion bzw. mindestens 9 T2-Läsionen in der kranialen MRT oder
- 2 Schübe oder mehr auftraten.

Über Novartis

Novartis denkt Medizin neu, um Menschen zu einem besseren und längeren Leben zu verhelfen. Als führendes globales Pharmaunternehmen nutzen wir wissenschaftliche Innovationen und digitale Technologien, um bahnbrechende Therapien in Bereichen mit großem medizinischem Bedarf zu entwickeln. Dabei gehören wir regelmäßig zu jenen Unternehmen, die weltweit am meisten in Forschung und Entwicklung investieren. Die Produkte von Novartis erreichen global nahezu 800 Millionen Menschen und wir suchen nach neuen Möglichkeiten, den Zugang zu unseren neuesten Therapien zu erweitern. Weltweit sind bei Novartis rund 108.000 Menschen aus über 140 Nationen beschäftigt.

Literatur:

1. Europäische Kommission, Public Health – "Union Register of medicinal products".
2. Aktuelle Kesimpta® Fachinformation
3. Hauser S, Bar-Or A, Cohen J et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383: 546–57.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Novartis Pharma GmbH
Neuroscience
A-1020 Wien, Jakov-Lind-Straße 5
www.novartis.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

▼ 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: Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder Fertigpen enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml). Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mithilfe rekombinanter DNA-Technologie in einer Mauszelllinie (NS0) produziert wird. Liste der sonstigen Bestandteile: L-Arginin, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Dinatriumedetat-Dihydrat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stark immungeschwächte Patienten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Schwere aktive Infektion, bis diese abgeklungen ist (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Bekannte aktive maligne Erkrankung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA52. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Ireland Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Ballsbridge, 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: 03/2021



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

Erstes und einziges zugelassenes Cannabidiol-Medikament in Europa [1]: Epidyolex®: in Österreich in der Gelben Box vertreten bei LGS und DS

Das Cannabidiol-Fertigarzneimittel Epidyolex® (GW Pharmaceuticals) wird zur adjuvanten Behandlung von epileptischen Anfällen bei Patienten ab 2 Jahren mit Tuberöser Sklerose (TSC) und, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) und Dravet-Syndrom (DS) eingesetzt.

Viele Betroffene haben mehrere Anfälle pro Tag, was eine große Belastung bedeutet, auch weil sie dadurch einem ständigen Risiko von Stürzen und Verletzungen ausgesetzt sind. Bei der Behandlung steht zwar eine Reihe an Standard-Antiepileptika zur Verfügung, viele Patienten sprechen allerdings nicht darauf an oder werden im Laufe der Zeit therapieresistent [2, 3].

Eine therapieresistente Epilepsie erhöht das Risiko einer verminderten neurologischen Entwicklung und eines früheren

Versterbens [4–6]. Epidyolex® bewirkt im Vergleich mit Placebo nachweislich eine Verringerung der Häufigkeit von LGS-Sturzanfällen, DS-konvulsiven Krampfanfällen und TSC-assoziierten Anfällen (einschließlich fokalen und generalisierten Anfällen) [1].

Mögliche Nebenwirkungen können sein: Somnolenz, verminderter Appetit, Diarrhoe, Fieber, Müdigkeit und Erbrechen [1].

Epidyolex® ist seit April 2021 im Gelben Bereich des österreichischen Erstattungskodex für LGS und DS; für TSC wurde um Aufnahme in den Erstattungskodex angesucht [7].

Literatur:

1. Epidyolex®, Fachinformation. Stand: 06/2021.
2. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82–93.



3. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 2): 3–9.
4. Scott Perry M, Hernandez A. Tuberous Sclerosis Complex (TSC). Epilepsy Foundation, Stand 2016, <https://www.epilepsy.com/learn/epilepsy-due-specific-causes/structuralcauses-epilepsy/specific-structural-epilepsies/tuberous-sclerosiscomplex-tsc>
5. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* 2002; 11: 77–84.
6. Brodie MJ. Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005; 181: 36–9.
7. Erstattungskodex der ÖGK. <https://www.gesundheitskasse.at/cdscontent/load?contentid=10008.745511&version=1617701805>

Weitere Information:

GW Pharmaceuticals,

part of Jazz Pharmaceuticals

Dr. Maria Heinrich

E-Mail: maria.heinrich@jazzpharma.com

W-MED-25741

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Bezeichnung des Arzneimittels: Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung enthält: 79 mg Ethanol, 736 mg raffiniertes Sesamöl, 0,0003 mg Benzylalkohol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Raffiniertes Sesamöl, Ethanol, Sucralose (E955), Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol). **Anwendungsgebiete:** Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet. Epidyolex wird bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX24. **Inhaber der Zulassung:** GW Pharma (International) B.V., Amersfoort A1, Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Niederlande. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sowie zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** 06/2021

Darreichungsform: Eine 100-ml-Flasche; jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol. Die Flasche ist in einem Karton mit zwei 5-ml- und zwei 1-ml- Applikations-spritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Flaschenadaptoren verpackt. Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt. Für mehr Information kontaktieren Sie bitte: medinfo@gwpharm.com

Epidyolex® wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet.¹

Epidyolex® wird bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet.¹

 **Epidyolex®**
100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Cannabidiol

DAS LEBEN VON PATIENTEN VERÄNDERN

Durch Reduktion der Anfallshäufigkeit bei
Dravet-Syndrom (DS), Lennox-Gastaut-Syndrom
(LGS) und Tuberöser Sklerose (TSC)¹

Epidyolex®, das erste und
bisher einzige zugelassene
CBD-Medikament bei LGS,
DS und TSC in Europa.¹

Epidyolex® ist seit
1.4.2021 in der
dunkelgelben Box.



1. Epidyolex® Fachinformation. Stand 06/2021
Datum der Erstellung: September 2021. VV-MED-23805

Bezeichnung des Arzneimittels: Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung enthält: 79 mg Ethanol, 736 mg raffiniertes Sesamöl, 0,0003 mg Benzylalkohol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Raffiniertes Sesamöl, Ethanol, Sucralose (E955), Erdbeer-Aroma (enthält Benzylalkohol). **Anwendungsgebiete:** Epidyolex wird, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen, im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) angewendet. Epidyolex wird bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit erhöhten Transaminasewerten, die das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) übersteigen, und deren Bilirubinwerte das Zweifache der ULN übersteigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiepileptika, andere Antiepileptika, **ATC-Code:** N03AX24. **Inhaber der Zulassung:** GW Pharma (International) B.V., Amersfoort A1, Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Niederlande. **Rezeptpflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sowie zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** 06/2021 **Darreichungsform:** Eine 100-ml-Flasche; jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol. Die Flasche ist in einem Karton mit zwei 5-ml- und zwei 1-ml- Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und zwei Flaschenadaptern verpackt. Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt. **Für mehr Information kontaktieren Sie bitte:** medinfo@gwpharma.com **Jobcode:** VV-MED-19924

GW
pharmaceuticals

▼ 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 Fertigen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze enthält 225 mg Fremanezumab. Ein Fertigen enthält 225 mg Fremanezumab. Fremanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinesische 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:** Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)-Antagonisten, ATC-Code: N02CD03. **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. **Fertigen:** Der Fertigen 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 Fertigen. 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:** 06/2021. **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.**

Citalopram ratiopharm 10 mg und 20 mg Filmtabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Citalopram-ratiopharm 10 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 10 mg Citalopram (als Hydrobromid). *Citalopram-ratiopharm 20 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 20 mg Citalopram (als Hydrobromid). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; Kombination mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidasehemmer, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). In einigen Fällen ähnelten die Symptome einem Serotonin-Syndrom. Citalopram darf Patienten, die gleichzeitig Monoaminoxidasehemmer (MAOI) erhalten, einschließlich des selektiven MAO-B-Hemmers Selegilin in täglichen Dosen, die 10 mg überschreiten, nicht gegeben werden. Eine Behandlung mit Citalopram ratiopharm darf erst 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers begonnen werden. Eine Nach Absetzen eines reversiblen MAO-Hemmers (RIMA), z.B. Moclobemid, muss die in der entsprechenden Fachinformation des RIMA vorgeschriebene Zeit eingehalten werden. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern darf erst 7 Tage nach dem Absetzen von Citalopram ratiopharm begonnen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Kombination mit Linezolid, es sei denn es besteht die Möglichkeit für eine genaue Beobachtung und Überwachung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Citalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder vererbtem langem QT-Intervall-Syndrom kontraindiziert. Die Kombination von Citalopram mit Arzneimitteln, die bekannterweise das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidepressiva; Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer. ATC-Code: N06A B04. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Mannitol; Mikrokristalline Cellulose; Hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose; Macrogol 6000; Titandioxid (E 171). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Die Filmtabletten sind in PVC/PVDC/Al-Blistern in Packungsgrößen zu 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 und 100 Stück verfügbar, 100 x 1 Einzeldosis-Bliester, HPDE - Tablettenbehältnisse mit einem wieder verschließbaren LDPE-Deckel mit 250 und 500 Filmtabletten. HPDE - Tablettenbehältnis mit einem wieder verschließbaren PP-Deckel mit 100 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, e-mail: info@ratiopharm.at **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.**

Duloxetine ratiopharm GmbH 30 und 60 mg magensaftresistente Hartkapseln; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Duloxetine ratiopharm GmbH 30 mg magensaftresistente Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 30 mg Duloxetin (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel mit 30 mg enthält 101 mg Saccharose. *Duloxetine ratiopharm GmbH 60 mg magensaftresistente Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 60 mg Duloxetin (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel mit 60 mg enthält 201 mg Saccharose. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression); Zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie; Zur Behandlung der generalisierten Angststörung; Duloxetin ratiopharm GmbH wird angewendet bei Erwachsenen; Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin ratiopharm GmbH mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation); Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktionseinschränkung führt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation); Duloxetin ratiopharm GmbH darf nicht in Kombination mit Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin (d. h. starken CYP1A2-Inhibitoren) angewendet werden, da die Kombination zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Duloxetin führt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation); Schwere Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation); Der Beginn einer Behandlung mit Duloxetin ratiopharm GmbH ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, der die Patienten der möglichen Gefahr einer hypertensiven Krise aussetzen könnte, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psychoanaleptika; Andere Antidepressiva. ATC-Code: N06AX21. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Kapselinhalt:** Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke), Hypromellosephthalat, Hypromellose, Triethylcitrat, Hypromellose, Talkum; **Kapselhülle:** 30 mg: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Brillantblau FCF (E 133), Eisenoxid, schwarz (E 172), Drucktinte. 60 mg: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Eisenoxid, schwarz (E 172), Drucktinte. Die Drucktinte enthält: Schellack, Propylenglycol, Ammoniaklösung 1-2 %, Eisenoxid, schwarz (E 172), Kaliumhydroxid. **Art und Inhalt des Behältnisses:** HDPE-Behältnisse mit Schraubdeckel aus PP und integriertem Kieselgel-Trockenmittel: 100 Hartkapseln. OPA/Al/PVC/Al-Bliesterpackung: 30 mg: 7, 14, 28, 30, 56, 98 und 100 Hartkapseln. 60 mg: 14, 28, 30, 56, 98 und 100 Hartkapseln. 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, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 03/2021. **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.**

Escitalopram ratiopharm 5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg Filmtabletten; Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Escitalopram ratiopharm 5 mg:* Jede Filmtablette enthält 5 mg Escitalopram (als Oxalat). *Escitalopram ratiopharm 10 mg:* Jede Filmtablette enthält 10 mg Escitalopram (als Oxalat). *Escitalopram ratiopharm 15 mg:* Jede Filmtablette enthält 15 mg Escitalopram (als Oxalat). *Escitalopram ratiopharm 20 mg:* Jede Filmtablette enthält 20 mg Escitalopram (als Oxalat). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression; Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie; Behandlung von sozialer Angststörung (Sozialphobie); Behandlung von generalisierter Angststörung; Behandlung von Zwangsstörung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Behandlung mit nicht selektiven, irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms mit Agitation, Tremor, Hyperthermie etc. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Eine Kombination von Escitalopram mit reversiblen MAO-A Hemmern (z.B. Moclobemid) oder dem reversiblen nicht selektiven MAO-Hemmer Linezolid ist aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Escitalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem „Long-QT-Syndrom“ kontraindiziert. Escitalopram ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Psychoanaleptika, Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, ATC-Code: N 06 AB 10. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Stearinsäure, Magnesiumstearat (pflanzlich). **Tablettenhülle:** Opadry Y-1 700H White: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400. **Art und Inhalt des Behältnisses:** PVC/PVdC/Aluminium-Bliesterpackung mit 10, 14, 28, 30, 90 und 100 Filmtabletten. Perforierte Einzeldosis-PVC/PVdC/Aluminium-Bliesterpackungen mit 30x1 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, e-mail: info@ratiopharm.at **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 04/2021. **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.**

Mirtabene-ratiopharm 30 mg-Filmtabletten; Zusammensetzung: Jede Mirtabene 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Mirtazapin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Mirtabene 30 mg-Filmtablette enthält 198 mg Lactose (als Monohydrat). **Anwendungsgebiete:** Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung von Mirtazapin mit Hemmern der Monoaminoxidase (MAO) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX11. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Hypromellose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; **Tablettenfilm:** Opadry Beige 02F27122 [Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 8000, Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172) und Eisenoxid schwarz (E 172)]. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Mirtabene 30 mg-Filmtabletten sind in Bliesterpackung aus PVC/PVdC-/Aluminiumfolie verpackt. Die Bliesterpackungen enthalten 30 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 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 03/2021. **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.**

Fortsetzung auf Seite 51

Paroxetin ratiopharm 40 mg Tabletten; Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 40 mg Paroxetin (als Hydrochlorid). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Episoden einer Major Depression, Zwangsstörung, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, Sozialer Angststörung/Sozialer Phobie, Generalisierter Angststörung, Posttraumatischer Belastungsstörung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Paroxetin oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation). Paroxetin darf nicht in Kombination mit MAO-Hemmern eingenommen werden. Wenn die Voraussetzungen für eine engmaschige Überwachung auf Symptome des Serotonin-Syndroms und eine Blutdruckkontrolle gegeben sind, kann in Ausnahmefällen Linezolid (ein Antibiotikum, das ein reversibler nicht-selektiver MAO-Hemmer ist) gemeinsam mit Paroxetin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die Behandlung mit Paroxetin kann zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer bzw. frühestens 24 Stunden nach Beendigung einer Therapie mit einem reversiblen MAO-Hemmer (z. B. Moclobemid, Linezolid, Methylenblau, ein präoperativ zur Markierung eingesetztes Agens - ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer) begonnen werden. Zwischen dem Absetzen der Therapie mit Paroxetin und dem Behandlungsbeginn mit einem MAO-Hemmer soll mindestens eine Woche vergehen. Paroxetin darf nicht in Kombination mit Thioridazin eingenommen werden. Wie andere Arzneimittel, die das hepatische Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 hemmen, kann Paroxetin die Plasmakonzentration von Thioridazin erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die alleinige Verabreichung von Thioridazin kann zu einer QTc-Intervall-Verlängerung in Verbindung mit schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsade de pointes und plötzlichem Tod führen. Paroxetin darf nicht in Kombination mit Pimozid eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidepressiva - Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) ATC-Code: N06AB05. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose (E 460), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (E 341), Croscarmellose-Natrium (E 468), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b). **Art und Inhalt des Behältnisses:** Polyvinylchlorid-Folie/Aluminiumfolie-Blisterpackungen. Packungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 180 und 500 Tabletten sind erhältlich. 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. **Verschreibungspflicht/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.**

Sertralin ratiopharm 50 mg und 100 mg Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: **50 mg:** Jede Filmtablette enthält 50 mg Sertralin (als Hydrochlorid). **100 mg:** Jede Filmtablette enthält 100 mg Sertralin (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Sertralin ist indiziert zur Behandlung von: Episoden einer Major Depression. Zur Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression. Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. Zwangsstörung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren. Soziale Angststörung. Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert, da die Gefahr eines Serotonin-Syndroms, mit Symptomen wie z. B. Agitiertheit, Tremor und Hyperthermie, besteht. Die Behandlung mit Sertralin darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer begonnen werden. Sertralin muss mindestens 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer abgesetzt werden. Die gleichzeitige Einnahme von Pimozid ist kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), ATC-Code: N06AB06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Sertralin ratiopharm 50 mg Filmtabletten:** Tablettkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Filmüberzug: Hypromellose 6, Talkum, Propylenglycol, Titandioxid (E171). **Sertralin ratiopharm 100 mg Filmtabletten:** Tablettkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Filmüberzug: Hypromellose 6, Hypromellose 15, Talkum, Propylenglycol, Titandioxid (E 171). **Art und Inhalt des Behältnisses:** **50 mg:** Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Tabletten. Einzeldosis-Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 28x1, 30x1, 50x1, 98x1 und 100x1 Tabletten. Runde HDPE-Flaschen mit LDPE-Schnappdeckelverschluss: 100, 250 und 500 Tabletten. **100 mg:** Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 98 und 100 Tabletten. Einzeldosis-Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium in einem Umkarton: 28x1, 30x1, 50x1, 98x1 und 100x1 Tabletten. Runde HDPE-Flaschen mit LDPE-Schnappdeckelverschluss: 100, 250 und 500 Tabletten. 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. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** 02/2021. **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.**

▼ 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 | Österreich, 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:** Tablettkern: 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:** Tablettkern: 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. **Versio:** 01/2020



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.