

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
400mg
EINMAL MONATLICH

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 ≤ 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



Abbildung 1: Akutes Subduralhämatom (aSDH) bei einer Patientin nach behelmtm Fahrradsturz. Hämatomdicke von fast doppelter Breite der Schädelkalotte und mehr als 1 cm Mittellinienshift.

NEUROLOGIE

Instrumentierte Ganganalyse zur Unterstützung der Diagnostik bei Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus und Parkinson-Krankheit: 2 Beispiele aus der Praxis

U. Lindemann, O. Schmidberger, K.-S. Gabor, C. Bux, K. Rapp

NEUROCHIRURGIE

State of the art: Schädel-Hirn-Trauma

O. Petr, P. Geiger

PSYCHIATRIE

ADHS im Erwachsenenalter

B. Aslan, S. Lux, N. Braun, M. Schulze, A. Philipsen

RUBRIKEN

News-Screen Psychiatrie

Für Sie gelesen

Aktuelles

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Vydura® 75 mg

Rimegepant orales Lyophilisat

AKUT. PROPHYLAKTISCH. ORAL. PRAKTISCH.¹



LEBENSLUST STATT MIGRÄNEFRUST^{1,2}

- **AKUT SCHNELL WIRKSAM**
gegen die Migränesymptomatik^{1,*}
1 Schmelztablette bei Bedarf 1x pro Tag^{1,#}
- **PROPHYLAKTISCH NACHHALTIG WIRKSAM**
mit effektiver Reduktion der Migränetage^{1,*}
1 Schmelztablette jeden 2. Tag^{1,#}
- **ORALE SCHMELZTABLETTE**
Einnahme ohne Flüssigkeit¹
- **DUALE INDIKATION**
für die Akut- & Prophylaxetherapie zugelassen*

Die häufigste Nebenwirkung in der Akuttherapie und in der Migräneprophylaxe war Übelkeit (1,2 % bzw. 1,4 %). Die meisten Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer. Überempfindlichkeit, einschließlich Dyspnoe und starkem Ausschlag, traten bei weniger als 1 % der behandelten Patient*innen auf.¹

* Zugelassen für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen, sowie zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben.¹ # max. Tagesdosis: 1 Schmelztablette Rimegepant 75 mg

1. Vydura® Fachinformation in der aktuell gültigen Version 2. Johnston KM et al. Adv Ther 2021 38:5209–5220

Fachkurzinformation siehe Seite 120

Neurologie

- 109 Instrumentierte Ganganalyse zur Unterstützung der Diagnostik bei Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus und Parkinson-Krankheit: 2 Beispiele aus der Praxis**
U. Lindemann, O. Schmidberger, K.-S. Gabor, C. Bux, K. Rapp

Neurochirurgie

- 113 State of the art: Schädel-Hirn-Trauma**
O. Petr, P. Geiger

Psychiatrie

- 121 ADHS im Erwachsenenalter**
B. Aslan, S. Lux, N. Braun, M. Schulze, A. Philipsen

Rubriken

- 134 News-Screen Psychiatrie**

Für Sie gelesen

- 138 Retardiertes Melatonin kann Schlafqualität von Parkinson-Patienten verbessern**
S. Fisch

Aktuelles

- 140 35. IEC 2023: DEEs aus neuropädiatrischer und neurologischer Sicht: Reduktion von Anfällen und Verbesserung nicht-anfallsbedingter Symptome durch Epidyolex®**

- 143 Pharma-News**

- 136 Impressum**

Titelbild: Abb. 1 aus O. Petr, P. Geiger, State of the art: Schädel-Hirn-Trauma, S. 116

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

Editor Neurologie:

Ch. Baumgartner, Wien

Editor Neurochirurgie:

A. Gruber, Linz

Editor Psychiatrie:

S. Kasper, Wien

Editorial Board:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Aigner, Tulln
PD DDr. Lucie Bartova, Wien
Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, Wien
Univ.-Prof. Dr. Heinrich Binder, Wien
Univ.-Prof. Dr. Thomas Brücke, Wien
Assoc.-Prof. PD Dr. Christian Dorfer, Wien
Prim. PD Dr. Andreas Erfurth, Wien
Prim. PD Dr. Michael Feichtinger, Bruck / Mur
Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Fertl, Wien
PD DDr. Gernot Fugger, St. Pölten
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold, Wien
DDr. Anna Höflich, Tulln
Prim. Dr. Adelheid Kastner, Linz

Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang, Wien
Univ.-Doz. Dr. Manfred Mühlbauer, Wien
Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek, Wien
PD Dr. Lukas Pezawas, Wien
Dr. Christa Rados, Villach
PD Dr. Franz Riederer, Wien
Univ.-Prof. Dr. Karl Rössler, Wien
Prof. Dr. med. Dan Rujescu, Wien
Univ.-Doz. Dr. Manfred Schmidbauer, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Claudius Thomé, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Gregor Wenning, Innsbruck
Assoc.-Prof. PD Dr. Dietmar Winkler, Wien
ao. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Zimprich, Wien

Zomig® Nasenspray bei Migräne



Schnell

Wirkeintritt nach
10–15 Min. möglich¹⁻³



Einfach

Direkt anwendbar,
auch unterwegs^{2,3}



Vorteilhaft

Auch bei migränebedingter
Übelkeit³⁻⁵



Zomig® Nasenspray
ZOLMITRIPTAN



Referenzen: 1 Gawel M et al. Zolmitriptan 5 mg nasal spray: efficacy and onset of action in the acute treatment of migraine – results from phase 1 of the REALIZE Study. Headache. 2005;45(1):7–16. 2 Dodick D et al. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. CNS Drugs. 2005;19(2):125–136. 3 Fachinformation Zomig® Nasal 5 mg/Dosis Nasenspray; Stand Juni 2023. 4 Diener H-C et al. Effectiveness and satisfaction with zolmitriptan 5 mg nasal spray for treatment of migraine in real-life practice: results of a postmarketing surveillance study. Clin Drug Investig. 2007;27(1):59–66. 5 Rapoport A et al. Nasal delivery of antimigraine drugs: clinical rationale and evidence base. Headache. 2006;46(4):192–201.

Zomig 2,5 mg Nasenspray. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Nasenspray enthält 25 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 2,5 mg Zolmitriptan pro Dosis. *Sonstige Bestandteile:* Jedes Nasenspray enthält Citronensäure, wasserfrei Natriummonohydrogenphosphat (Dihydrat oder Dodecahydrat), Gereinigtes Wasser. **Zomig 5 mg Nasenspray. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jedes Nasenspray enthält 50 mg/ml Zolmitriptan entsprechend 5 mg Zolmitriptan pro Dosis. *Sonstige Bestandteile:* Jedes Nasenspray enthält Citronensäure, wasserfrei Natriummonohydrogenphosphat (Dihydrat oder Dodecahydrat), Gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zomig Nasenspray ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren für die akute Behandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura und die akute Behandlung von Cluster-Kopfschmerz bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Mittelschwere und schwere Hypertonie oder unzureichend eingestellte leichte Hypertonie. Zolmitriptan darf daher nicht an Patienten nach einem Myokardinfarkt oder bei koronarer Herzkrankheit, Koronarspasmen (Prinzmetal Angina), peripheren Durchblutungsstörungen oder an Patienten mit Symptomen oder Zeichen einer koronaren Herzkrankheit verabreicht werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Zolmitriptan und Ergotamin, 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 < 15 ml/min. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Serotonin-(5HT₁)-Agonisten ATC-Code: NO2CC03. **Inhaber der Zulassung:** Grünenthal Ges.m.b.H., 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:** Juni 2023. Grünenthal Ges.m.b.H., 2345 Brunn am Gebirge, Österreich.

Instrumentierte Ganganalyse zur Unterstützung der Diagnostik bei Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus und Parkinson-Krankheit: 2 Beispiele aus der Praxis

U. Lindemann¹, O. Schmidberger¹, K.-S. Gabor², C. Bux², K. Rapp¹

Kurzfassung: Neben der Messung der Gehgeschwindigkeit können bei der instrumentierten Ganganalyse weitere Gangparameter gemessen werden, die die Diagnostik von neurologischen und geriatrischen Erkrankungen unterstützen. Es werden 2 Beispiele beschrieben, bei der die Ganganalyse auf einer Sensor-Matte die Diagnostik bei Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus (NPH) und Parkinson-Krankheit (PD) unterstützte. Als diagnostischer Parameter wurde u.a. die Walk-Ratio (WR) bestimmt, die das Schrittlängen/Schrittfrequenz-Verhältnis abbildet.

Bei einem Patienten mit Verdacht auf NPH verbesserte sich die WR nach Punktion deutlich bis in den Normalbereich (0,39 cm*min versus 0,64 cm*min). Bei einem Patienten mit Verdacht auf PD verbesserte sich die WR nach Gabe von hochdosiertem Levodopa deutlich (0,20 cm*min versus 0,32 cm*min). Insgesamt bestätigten die Ergebnisse der Ganganalysen den klinischen Verlauf und das subjektive Empfinden der Patienten nach therapeutischen Maßnahmen.

Die instrumentierte Ganganalyse kann zur Unterstützung der Diagnostik bei Verdacht auf NPH

und PD genutzt werden. Mit der Beschreibung von krankheitsspezifischen Gangparametern können therapiebedingte Veränderungen besser abgebildet werden, da diese sich eher auf spezifische Domänen des Gangbildes auswirken als auf die Gehgeschwindigkeit. Als ein besonders geeigneter veränderungs-sensitiver Parameter hat sich hier die WR erwiesen.

Schlüsselwörter: Ganganalyse, Normaldruckhydrozephalus, Parkinson-Krankheit, Walk-Ratio

Abstract: Instrumented gait analysis to support diagnosis of suspected normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease – 2 examples from practice. Gait speed is a common assessment tool in neurologic and geriatric medicine. For diseases with altered gait patterns, an instrumented gait analysis may additionally support the diagnostic process. We describe two examples in which gait analysis on a sensor mat confirmed the suspected diagnosis of normal pressure hydrocephalus (NPH) and Parkinson's disease (PD). The walk ratio (WR), which describes the step-length/

step-frequency ratio, served as one of the diagnostic gait parameters.

In the patient with suspected NPH, WR improved after liquor puncture into the normal range (0.39 cm*min versus 0.64 cm*min). In the patient with suspected PD, WR improved also considerably after administration of high-dose levodopa (0.20 cm*min versus 0.32 cm*min). Overall, the results of the gait analyses confirmed the clinical course and the subjective perception of both patients after therapeutic intervention.

Instrumented gait analysis may be useful in the diagnostic process of diseases like NPH or PD. With the description of disease-specific gait parameters, therapy-related changes can be better mapped, as these affect specific domains of walking rather than walking speed. WR seems to be an appropriate, change sensitive, parameter to support the diagnostic approach. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2023; 24 (4): 109–12.

Keywords: gait analysis, normal pressure hydrocephalus, Parkinson's disease, walk-ratio

■ Einleitung

Die instrumentierte Ganganalyse findet zunehmend Aufmerksamkeit und Anwendung in der klinischen Neurologie und Geriatrie, da es mit fortschreitendem Alter zu Veränderungen im Gangbild kommt [1] und weil bei vielen neurologischen Krankheitsbildern Gangstörungen auftreten. Die meisten Veränderungen im Gangbild, die sich in krankheitsspezifischen Parametern abbilden lassen, führen insgesamt zu einer Reduktion der Gehgeschwindigkeit, die noch sehr einfach mit einer Stoppuhr gemessen werden kann.

Zur Einschätzung der Gehgeschwindigkeit einer Patientin/eines Patienten stehen Referenzwerte von gesunden Älteren zur Verfügung [2–4]. Die im Labor unter standardisierten Bedingungen gemessene Gehgeschwindigkeit kann zur Prädiktion von Stürzen [5], Hospitalisierung [6], Gebrechlichkeit [7] und Tod [8] genutzt werden. Daher wird die Gehgeschwindigkeit zunehmend auch als „Vital-Parameter“ gewertet [9]. Darüber hinaus können weitere Gangparameter gemessen werden, die die Diagnostik von geriatrischen Erkrankungen unterstützen.

Dabei ist wichtig, dass neben der Gehgeschwindigkeit für die jeweilige Erkrankung die relevante Zielgröße (Gangparameter) gemessen und bewertet wird [10]. Interessant in diesem Kontext ist der Schrittlängen-Schrittfrequenz-Quotient, auch bekannt als Walk-Ratio (WR) [11, 12], der im Rahmen mäßiger Variabilität um das normale Gehtempo herum konstant bleibt [13]. Bei auffälligen Werten ($< 0,5$ cm*min) [3] quantifiziert die WR ein kleinschrittig-hochfrequentes Gangbild, das auf mehrere neurologische Erkrankungen wie die Parkinson-Krankheit (Parkinson's disease, PD) [14], Normaldruckhydrozephalus (normal pressure hydrocephalus, NPH) [15], Morbus Huntington [16] oder Multiple Sklerose [17] hinweisen kann.

Im Folgenden sollen 2 Beispiele beschrieben werden, bei der die instrumentierte Ganganalyse die Diagnostik bei Verdacht auf NPH und PD unterstützt hat. Zielparameter war dabei die WR.

■ Methodik

Untersuchungsprotokoll

In der Klinik für Geriatrische Rehabilitation am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart wird die Ganganalyse in einem hellen und störungsfreien Raum auf einer 8 Meter langen Matte mit Drucksensoren (GAITRite, CIR Systems Inc., Franklin, USA) durchgeführt. Die zu untersuchenden Personen gehen dabei

Eingelangt am: 05.09.2023, angenommen nach Überarbeitung am: 18.10.2023

Aus der ¹Abteilung für Geriatrie und ²Abteilung für Neurologie, Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Ulrich Lindemann, Robert Bosch Krankenhaus, Abteilung für Geriatrie, Auerbachstraße 110, D-70376 Stuttgart; E-mail: ulrich.lindemann@rbk.de

in ihren um die Ferse geschlossenen Schuhen, die sie auch außerhalb des Gebäudes tragen würden. Auf der GAITRite-Matte werden zuverlässig und wiederholbar räumlich-zeitliche Gangparameter gemessen [18]. Um die Beschleunigungs- und Abbremsphase von der Messung auszuschließen, gehen die Patienten vor und hinter der Matte weitere 2,5 Meter. Gehhilfen können benutzt werden, wenn nötig. Es werden 2 Versuche durchgeführt, von denen der bessere (bezogen auf den Zielparameter) gewertet wird.

Alternative Ganganalyse-Systeme

Die Ganganalyse-Matte (z. B. GAITRite-Matte) hat den Vorteil, dass die zu untersuchende Person ohne Vorbereitung (z. B. Anbringen von Sensoren) über die Matte gehen kann, und dass die Ergebnisse schnell vorliegen. Nachteilig ist, dass man einen Untersuchungsraum benötigt.

Alternativ bieten sich zur Ganganalyse tragbare Sensoren an, die z. B. an den Fußgelenken befestigt werden [19]. Solche Geräte sind meist preisgünstiger als eine Ganganalyse-Matte und sie sind ortsunabhängig einsetzbar. Dabei ist zu beachten, dass die benutzten Systeme den für das jeweilige Krankheitsbild relevanten Zielparameter zuverlässig messen. Für die Messung der WR müssen dafür die Schritt- oder Schreitlänge und die Schrittfrequenz erkannt werden.

Opto-elektronische Systeme sind wegen hoher Kosten, längerer Vorbereitung (Person/Raum) und langer Analysezeit meist keine Option für den klinischen Alltag.

■ Ganganalyse bei Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus

Für das Krankheitsbild NPH sind die drei Symptome Gangunsicherheit, kognitive Einschränkung und (Urin-) Inkontinenz typisch, bei gleichzeitiger Erweiterung der zerebralen Ventrikel [20]. Das Gangbild bei NPH ist kleinschrittig und breitspurig.

Diagnostisch und therapeutisch wird eine Lumbal-Punktion mit der Entnahme von 30–60 ml Liquor durchgeführt. Vor und nach Punktion werden eine Ganganalyse und eine kognitive Testung empfohlen [20]). Als Zielparameter für die Ganganalyse werden die WR und die Spurbreite empfohlen [10, 15, 21]. Ergänzend zur Ganganalyse kann ein Kognitionstest, z. B. der Zahlen-Verbindungstest (Trail Making Test, TMT) [22], durchgeführt werden. Zielparameter bei diesem Test ist der Teil B (Zahlen und Buchstaben). Bei gesicherter NPH-Diagnose wird eine Liquor-Shunt-Operation mit Ventrikuloperitoneal- oder Lumbal-peritoneal-Shunts empfohlen [20].

Im konkreten Fall sollte bei einem 81-jährigen Patienten untersucht werden, ob sich der kleinschrittige, haftende, breitbasige Gang nach einer Lumbal-Punktion verbessert. Der Patient wurde nach häuslichem Sturz und subjektiv beschriebener progredienter Gangunsicherheit in die Klinik aufgenommen. Er berichtete über eine Dranginkontinenz seit 1–2 Jahren. Computertomographisch wurden Kriterien für einen NPH nachgewiesen, ohne Mikroangiopathie. Bei neuro-psychologischen Tests offenbarten sich mittelschwere Gedächtnisdefizite und Orientierungsstörungen.

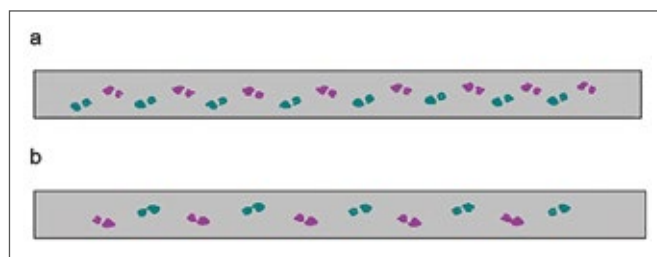


Abbildung 1: Gangbild der Erstuntersuchung (a) vor Punktion und 2 Tage später (b) nach Punktion eines Patienten mit Verdacht auf NPH

Tabelle 1: Zusammenfassung der Gangparameter und der kognitiven Testung eines Patienten mit Verdacht auf NPH vor und nach Punktion

Parameter		vor Punktion	nach Punktion
Tempo		habituell	habituell
Hilfsmittel		Rollator	Rollator
Geschwindigkeit	(m/s)	0,83	1,14
Schreitlänge	(cm)	88,6	132,7
Schrittfrequenz	(1/min)	112,9	104
Walk-Ratio	(cm*min)	0,39	0,64
Spurbreite	(cm)	8,6	8,4
TMT-A	(min:sek)	1:05	1:09
TMT-B	(min:sek)	3:55	2:45

NPH = Normaldruck-Hydrozephalus; TMT = Trail Making Test

Vor Punktion war das Gehtempo etwas verlangsamt und auffällig in Bezug auf den Leit-Parameter WR. Die Schrittfrequenz und die Spurbreite waren unauffällig (Abb. 1, Tab.1). Bei der Nachuntersuchung 2 Tage später nach Punktion war das normale Gehtempo deutlich schneller. Der Zielparameter WR war deutlich verbessert und im Normalbereich (0,64 cm*min versus 0,39 cm*min). Die Verbesserung der Schritt-Koordination zeigte sich in einer deutlich verlängerten Schreitlänge (132,7 cm versus 88,6 cm) bei etwas reduzierter Schrittfrequenz. Die Spurbreite war weiterhin unauffällig. Die Verbesserungen in der Ganganalyse gingen einher mit einer Verbesserung im Zahlen-Verbindungstest (TMT-B). Die Ergebnisse der Ganganalyse und des Kognitionstests im Detail sind in Tabelle 1 dargestellt. Insgesamt bestätigten die Ergebnisse der Ganganalyse und der kognitiven Testung den klinischen Verlauf und das subjektive Empfinden des Patienten nach der Punktion.

■ Ganganalyse bei Verdacht auf Parkinson-Krankheit

Typische motorische Symptome bei PD sind die Verlangsamung der Willkürmotorik (Bradykinese), Ruhe-Tremor, posturale Instabilität, Gangstörung und muskuläre Rigidity [23]. Das PD-Gangbild zeigt hochfrequent-kleinschrittiges Gehen mit Problemen bei der Ganginitiierung. Neben motorischen Problemen können auch kognitive Einschränkungen, Depression und Angstzustände mit PD einhergehen [24].

Bei Verdacht auf PD wird als diagnostische Maßnahme die einmalige Gabe einer höheren Dosis von Levodopa empfohlen (200 mg lösliches Levodopa unter einer antiemetischen Therapie mit Domperidon) [23, 24]. Als Zielparameter für die Ganganalyse eignet sich ebenfalls die WR [10, 14].

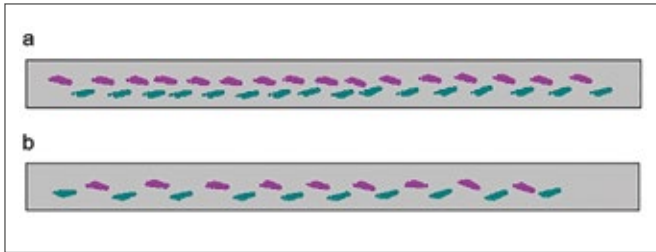


Abbildung 2: Gangbild der Erstuntersuchung (a) ohne Medikation und 2 Tage später (b) unter Medikation eines Patienten mit Verdacht auf PD

Tabelle 2: Zusammenfassung der Gangparameter eines Patienten mit Verdacht auf PD ohne und mit Medikation

Parameter		ohne Medikation	mit Medikation
Tempo		habituell	habituell
Hilfsmittel		Rollator	Rollator
Geschwindigkeit	(m/s)	0,41	0,62
Schreitlänge	(cm)	44,7	69,3
Schrittfrequenz	(1/min)	110,5	107,1
Walk-Ratio	(cm*min)	0,20	0,32
Spurbreite	(cm)	12,3	8,9

PD = Parkinson's Disease

Im konkreten Fall sollte bei einem 86-jährigen Patienten untersucht werden, ob sich PD-typische Auffälligkeiten im Gang nach Medikation mit Levodopa/Benserazid verbessern. Der Patient wurde mit Schmerzen nach rezidivierenden Stürzen mit Sinterungsfraktur (LWK-2) in die Klinik aufgenommen. Computertomographisch zeigte sich eine frontal betonte Atrophie der inneren und deutlicher noch der äußeren Liquorräume. Die Vorderhörner und Seitenventrikel waren beidseits leicht erweitert. Eine geringe zerebrale Mikroangiopathie wurde auch nachgewiesen. Der Gang war kleinschrittig verlangsamt mit erhöhter Wendeschrittzahl und deutlicher Oberkörperverneigung. Die Oberflächensensibilität an den Fußsohlen war reduziert. Der Patient zeigte einen Ruhetremor beidseitig, hatte aber bis dahin keine PD-Medikation eingenommen.

Bei der Eingangs-Ganganalyse ohne Medikation zeigte der Patient das für PD typische Gangbild mit sehr kurzen Schritten bei normaler Schrittfrequenz, was zu einer WR von 0,20 cm*min führte. Das Gehtempo war langsam und die Spurbreite etwas erhöht (Abbildung 2a, Tabelle 2). Bei der Folgeuntersuchung 2 Tage später unter Medikation war der Zielparame-ter WR deutlich verbessert, aber noch nicht im Normalbereich. Die Verbesserung der Schritt-Koordination zeigte sich in einer längeren Schreitlänge (69,3 cm versus 44,7 cm) bei etwa gleicher Schrittfrequenz. Das Gangbild insgesamt war verbessert, aber noch kleinschrittig (Abbildung 2b). Das habituelle Gehtempo war als Resultat der veränderten Gangparameter deutlich schneller und die Spurbreite etwas schmäler und im Normbereich. Insgesamt bestätigten die Ergebnisse der Ganganalyse den klinischen Verlauf und das subjektive Empfinden des Patienten unter der Levodopa-Medikation.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die instrumentierte Ganganalyse zur Unterstützung der Diagnostik bei

Verdacht auf NPH und PD genutzt werden kann. Zielführender Parameter ist dabei die WR. Der Vorteil einer instrumentierten Ganganalyse ist die quantifizierbare Beschreibung des Gangbildes in seiner räumlich-zeitlichen Koordination. Dadurch kann die Komplexität der Gangstörung besser erfasst werden als nur durch eine Messung der Gehgeschwindigkeit, die letztendlich die Summation der einzelnen Domänen des Gangbildes (Symmetrie, Gleichmäßigkeit, Koordination etc.) darstellt, aber auch in unseren Beispielen deutliche Verbesserungen unter Medikation bzw. nach Punktion zeigte. Mit der Fokussierung auf krankheitsspezifische Gangparameter können auch die therapiebedingten Veränderungen besser abgebildet werden, da diese sich eher auf spezifische Domänen des Gangbildes auswirken als auf die Gehgeschwindigkeit.

Bei der Beurteilung möglicher therapiebedingter Veränderungen muss die Variabilität des Allgemeinzustandes und die Tagesform beim Gangbild kritisch hinterfragt werden. Dazu sollte zumindest die Tageszeit der Folgeuntersuchung mit der Tageszeit der Erstuntersuchung harmonisieren. Ein Nachteil der instrumentierten Ganganalyse ist der nötige Aufwand (Personal, Zeit, Raum), der mit dem Nutzen abgewogen werden muss.

Da eine kleinere WR auch kennzeichnend für das Gangbild bei rheumatoider Arthritis ist [25], erscheint auch hier eine instrumentierte Ganganalyse zur Verlaufskontrolle sinnvoll. Die Vielseitigkeit zur Nutzung der WR als Zielparame-ter legt nahe, dass dieser Parameter im Wesentlichen ein „unsicheres und vorsichtiges Gangbild“ („cautious gait“) beschreibt [26]. Kurze Schritte (räumlich und zeitlich) verhindern dabei eine längere Einbein-Standphase mit größerer Instabilität. Eine Verbesserung der WR kann somit als Verbesserung der Gangsicherheit angesehen werden.

Möglicherweise ist die instrumentierte Ganganalyse auch hilfreich bei der Verlaufsdokumentation von Erkrankungen mit asymmetrischem Gangbild (Hinken), wie z. B. bei Schlaganfall mit Hemiparese [27], bei Hüftgelenkersatz [28] oder bei der Versorgung von Beinamputationen [29]. Zielführende Parameter zur Beschreibung der krankheitsbedingten Veränderung oder zur Beschreibung eines Therapiefortschritts im Sinne der Gangasymmetrie sind hier, neben der Gehgeschwindigkeit, z. B. die Schrittlängen-Differenz, die Einbein-Standzeit [10] oder die Schrittzeit-Differenz [30].

■ Relevanz für die Praxis

- Die instrumentierte Ganganalyse kann zur Unterstützung der Diagnostik bei Verdacht auf NPH und PD genutzt werden.
- Zielführender Parameter dabei ist die WR.
- Die instrumentierte Ganganalyse liefert eine quantifizierbare Beschreibung der einzelnen Domänen des Gangbildes (Symmetrie, Gleichmäßigkeit, Koordination etc.).

■ Ethik (Datenschutz)

Die hier gezeigten Daten wurden bei Routineuntersuchungen zur Diagnostik in der Klinik generiert. Somit entstand keine

zusätzliche Belastung für die Patienten. Eine retrospektive schriftliche Einwilligung der Patienten zur Veröffentlichung der Daten war nicht möglich. Da die personenbezogenen Daten nur in anonymisierter Form gezeigt werden, ist die Rechtmäßigkeit zur Veröffentlichung dieser Daten zu wissenschaftlichen Zwecken nach Artikel 9, Absatz (2), Buchstabe j) und Artikel 6, Absatz (2), Buchstabe f) EU-DSGVO gegeben, weil in der Abwägung gegenüber dem wissenschaftlichen Nutzen „nicht die Interessen oder Grundrechte und Grundfreiheiten der betroffenen Person, die den Schutz personenbezogener Daten erfordern, überwiegen“.

■ Interessenkonflikt

Alle Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dr. Ulrich Lindemann



Sportwissenschaftler (DSHS Köln) und seit 2004 wissenschaftlicher Angestellter der Klinik für Geriatrische Rehabilitation am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart. Er arbeitet in Forschungsprojekten zur Untersuchung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Aktivität älterer Menschen und ihrer Trainierbarkeit und Beeinflussung durch Umgebungsreize. Weiterhin unterstützt er die klinische Behandlung der Patienten mit Bewegungsanalysen.

Literatur:

- Aboutorabi A, Arazpour M, Bahramizadeh M, Hutchins SW, Fadayevatan R. The effect of aging on gait parameters in able-bodied older subjects: a literature review. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28: 393–405.
- Beauchet O, Allali G, Sekhon H, Verghese J, Guilaín S, Steinmetz JP, et al. Guidelines for Assessment of Gait and Reference Values for Spatiotemporal Gait Parameters in Older Adults: The Biomathics and Canadian Gait Consortiums Initiative. *Front Hum Neurosci* 2017; 11: 353.
- Dapp U, Vinyard D, Golgert S, Krumpoch S, Freiburger E. Reference values of gait characteristics in community-dwelling older persons with different physical functional levels. *BMC Geriatr* 2022; 22: 713.
- Hollman JH, McDade EM, Petersen RC. Normative spatiotemporal gait parameters in older adults. *Gait Posture* 2011; 34: 111–8.
- Verghese J, Holtzer R, Lipton RB, Wang C. Quantitative gait markers and incident fall risk in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 896–901.
- Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BWHJ, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people – results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1675–80.
- Schoon Y, Bongers K, Van Kempen J, Melis R, Olde Rikkert M. Gait speed as a test for monitoring frailty in community-dwelling older people has the highest diagnostic value compared to step length and chair rise time. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014; 50: 693–701.
- Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011; 305: 50–8.
- Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking speed: the functional vital sign. *J Aging Phys Act* 2015; 23: 314–22.
- Lindemann U. Spatiotemporal gait analysis of older persons in clinical practice and research: Which parameters are relevant? *Z Gerontol Geriatr* 2020; 53: 171–8.
- Egerton T, Danoudis M, Huxham F, Iansek R. Central gait control mechanisms and the stride length – cadence relationship. *Gait Posture* 2011; 34: 178–82.
- Zijlstra A, de Bruin ED, Bruins N, Zijlstra W. The step length-frequency relationship in physically active community-dwelling older women. *Eur J Appl Physiol* 2008; 104: 427–34.
- Bogen B, Moe-Nilssen R, Ranhoff AH, Aasund MK. The walk ratio: Investigation of invariance across walking conditions and gender in community-dwelling older people. *Gait Posture* 2012; 61: 479–82.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 1994; 117: 1169–81.
- Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57 (3 Suppl): S4–16.
- Danoudis M, Iansek R. Gait in Huntington's disease and the stride length-cadence relationship. *BMC Neurol* 2014; 14: 161.
- Rota V, Perucca L, Simone A, Tesio L. Walk ratio (step length/cadence) as a summary index of neuromotor control of gait: application to multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res* 2011; 34: 265–9.
- Menz HB, Latt MD, Tiedemann A, Mun San Kwan M, Lord SR. Reliability of the GAITrite walkway system for the quantification of temporal-spatial parameters of gait in young and older people. *Gait Posture* 2004; 20: 20–5.
- Horak F, King L, Mancini M. Role of body-worn movement monitor technology for balance and gait rehabilitation. *Phys Ther* 2015; 95: 461–70.
- Gavrilov GV, Gaydar BV, Svistov DV, Korovin AE, Samarcov IN, Churilov LP, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus (Hakim-Adams syndrome): clinical symptoms, diagnosis and treatment. *Psychiatr Danub* 2019; 31 (Suppl 5): 737–44.
- Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Diercks C, Palmié S, et al. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus – which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1678–86.
- Reitan RM. Trail Making Test: Manual for Administration and Scoring. Reitan Neuropsychology Laboratory, Tucson AZ, 1982.
- Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci Sch Ed* 2014; 6: 65–74.
- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2020; 323: 548–60.
- Eppeland SG, Myklebust G, Hødt-Billington C, Moe-Nilssen R. Gait patterns in subjects with rheumatoid arthritis cannot be explained by reduced speed alone. *Gait Posture* 2009; 29: 499–503.
- Herman T, Giladi N, Gurevich T, Hausdorff JM. Gait instability and fractal dynamics of older adults with a „cautious“ gait: why do certain older adults walk fearfully? *Gait Posture* 2005; 21: 178–85.
- Allen JL, Kautz SA, Neptune RR. Step length asymmetry is representative of compensatory mechanisms used in post-stroke hemiparetic walking. *Gait Posture* 2011; 33: 538–43.
- Galea MP, Levinger P, Lythgo N, Cimoli C, Weller R, Tully E, et al. A targeted home- and center-based exercise program for people after total hip replacement: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 1442–7.
- Hak L, van Dieën JH, van der Wurff P, Houdijk H. Stepping asymmetry among individuals with unilateral transtibial limb loss might be functional in terms of gait stability. *Phys Ther* 2014; 94: 1480–8.
- Stenum J, Choi JT. Step time asymmetry but not step length asymmetry is adapted to optimize energy cost of split-belt treadmill walking. *J Physiol* 2020; 598: 4063–78.

State of the art: Schädel-Hirn-Trauma

O. Petr, P. Geiger

Kurzfassung: Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist charakterisiert durch Läsionen, die infolge externer mechanischer Krafteinwirkung auf den Schädel entstehen und sowohl knöcherne Strukturen als auch zerebrales Gewebe involvieren. Das SHT wird in leichte, moderate und schwere Formen unterteilt. Die Differenzierung basiert primär auf der Glasgow Coma Scale (GCS), einem Instrument zur Evaluierung des Bewusstseinsgrades und neurologischer Defizite.

Aus epidemiologischer Perspektive manifestiert sich das SHT in Europa mit einer Inzidenz von etwa 300 pro 100.000 Individuen. In industrialisierten Nationen wurde eine steigende Prävalenz von SHT infolge von Stürzen aus geringer Höhe, insbesondere bei der älteren Bevölkerungsgruppe, beobachtet. Dies korreliert mit der demografischen Alterung in diesen Regionen. Ein SHT kann zu diversen zerebralen Läsionen führen. Primäre Schädigungen, etwa intrazerebrale Blutungen, entstehen unmittelbar durch das Trauma. Sekundäre Schäden, hervorgerufen durch Phänomene wie zerebrale Ödeme, resultieren aus der physiologischen Antwort des Organismus auf die initiale Verletzung.

Die etablierte Diagnostik eines SHT basiert überwiegend auf radiologischen Bildgebungsverfahren, wobei die Computertomographie (CT) bevorzugt eingesetzt wird. Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann in der initialen, posttraumatischen Phase zu zeitaufwendig sein. Zur progressiven Überwachung des Verletzungsgrades kann eine wiederholte CT-Untersuchung indiziert sein.

Mehrere Formen intrakranieller Hämatoome können als Konsequenz eines SHT auftreten, darunter Epiduralhämatoome, Subduralhämatoome und traumatische Subarachnoidalblutungen, mit jeweils spe-

zifischen Ätiologien, klinischen Manifestationen und therapeutischen Ansätzen. Bei Patienten, die einen erhöhten intrakraniellen Druck nach einem SHT aufweisen, können ein Neuromonitoring und eine adäquate Intervention erforderlich sein. Methoden zur Kontrolle des intrakraniellen Drucks beinhalten die operative Anwendung einer Hirndrucksonde oder einer externen Ventrikeldrainage. Persistierender erhöhter Hirndruck kann eine chirurgische Intervention, wie die dekompressive Hemikraniotomie, erfordern. Ein SHT erhöht potenziell das Risiko für posttraumatische Epilepsie. Diverse Pharmaka können zur Anfallsprophylaxe angewandt werden, wobei deren Effektivität in verschiedenen klinischen Studien variabel beurteilt wurde.

Abschließend stellt das SHT eine gravierende Erkrankung dar, die eine akribische Diagnostik und Therapie erfordert. Es kann zu einer Bandbreite von Komplikationen führen, wobei sich einige unmittelbar posttraumatisch und andere sekundär manifestieren. Eine rigorose Überwachung und gegebenenfalls Intervention bei SHT-Patienten sind von essentieller Bedeutung.

Schlüsselwörter: Schädel-Hirn-Trauma (SHT), dekompressive Hemikraniotomie, Glasgow Coma Scale (GCS), Hirndrucküberwachung, Trauma

Abstract: Traumatic Brain Injury – state of the art. Traumatic Brain Injury (TBI) refers to a range of injury patterns resulting from external force to the skull, potentially causing damage to the bony skull, soft and brain tissue. Such injuries often involve shear and rotational forces leading to brain tissue

deformation and cerebrospinal fluid displacement. These forces can result in brain hemorrhage, shear injuries, and impact the bony skull and the underlying central nervous system (CNS) tissue. TBI can impact the facial skull, the skull encasing the brain, and skull base fractures and can be open or closed. Currently, TBI severity is classified into mild, moderate, and severe based on the Glasgow Coma Scale (GCS) applied during initial assessment. Although some research teams incorporate additional parameters, the initial GCS remains the most crucial prognostic factor. Epidemiologically, the incidence of TBI in Europe is approximately 300 cases per 100,000 inhabitants, with mild TBI being predominant. Recent data from Germany indicates a shift in TBI demographics due to an aging population and falls from low heights surpassing high-velocity traumas as the primary cause. Notably, non-helmeted cyclists have become the largest group in traffic accidents with TBI.

In terms of diagnostics, initial imaging via CT scan is the gold standard upon patient arrival at trauma centers. Depending on the injury type, various intracranial hemorrhages, such as epidural hematoma, acute subdural hematoma, traumatic subarachnoid hemorrhage, and intraparenchymal hemorrhages, can be observed.

In conclusion, TBI is a complex injury with varying degrees of severity and outcomes. Early diagnosis and appropriate management are crucial for improving patient prognosis. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2023; 24 (4): 113–20.**

Keywords: Traumatic brain injury (TBI), decompressive hemicraniectomy, Glasgow Coma Scale (GCS), brain pressure monitoring, trauma

■ Einleitung

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist ein Oberbegriff für verschiedene Verletzungsmuster, die durch äußere Gewalteinwirkung auf den Schädel entstehen und Schäden an Schädelknochen, Weichteil- und Gehirngewebe verursachen können. Typischerweise treten Scher- und Rotationskräfte auf, die zu einer Deformation des Hirngewebes und einer Verdrängung von Liquor führen. Diese Kräfte können Blutungen und Scherverletzungen im Gehirn verursachen sowie den knöchernen Schädelmantel und das darunterliegende Zentralnervensystem (ZNS) beeinträchtigen. Das SHT kann in drei Bruchregionen unterteilt werden: Gesichtsschädel, Schädelkalotte und Schädelbasis. Die Verletzung kann entweder offen oder geschlossen sein.

Aktuell wird das SHT in milde, moderate und schwere Fälle eingeteilt. Die Einteilung erfolgt anhand der Glasgow Coma Scale (GCS), die bei der Initialbeurteilung durch den Notarzt oder spätestens bei Einlieferung in das Traumazentrum angewendet wird. Die GCS bewertet die Vigilanz sowie verbale und motorische Ausfallserscheinungen bei der klinischen Untersuchung. Obwohl einige Forschungsteams zusätzliche Parameter in die Einteilung aufnehmen, bleibt der anfängliche GCS der wichtigste prognostische Faktor.

■ Epidemiologie

Die Inzidenz von Schädel-Hirn-Traumata (SHT) in Europa beträgt laut aktuellen Informationen knapp 300 Fälle pro 100.000 Einwohner, wobei leichte SHT mit deutlicher Mehrheit überwiegen [1–4]. In Erste-Welt-Ländern hat sich in den letzten Jahren eine epidemiologische Veränderung bei SHTs ergeben, da die Bevölkerung altert und Stürze aus geringer Höhe Hochrasanztraumata als Hauptursache überholen. Deutsche Kollegen (Schwenkreis et al. [1]) veröffentlichten im Jahr 2021 eine multizentrische Studie, an der 7 deutsche Traumazentren als

Eingelangt am: 04.10.2023, angenommen am: 16.10.2023

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Ondra Petr, MD, PhD, DBA, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-Mail: ondra.petr@i-med.ac.at

Partner beteiligt waren. Von den Verunfallten war ein Viertel 75 Jahre oder älter. In dieser Population gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Männer wiesen 3 Häufigkeitsgipfel im Alter von 20, 55 und späten 75–80 Jahren auf, während Frauen nur im Alter von 75–80 Jahren einen Häufigkeitsgipfel zeigten. Dieses Ergebnis könnte auf das Risikoverhalten bei männlichen Patienten oder aber auf die höhere Lebenserwartung bei Frauen zurückgeführt werden [1]. Diese Daten bestätigen die bereits veröffentlichten Ergebnisse der deutschen Kollegen Maegele et al. in der Kohorte von 2013–2017 [5].

Die große Mehrheit der SHTs sind leichte SHTs mit einem Glasgow Coma Scale (GCS) von 15–13, die am Unfallort 58,6 % und im Traumazentrum selbst 81,7 % ausmachen. Am Unfallort überwiegen zunächst schwere SHTs mit einem GCS von 8–3 mit 5,3 % und in der Klinik mit 2,1 %. Das mittelschwere SHT mit einem GCS von 12–9 bildet das Schlusslicht mit 5 % am Unfallort und 3,1 % im Schwerpunkt Krankenhaus.

Interessanterweise kann eine Umschichtung der Verkehrsunfälle beobachtet werden. In der aktuellen Kohorte sind nicht-behelmschte Fahrradfahrer bei Verkehrsunfällen mit SHT der größte Anteil. Dieses Ergebnis wurde auch in niederländischen Studien beobachtet, in denen der Anteil bei 54 % lag [6].

■ Primärer und sekundärer Hirnschaden

Durch äußere Krafteinwirkung kommt es neben der direkten Krafteinwirkung zur Deformation von Weichteilgewebe durch Scher- und Rotationskräfte, was zu einem primären Hirnschaden führt. Bei Eintreffen im Traumazentrum wird das Ausmaß des Schadens durch bildgebende und klinische Untersuchungen ermittelt. Sollte ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein, so hat dieser das Ziel, die akuten Schäden durch den primären Faktor einzudämmen und die Entwicklung von sekundären Hirnschäden zu verhindern oder zu reduzieren.

Die primäre Hirnschädigung kann verschiedene Formen annehmen, einschließlich intraparenchymaler Blutungen, Epiduralhämatome, Subduralhämatome, traumatische Subarachnoidalblutungen (tSAB), Kontusionsblutungen und diffus-axonaler Hirnschaden (DAI).

Sekundäre Hirnschädigungen treten als direkte Folge der primären Schäden auf, oft durch Bildung von Ödemen um ICH (intrakranielle Hämorrhagie) und Kontusionen mit Schädigung der Neuronen durch zytotoxisches Ödem. Zusätzlich kann sich ein akuter sekundärer Hydrozephalus durch intraventrikuläres Blut oder mechanische Abflussbehinderungen im Liquorzirkulationssystem entwickeln.

Pathophysiologie

Die Akutphase eines sekundären Hirnschadens geht mit zytotoxischem Ödem, inflammatorischen Zytokinen und Zellmembranzerstörung einher, was zur Entstehung ischämischer Areale führt. In diesem Akutgeschehen treffen viele heute bekannte, physiologische Regulationen und Konzepte im Mikrokosmos des Gehirns nicht mehr zu. Ein intaktes Gehirn verfügt über eine Autoregulation, welche den Blutfluss und die Perfusion unabhängig vom Blutdruck reguliert, um vor

allzu hohen Schwankungen zu schützen. Bei geschädigtem Gehirngewebe und Zellumgebung kann die Autoregulation jedoch versagen. Ein gesundes Gehirn kann eine Perfusions-einschränkung bis zu 20 ml/100 g/min. verkraften. Wenn die Perfusion unter diese Grenze fällt, können die Ionenpumpen die notwendigen Gradienten für Kalium, Natrium und Kalzium nicht mehr aufrechterhalten. Dauert dieser Zustand zu lange an, so können irreversible Schäden wie Verlust der Zellmembranstabilität, anaerober Metabolismus und letztendlich Karryorhexis entstehen. Die Schwelle dafür beträgt im Durchschnitt 30 Minuten.

Die tiefen Schichten des Hippokampus, die granulären Zellen des Cerebellums und kortikale Neurone sind besonders empfindlich gegenüber Hypoperfusion. Sinkt der Blutfluss auf 10 ml/100 g/min. für mehr als eine Stunde, treten Infarkt-areale auf [7]. Bei bereits geschädigten Hirnstrukturen sind diese Schwellen noch geringer. Studien zeigen, dass eine einzige Blutdruckabfallepisode von unter 90 mmHg systolisch das Mortalitätsrisiko um über 150 % erhöht [8].

In der Spätphase eines primären Hirnschadens werden viele verschiedene Kaskaden in Gang gesetzt. Astrozyten, die Stützzellen des Gehirns, reagieren mit der sogenannten „Astrogliose“, einer Reihe von Veränderungen des Zelltyps mit erhöhter Expression von intermediären Filamenten, GFAP („glial fibrillary acidic protein“), Vimentin sowie Sekretion von entzündungsfördernden Faktoren. In Mausmodellen konnte die Astrogliose bis zu 60 Tage nach dem initialen Trauma nachgewiesen werden, was einen ausgedehnten Schadens- und Heilungsprozess bescheinigt [9]. Ein wichtiger Vorgang bei Schaden am Zentralnervensystem (ZNS) ist der exzitatorische Schaden durch hohe Konzentrationen des Neurotransmitters Glutamat, der in das Zellinnere gelangt. Eine Hypothese besagt, dass Astrozyten bei dieser Art von Schaden eine bremsende Funktion haben [10, 11].

Der Körper reagiert auf geschädigtes Hirngewebe mit Bildung von Narbengewebe, welches aus Mikroglia, Endothelzellen und Fibroblasten besteht. Dieses Narbengewebe bildet eine physikalische Barriere um den geschädigten Bereich herum, um Leckagen von schädigenden Mediatoren zu verhindern. Dieser Prozess hat den Nachteil, dass er sich negativ auf die Regeneration von Nervengewebe auswirkt [12].

■ Bildgebende Diagnostik

Im Rahmen der initialen Diagnostik von traumatischen Verletzungen sollte bei Ankunft des Patienten im Traumazentrum ein natives CT von Schädel und Körperstamm als Goldstandard durchgeführt werden. Dies ermöglicht die unmittelbare Darstellung akuter Traumata wie lebensbedrohlicher intrakranieller Blutungen, Organverletzungen und Brüche der langen Skelettknochen. Bei Vorliegen einer wegweisenden Blutverteilung mit vorwiegend traumatischer subarachnoidaler Blutung und wenig intraparenchymalen Verletzungen sowie unklarem Unfallhergang sollte eine CT-Angiographie zur Untersuchung vaskulärer Malformationen durchgeführt werden. Diese können durch Blutungen Vigilanzminderungen verursachen und somit das Unfallgeschehen beeinflussen. Zudem können traumatische Gefäßdissektionen erkannt werden.

Das MRT hat aufgrund seiner langen Durchführungszeit und Vorlaufzeit nur geringe klinische Relevanz in der Akutsituation. Es wird jedoch oft in den Tagen nach dem Unfall zur Abschätzung des Verletzungsausmaßes mittels Perfusions- und Diffusionsgewichtungen eingesetzt. In den letzten Jahren gewinnt das MRT als zusätzliche bildgebende Diagnostik immer mehr an klinisch-diagnostischer und prognostischer Relevanz innerhalb der ersten zwei Wochen nach dem Trauma.

Bei Nachweis intrakranieller Verletzungen und wenn der Patient wach und adäquat beurteilbar ist, empfiehlt sich eine Kontrollbildgebung mittels Schädel-CT ca. 6 Stunden nach der ersten Bildgebung. Dies ermöglicht eine Abschätzung der Dynamik und gegebenenfalls daraus folgenden Handlungsbedarf. Bei einer klinischen Verschlechterung um mehr als 2 Punkte im Glasgow Coma Scale (GCS) ab Eintreffen ist eine frühzeitige Kontrollbildgebung indiziert [13]. Die kanadischen Kollegen um Stiell et al. haben für milde Schädel-Hirn-Traumata die „Canadian CT Head Rule“ entwickelt, um zu beurteilen, ob ein Schädel-CT im Rahmen eines leichten Schädel-Hirn-Traumas erforderlich ist. Eine Indikation für ein Schädel-CT besteht demnach, wenn der GCS nach 2 Stunden nach dem Unfallzeitpunkt unter 15 bleibt, ein offener oder eingesunkener Schädelbruch besteht, Schädelbasisfrakturen mit entsprechenden Anzeichen vorliegen, der Patient mehr als einmal erbricht und älter als 65 Jahre ist. Eine relative Bildgebungsindikation besteht bei Amnesie für mehr als 30 Minuten und bei riskantem Unfallhergang (Ejektions- und Aufprallverletzungen) bei Hochrasanztraumen [14].

Des Weiteren konnte eine Verschiebung bei der bildgebenden Diagnostik beobachtet werden: CT-Scans werden signifikant häufiger angewendet (in 71 % der Fälle) und auch deutlich schneller (in 80 % innerhalb von 30 Minuten ab Eintreffen). Damit hat das CT das konventionelle Röntgen klar abgelöst, welches nur noch in 4,8 % der Traumafälle zum Einsatz kommt [15].

■ Verschiedene Arten von traumatischen intrakraniellen Blutungen

Epiduralhämatom

Epiduralhämatome (EDH) sind eine Folge von Blutungen zwischen dem Knochen und dem äußeren Blatt der harten Hirnhaut und werden häufig bei jungen erwachsenen Männern zwischen 20 und 30 Jahren diagnostiziert. Die hämorrhagischen Komplikationen resultieren aus Knochenfrakturen, die sich über A. oder V. meningea media oder dem venösen Sinus befinden und lebensbedrohlich sein können. Ein zeitweiliges Aufklaren des Bewusstseinszustands, das sogenannte luzide Intervall, tritt nur in ca. 25 % aller Fälle auf [16].

Die häufigste Ursache von EDH sind Verkehrsunfälle und Stürze aus großer Höhe, die zu klinischen Symptomen führen, die denen der Herniation ähneln, wie Pupillenveränderungen, verminderte Vigilanz, Hemiparese, wiederholtes Erbrechen, Koma und schließlich respiratorische Insuffizienz. Ein irreführendes klinisches Zeichen ist das Kernohan-Phänomen, bei dem Druck auf den kontralateralen Crus cerebri zur ipsilateralen Hemiparese und kontralateralen Mydriasis führt [17, 18]. Die initiale Glasgow Coma Scale (GCS) ist der wichtigste

Tabelle 1: Indikationen zur operativen Versorgung bei EDH

- Lokal raumforderndes Blutungsvolumen > 30 ml
- Hämatomtiefe > 15 mm
- Mittellinienverlagerung > 5 mm
- Zunehmende Anzeichen einer Herniation ohne erfüllte Kriterien

prognostische Faktor, wobei eine weitere Unterteilung des schweren SHT erfolgt: GCS 8–6 hat eine Mortalität von 9 %, GCS 5–3 sogar von 36 %.

Besondere Aufmerksamkeit sollte dem kindlichen EDH gewidmet werden. Hier ist eine engmaschige Überwachung des Hämoglobinwertes und des Hämatokrits bei der Ankunft sowie in kurzen Zeitabständen während des Krankenhausaufenthalts erforderlich. Ein Abfall von mehr als 10 % sollte unmittelbar zu einer bildgebenden Kontrolle führen [19].

Indikationen zur operativen Versorgung bestehen bei einem lokal raumfordernden Blutungsvolumen von mehr als 30 ml, einer Hämatomtiefe von mehr als 15 mm oder einer Mittellinienverlagerung von mehr als 5 mm, auch ohne Symptome (Tabelle 1). Bei nicht erfüllten Kriterien, jedoch zunehmenden Anzeichen einer Herniation, sollte eine operative Therapie in Betracht gezogen werden.

Akutes Subduralhämatom

Die akuten Subduralhämatome (aSDH) stellen die häufigste Form von traumatisch bedingten Blutungen dar und gehen aufgrund des oft einhergehenden Hirngewebschadens mit einer schlechten Prognose einher. Etwa 1/3 aller Traumapatienten weisen ein SDH auf, wobei Verkehrsunfälle bei jungen und Stürze bei älteren Patienten die häufigsten Ursachen darstellen [20, 21]. Trotz operativer Ausräumung des Hämatoms ist die Prognoseverbesserung oft nicht ausreichend, da der Parenchymschaden meist fortbesteht. Unabhängig vom GCS bei Einlieferung in die Notaufnahme ist die Mortalität bei dieser Blutungsart zwischen 40 und 60 %, sogar bis zu 68 % bei vorangegangener Bewusstlosigkeit. Hämatomdicke, Mittellinienverlagerung und initialer GCS sind unabhängige Prädiktoren für eine schlechte klinische Erholung. Die frühe Entleerung beider Blutungsarten korreliert mit einem besseren klinischen Ergebnis, insbesondere wenn die Versorgung innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach dem Trauma erfolgt [22, 23].

Allgemeine Indikationskriterien für eine operative Behandlung sind eine Hämatomdicke von mehr als 1 cm, eine Mittellinienverlagerung von mehr als 5 mm oder ein initialer GCS von 9 oder weniger, der sich während des klinischen Aufenthaltes um mindestens 2 Punkte verschlechtert (Tabelle 2, Abbildung 1). Patienten mit einem GCS von 9 oder weniger ohne OP-Indikation sollten eine Hirndrucksonde zur adäquaten Überwachung erhalten [24].

Traumatische Subarachnoidalblutung

Subarachnoidalblutungen (SAB) sind häufig zwischen der Arachnoidea und Pia mater des Gehirns lokalisiert und werden bei bis zu 50 % der verunfallten Patienten beobachtet [25]. Obwohl traumatische SABs die häufigste Form darstellen, sollte eine aneurysmatische Ursache nicht ausgeschlossen werden. Die Blutungsursache bleibt oft unklar, weshalb bei jungen



Abbildung 1: Akutes Subduralhämatom (aSDH) bei einer Patientin nach behelmtm Fahrradsturz. Hämatomdicke von fast doppelter Breite der Schädelkalotte und mehr als 1 cm Mittellinienshift.

Tabelle 2: Kriterien für die operative Behandlung bei SDH

Hämatomdicke > 1 cm
Mittellinienverlagerung > 5 mm
Initialer GCS von 9 oder weniger, der sich während des klinischen Aufenthaltes um mindestens 2 Punkte verschlechtert

Empfehlungen für Patienten ohne OP-Indikation

Hirndrucksonde zur adäquaten Überwachung

Patienten unter 60 Jahren eine Gefäßdarstellung (CTA oder Angiographie) durchgeführt werden sollte. Das Vorhandensein einer traumatischen SAB erhöht das Mortalitätsrisiko des Patienten um das Doppelte [26].

Subarachnoidalblutungen im Allgemeinen können einen Vasospasmus, eine reaktive Verengung der Gehirngefäße, hervorrufen. Ein posttraumatischer Vasospasmus (PTV) kann zu

Tabelle 3: Ergebnisse der STICH-II-Studie (mod. nach [31])

Patientengruppe	Überlebensvorteil	Faktoren, die den Überlebensvorteil beeinflussen
Bei Bewusstsein, lobäres Hämatom	Am größten, wenn die Prognose nicht gut ist (GCS zwischen 9 und 12) und wenn die Randomisierung innerhalb von 21 h erfolgt ist.	Wenn Zeit zu Gunsten der Observation verstreicht. OP bei Patienten, die sich später trotzdem verschlechtern.
Patienten mit guter Prognose (GCS 13 bis 15)	Kein Vorteil der frühen dekompressiven Entlastungskraniotomie	

Ischämien im Gehirn mit neurologischen Ausfällen und klinischer Verschlechterung führen. Prädiktive Faktoren für das Auftreten des PTV sind traumatische SABs, intraventrikuläre Blutungen, schwere Schädel-Hirn-Traumata nach GCS-Klassifikation und ein Alter unter 30 Jahren [27].

In der neurochirurgischen Intensivmedizin gibt es nur wenige Mittel zur Vorbeugung eines PTVs. Das wichtigste Medikament ist Nimodipin, ein Kalziumkanalblocker, der die konstriktive Wirkung von Dihydropyridinkanälen an den Gefäßwänden hemmt. Obwohl Nimodipin eine pharmakologische Grundlage hat, ist seine Wirksamkeit umstritten. Studien mit mittelgroßen Kohorten berichten über positive Effekte bei der Vorbeugung von PTV, während andere Studien den vorbeugenden Effekt von Nimodipin vollständig verneinen [28, 29].

Intraparenchymale Blutungen und Kontusionsblutungen

Intraparenchymale Blutungen (ICH) manifestieren sich als Hämatome innerhalb des Gehirngewebes und resultieren häufig aus arteriellen oder venösen Gefäßläsionen und venösen Stauungsblutungen, die ihrerseits zu einer Zunahme des intrakraniellen Drucks und dem Entstehen von Hirnödemen führen. Der Zusammenhang zwischen schlechter Ernährung und einem erhöhten Risiko für Nachblutungen bei ICH wird durch den Einfluss auf den Gefäßzustand vermittelt.

Kontusionsblutungen treten als Folge von Scher- und Rotationskräften auf das Gehirn auf und folgen dem typischen Verletzungsmuster einer „Coup-contre-Coup“-Blutverteilung, mit Kontusionsblutungen am Ort der Krafteinwirkung und der diagonal gegenüberliegenden Seite.

Das Nachblutungsrisiko intrakranieller traumatischer Blutungen wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Es konnte eine signifikante Risikoerhöhung bei großen Spannen zwischen maximalen und minimalen systolischen Blutdruckwerten und bei hohen Varianzen des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit Notwendigkeit einer externen Ventrikeldrainage (EDV) beobachtet werden [30]. Bei großen Blutungen und der damit einhergehenden malignen Hirndruckerhöhung kann eine dekompressive Kraniotomie in Betracht gezogen werden.

Die STICH II-Studie [31] evaluierte die Wirksamkeit der frühzeitigen Operation im Vergleich zur anfänglich konservativen Behandlung bei Patienten mit oberflächlicher intrazerebraler Blutung. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsmethoden gibt. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass die Rekrutierung und statistische Power Herausforderungen darstellten und Kreuzungen von der konservativen Behandlung zur Operation einige Patienten gerettet haben könnten.

Die Abwesenheit signifikanter Unterschiede könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Operation nicht für alle Patienten von Vorteil ist und dass Patienten mit einer schlechten Prognose von der frühzeitigen Operation am meisten profitierten. Die Patientenmischung war ein weiterer wichtiger Faktor, da Patienten mit einer guten Prognose keinen signifikanten Nutzen hatten (Tabelle 3).

Die Mehrheit der operierten Patienten wurde einer Kraniotomie unterzogen, aber alternative operative Verfahren wie dekompressive Kraniotomie und minimal-invasive Verfahren werden in laufenden Studien getestet. Zukünftige Studien könnten sich darauf konzentrieren, Patienten zu identifizieren, die am meisten von einer frühzeitigen Operation profitieren, und alternative operative Verfahren weiter zu testen.

Zusammenfassend kann die STICH II-Studie als wichtiger Beitrag zur Behandlung von Patienten mit oberflächlicher intrazerebraler Blutung angesehen werden. Es gibt jedoch Bedarf für weitere Forschung, um die optimale Behandlungsmethode für diese Patienten zu identifizieren [31].

■ Leitlinien für intrakranielles Neuromonitoring und Therapie von hohem Hirndruck

Wenn bei der Einlieferung von Patienten in ein Traumazentrum aufgrund einer gestörten Vigilanz oder Intubation keine neurologische Beurteilung möglich ist, bedarf es einer Möglichkeit zur Überwachung des intrakraniellen Druckes (ICP). Die Verwendung von intrakraniellen Drucksonden (ICP-Sonden) hat sich als äußerst nützlich erwiesen, um die Mortalität innerhalb der ersten 2 Wochen nach einem Unfall zu reduzieren. Diese Sonden ermöglichen es den Behandelnden, auf erhöhten ICP zu reagieren und geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Ebenfalls profitieren die Patienten neben der ICP-Sonde von einer PbtO₂-Sonde, die den Sauerstoffpartialdruck im geschädigten Hirngewebe misst. Die Messung erfolgt in mmHg, mit einem kritischen Schwellenwert von 10 mmHg oder weniger für mehr als 15 Minuten – hierunter erhöht sich das Risiko für einen sekundären Hirnschaden drastisch [32].

Nur eine geringe Anzahl von Patienten (weniger als 3 %) mit einem initialen GCS von 15 oder 14 verschlechtert sich zu einem komatösen Zustand. Entsprechend den internationalen Leitlinien der Gesellschaft für Schädel-Hirn-Trauma sollten bei Patienten mit schwerem SHT (GCS 8–3) und pathologischem intrakranialen CT-Befund ICP-Sonden eingebracht werden. Bei Patienten mit schwerem SHT, aber normalem CT-Befund, sollten ICP-Sonden eingebracht werden, wenn zwei

Tabelle 4: Indikationen für eine ICP-Sonde bei Schädel-Hirn-Trauma (GCS – Glasgow Coma Scale)

- GCS zwischen 8 und 3 mit pathologischem CT-Befund
- GCS zwischen 8 und 3 mit normalem CT-Befund und mind. 2 Kriterien:
 - Alter über 40 Jahre
 - Einseitige oder beidseitige Strecksynergismen
 - Systolische Blutdruckepisoden unter 90 mmHg

der folgenden Kriterien erfüllt sind: Alter über 40 Jahre, einseitige oder beidseitige Strecksynergismen und/oder systolische Blutdruckepisoden unter 90 mmHg (Tabelle 4, Abbildung 2).

Der intrakranielle Druck kann auf zwei Arten gemessen werden: mit einer reinen Hirndrucksonde oder einer externen Ventrikeldrainage (EVD). Letztere ermöglicht nicht nur die Messung des Drucks, sondern auch die gleichzeitige Therapie durch Abfluss von Liquor. Infektionsraten sind bei beiden Arten gering, wobei die Verwendung der reinen Drucksonde noch geringere Komplikationsraten aufweist. Wenn eine EVD eingesetzt wird, sollte die Überdruckdrainage offen bleiben und nicht zu bestimmten Zeiten geöffnet oder geschlossen werden [33].

Die Behandlung eines erhöhten ICP umfasst die Verabreichung von hyperosmolaren Substanzen. Aktuelle Studien zeigen, dass hypertone Kochsalzlösung (HS) im Vergleich zu Mannitol einen positiveren Effekt hat. HS kann ICP-Erhöhungen signifikant besser behandeln und auch die Häufigkeit von ICP-Erhöhungen über einen bestimmten Zeitraum reduzieren. Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) ergibt sich aus der Differenz zwischen intrakraniell Druck und mittlerem arteriellem Druck (MAP) und sollte über 60 mmHg liegen. Bei anhaltend hohem ICP über 22 mmHg mit konsekutiver Verringerung des CPP über einen Zeitraum von mehr als 15 Minuten kann es zu einer Schädigung der Neuronen kommen. HS hat sich als signifikant effektiver erwiesen als Mannitol, um diese Kaskaden zu unterbinden, ohne gleichzeitig das intravasale Volumen zu verringern [33, 34]. Die Verabreichung von hyperosmolaren Medikamenten hat jedoch keinen signifikanten direkten Einfluss auf die klinische Erholung und Mortalität [35].

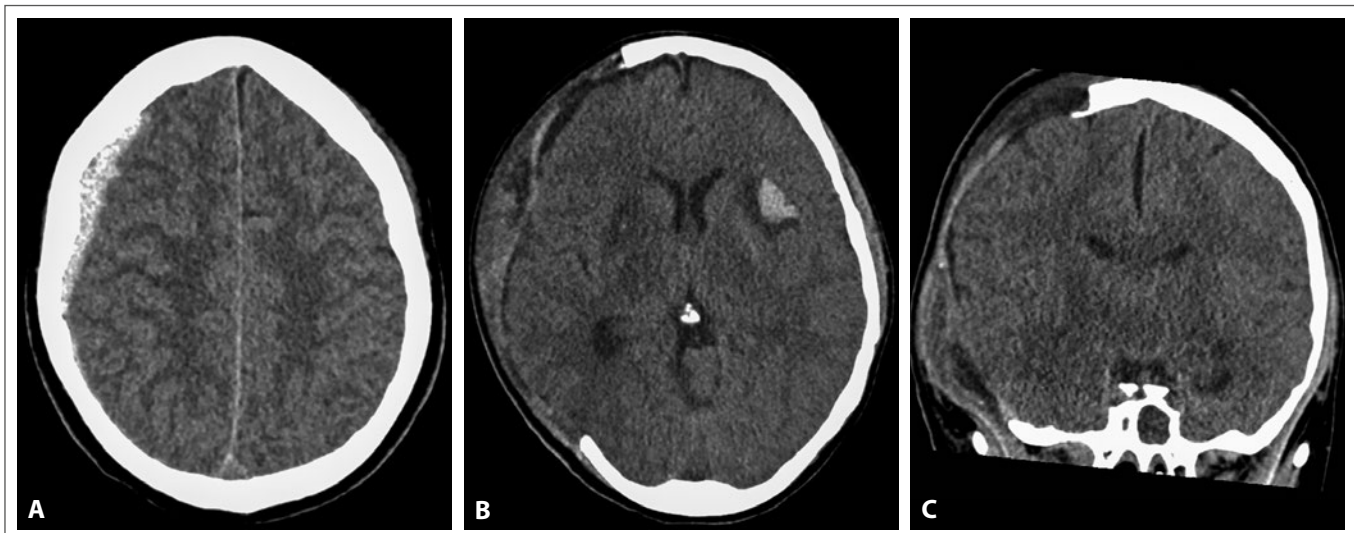


Abbildung 2: aSDH nach Skiunfall mit diffuser Hirnschwellung (A); Zustand nach Entlastungskraniotomie (B) zur Entlastung des überhöhten Hirndrucks durch Hirnschwellung. Die Temporobasis muss ausreichend entlastet sein, damit keine Herniation stattfinden kann (C).

Tabelle 5: Verfahren bei erhöhtem intrakraniell Druck

Verfahren	Indikation	Wirkung
First-Line-Verfahren		
30-Grad-Oberkörperhochlagerung		Verringerung des ICP
Normotension		Erhaltung des CPP
CPP > 60 mmHg		Erhaltung der zerebralen Perfusion
Behandlung möglicher epileptogener Ursachen		Verhinderung epileptischer Aktivität
Schmerz- und Laxanzientherapie		Vermeidung zusätzlicher Stimuli
Second-Line-Verfahren		
Hyperosmolare Therapie	nach Versagen der First-Line-Therapie	Verringerung des ICP
Vasopressoren	Hypotension bei normalem ICP	Erhöhung des MAP
Hyperventilation		Verringerung PaCO ₂ , Verringerung ICP
Vertiefte Sedierung		Verminderung der Hirnstoffwechselrate
Neuromuskuläre Blockade		Verminderung des ICP durch Stauung
Third-Line-Verfahren		
Pentobarbital- oder Thiopental-Komainsuktion	nach Versagen der Second-Line-Therapie	Senkung des Hirnstoffwechselumsatzes
Sekundäre dekompressive Hemikraniektomie		Entlastung des Hirndrucks
Therapeutische Hypothermie		Reduktion des Hirnstoffwechselumsatzes

■ Definitive Therapie von zu hohem Hirndruck

Die therapeutischen Ansätze zur Senkung des erhöhten intrakraniellen Drucks müssen einer strikten Eskalationsstrategie folgen, die sich an einem stufenförmigen Modell von nicht-invasiven bis hin zu operativen Methoden orientiert (Tabelle 5). Der Einsatz von First-Line-Verfahren, darunter eine 30-Grad-Oberkörperhochlagerung, Normotension, CPP > 60 mmHg, die Behandlung möglicher epileptogener Ursachen, Schmerz- und Laxanzientherapie, ist indiziert. Second-Line-Methoden, einschließlich Hyperosmolalität, Vasopressoren, Hyperventilation, vertiefte Sedierung und neuromuskuläre Blockade, sollten nach dem Versagen der First-Line-Therapie erwogen werden. Third-Line-Verfahren wie Pentobarbital- oder Thiopental-Komaerzeugung, sekundäre dekompressive Hemikraniektomie und therapeutische Hypothermie sind indiziert, wenn die vorherigen Verfahren erfolglos waren [35].

Bei anhaltender pathologischer Erhöhung des intrakraniellen Drucks trotz angemessener konservativer Therapie und Nachweis eines Verschlechterungstrends im Kontroll-CT, einschließlich Hirnschwellung und Mittellinienverlagerung, sollte eine dekompressive Hemikraniektomie erwogen werden. Die Leitlinien der Gesellschaft für Schädel-Hirn-Trauma legen nahe, dass die Knochenentfernung mindestens 15 × 12 cm groß sein sollte, um das Gehirn vor weiterer Schwellung zu schützen. Das vorrangige Ziel der dekompressiven Hemikraniektomie ist die rasche und angemessene Senkung des intrakraniellen Drucks [36].

Die DECRA- und RESCUE-ICP-Studien befassten sich mit der späten dekompressiven Hemikraniektomie bei sekundär refraktärem Hirndruck. Die DECRA-Studie untersuchte die ersten 72 Stunden und die RESCUE-ICP-Studie die ersten 10 Tage [37–39]. Beide Studien zeigten, dass eine Entlastung innerhalb von 72 Stunden bei sekundär refraktärem Hirndruck und fehlender klinischer Verbesserung keine Vorteile bringt und die Mortalität erhöht. Hingegen verbesserte die späte Entlastung zwischen 72 Stunden und 10 Tagen die klinische Erholung und senkte die Mortalität [33].

Antiepileptische Therapie nach SHT

Die Klassifikation der traumaassoziierten Epilepsie erfolgt in eine frühe (< 7 Tage) und eine späte (> 7 Tage) Form. Eine kritische Überprüfung der vorhandenen Literatur durch Fordington und Kollegen [40] ergab, dass viele Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von prophylaktischen Antiepileptika mangelhaft sind. Der Vergleich von Valproat und Levetiracetam mit Phenytoin ergab keinen signifikanten Vorteil, wie in Studien [36, 41] beschrieben. Eine weitere Studie des australischen Forschungsteams unter Candy und Kollegen konnte keinen signifikanten Unterschied im frühen posttraumatischen Status epilepticus zwischen Levetiracetam und Phenytoin feststellen [42]. Aufgrund dieser Erkenntnisse empfiehlt die „Brain Trauma Foundation“ keine antiepileptische Prophylaxe bei SHTs. Allerdings hat die aktive Forschung ein tieferes Verständnis für die Ursachen der posttraumatischen Epilepsie ergeben. Insbesondere wurde in Liquorproben eine erhöhte Konzentration des Tau-Proteins und entzündliche Veränderungen mit einer Erhöhung von Interleukin 1-beta (IL-1b) gefunden [43]. Diese Erkenntnisse eröffnen vielversprechende Forschungsansätze für die Zukunft.

Einsatz von Tranexamsäure bei traumatischen intrakraniellen Blutungen – aktuelle Empfehlungen der CRASH-3 Studie

Die CRASH-2-Studie [44] zeigte, dass eine frühe Verabreichung von Tranexamsäure (TXA) innerhalb von 3 Stunden nach einer traumatischen extrakraniellen Blutung (TEB) das Mortalitätsrisiko reduziert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass TXA auch bei traumatischen intrakraniellen Blutungen (TIB) einen positiven Effekt haben könnte. TIB sind eine häufige Komplikation nach traumatischen Hirnverletzungen und erhöhen das Risiko von Kopfverletzungs-bedingtem Tod und Behinderung.

Die CRASH-3-Studie [45] untersuchte den Einsatz von TXA bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT) und zeigte, dass die frühe Verabreichung von TXA innerhalb von drei Stunden nach dem Trauma das durch SHT bedingte Mortalitätsrisiko reduziert, ohne signifikante unerwünschte Ereignisse zu ver-

ursachen. Insbesondere konnte eine signifikante Reduktion der durch SHT bedingten Mortalität bei Patienten mit milden und moderaten Kopfverletzungen festgestellt werden, jedoch konnte kein signifikanter Effekt bei Patienten mit schwerem SHT beobachtet werden. Des Weiteren wurde keine signifikante Zunahme der Pflegebedürftigkeit bei den Überlebenden der TXA-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet.

Die CRASH-3-Studie hatte mehrere Stärken, einschließlich einer großen Stichprobengröße und einer sorgfältigen Randomisierung. Allerdings sind auch einige Einschränkungen zu beachten, darunter die Unsicherheit in Bezug auf die optimale Dosierung und Dauer der TXA-Behandlung sowie die Tatsache, dass die Studie in Ländern mit begrenzten Ressourcen

durchgeführt wurde. Dennoch scheint das Risiko eines negativen Effekts durch TXA bei Patienten mit SHT gering zu sein, was eine sinnvolle Option zur Reduktion der Mortalität darstellt.

Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen der CRASH-2- und 3-Studien ein deutlicher Hinweis darauf, dass die frühe Verabreichung von TXA bei Patienten mit TEB und SHT das Mortalitätsrisiko signifikant reduzieren kann, insbesondere bei Patienten mit milden und moderaten Kopfverletzungen. Jedoch sollten weitere Studien durchgeführt werden, um die optimale Dosierung und Dauer der TXA-Behandlung zu ermitteln und die Ergebnisse auf eine breitere Patientenpopulation zu übertragen [45].

Priv.-Doz. Dr. Ondra Petr, MD, PhD, DBA



2016 Abschluß des PhD-Studiums am Department of Neurosurgery and Neurooncology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic & Department of Neurologic Surgery, Mayo Foundation for Medical Education and Research, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. 2017 Habilitation an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Innsbruck. 2020 DBA (Doctor of Business Administration Executive Management), Cambridge Business School.

2017 bis 2022 Department of Neurosurgery and Neurooncology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic. Seit 2015 Mayo Research Collaborator / Visiting Professor am Department of Neurologic Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. Seit 2013 an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Innsbruck tätig, dort Leiter der Neurochirurgischen Intensivstation, Leiter des zerebrovaskulären Teams, Leiter des Neurotraumatologischen Teams, Koordinator multizentrischer internationaler Studien, Quality control management, PhD-Betreuer.

Operative Schwerpunkte: Vaskuläre Neurochirurgie, Schädelbasischirurgie, onkologische Neurochirurgie inkl. pädiatrische Neurochirurgie, Wirbelsäulenchirurgie, Intensivmedizin.

Dr. med. Philipp Geiger



Medizinstudium an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Promotion mit ausgezeichnetem Erfolg. Derzeit Fachausbildung an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Innsbruck. Während des Studiums mehrere Forschungsaufenthalte und Praktika in München, Zürich, Bern und an der Mayo-Klinik in Rochester.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt in Zusammenhang mit der Verfassung dieser Übersichtsarbeit.

Literatur:

1. Schwenkreis P, Gonschorek A, Berg F, et al. Prospective observational cohort study on epidemiology, treatment and outcome of patients with traumatic brain injury (TBI) in German BG hospitals. *BMJ Open* 2021; 11: e045771.
2. Collaborators GTBlaSCI. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 56–87.
3. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157: 1683–96.
4. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health* 2016; 1: e76–e83.
5. Maegele M, Lefering R, Sakowitz O, et al. The Incidence and Management of Moderate to Severe Head Injury. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 167–73.
6. Scholten AC, Polinder S, Panneman MJ, van Beeck EF, Haagsma JA. Incidence and costs of bicycle-related traumatic brain injuries in the Netherlands. *Accid Anal Prev* 2015; 81: 51–60.
7. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 2008; 108: 616–31.
8. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993; 34: 216–22.
9. Karve IP, Taylor JM, Crack PJ. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 692–702.
10. van Landeghem FK, Weiss T, Oehmichen M, von Deimling A. Decreased expression of glutamate transporters in astrocytes after human traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006; 23: 1518–28.
11. Beschoner R, Dietz K, Schauer N, et al. Expression of EAAT1 reflects a possible neuroprotective function of reactive astrocytes and activated microglia following human traumatic brain injury. *Histol Histopathol* 2007; 22: 515–26.
12. Ribotta MG, Menet V, Privat A. Glial scar and axonal regeneration in the CNS: lessons from GFAP and vimentin transgenic mice. *Acta Neurochir Suppl* 2004; 89: 87–92.
13. Smith LGF, Milliron E, Ho ML, et al. Advanced neuroimaging in traumatic brain injury: an overview. *Neurosurg Focus* 2019; 47: E17.
14. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 2001; 357: 1391–6.
15. Lawrence T, Helmy A, Bouamra O, Woodford M, Lecky F, Hutchinson PJ. Traumatic brain injury in England and Wales: prospective audit of epidemiology, complications and standardised mortality. *BMJ Open* 2016; 6: e012197.
16. Charcos IB, Wong TW, Larsen BR, et al. Location of Traumatic cranial epidural hematoma correlates with the source of hemorrhage: a 12-year surgical review. *World Neurosurg* 2021; 152: e138–e143.
17. Cremonini C, Lewis M, Wong MD, Benjamin ER, Inaba K, Demetriades D. Traumatic epidural hematomas in the pediatric population: clinical characteristics and diagnostic pitfalls. *J Pediatr Surg* 2020; 55: 1773–8.
18. Lin Y, Chen-Lung Chou A, Lin X, et al. A case of Kernohan-Woltman notch phenomenon caused by an epidural hematoma: the diagnostic and prognostic value of PET/CT imaging. *BMC Neurol* 2022; 22: 419.
19. van den Brink WA, Zwienenberg M, Zandee SM, van der Meer L, Maas AI, Avezaat CJ. The prognostic importance of the volume of traumatic epidural and subdural haematomas revisited. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 509–14.
20. Dent DL, Croce MA, Menke PG, et al. Prognostic factors after acute subdural hematoma. *J Trauma* 1995; 39: 36–42; discussion 42–3.
21. Massaro F, Lanotte M, Faccani G, Triolo C. One hundred and twenty-seven cases of acute subdural haematoma operated on. Correlation between CT scan findings and outcome. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138: 185–91.
22. Karibe H, Hayashi T, Hirano T, Kameyama M, Nakagawa A, Tominaga T. Surgical management of traumatic acute subdural hematoma in adults: a review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014; 54: 887–94.
23. Haselsberger K, Pucher R, Auer LM. Prognosis after acute subdural or epidural haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1988; 90: 111–6.
24. Wong CW. Criteria for conservative treatment of supratentorial acute subdural haematomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 135: 38–43.
25. Armin SS, Colohan AR, Zhang JH. Traumatic subarachnoid hemorrhage: our current understanding and its evolution over the past half century. *Neurol Res* 2006; 28: 445–52.
26. Taneja M, Kataoka K, Akai F, Asai T, Sakata I. Traumatic subarachnoid hemorrhage as a predictable indicator of delayed ischemic symptoms. *J Neurosurg* 1996; 84: 762–8.
27. Al-Mufti F, Amuluru K, Changa A, et al. Traumatic brain injury and intracranial hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2017; 43: E14.
28. Rass V, Helbok R. How to diagnose delayed cerebral ischemia and symptomatic vasospasm and prevent cerebral infarction in patients with subarachnoid haemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2021; 27: 103–14.
29. Harders A, Kakarieka A, Braakman R. Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. German tSAH Study Group. *J Neurosurg* 1996; 85: 82–9.
30. Tran C, Frederick H, Baqai H, et al. Traumatic brain injury and intraparenchymal hemorrhage progression: Blood pressure variability matters. *Am J Emerg Med* 2022; 52: 119–27.

31. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 397–408.
32. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, et al. Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med* 2009; 37: 2057–63.
33. Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. *Neurosurgery* 2020; 87: 427–34.
34. Mangat HS, Wu X, Gerber LM, et al. Hypertonic saline is superior to mannitol for the combined effect on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure burdens in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2020; 86: 221–30.
35. Changa AR, Czeisler BM, Lord AS. Management of elevated intracranial pressure: a review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 99.
36. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery* 2017; 80: 6–15.
37. Chi JH. Craniectomy for traumatic brain injury: results from the DECRA trial. *Neurosurgery* 2011; 68: N19–20.
38. Honeybul S, Ho KM, Lind CR. What can be learned from the DECRA study. *World Neurosurg* 2013; 79: 159–61.
39. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2016; 375: 1119–30.
40. Fordington S, Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol* 2020; 267: 3105–11.
41. Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD009900.
42. Candy N, Tsimiklis C, Poonnoose S, Trivedi R. The use of antiepileptic medication in early post traumatic seizure prophylaxis at a single institution. *J Clin Neurosci* 2019; 69: 198–205.
43. Immonen R, Harris NG, Wright D, et al. Imaging biomarkers of epileptogenicity after traumatic brain injury – Preclinical frontiers. *Neurobiol Dis* 2019; 123: 75–85.
44. CRASH-2 Collaborators ItBS. Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *Br Med J* 2011; 343: d3795.
45. CRASH-3 Trial Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 1713–23.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

▼ 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.

VYDURA® 75 mg Lyophilisat zum Einnehmen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jedes Lyophilisat zum Einnehmen enthält Rimegepanthemisulfat-Sesquihydrat entsprechend 75 mg Rimegepan. Liste der sonstigen Bestandteile: Gelatine, Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Minz-Aroma, Sucralose. **Anwendungsgebiete:** VYDURA wird angewendet zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen und zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben. **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: N02CD06. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Juni 2023. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

ADHS im Erwachsenenalter

B. Aslan, S. Lux, N. Braun, M. Schulze, A. Philipsen

Kurzfassung: Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine häufig auftretende, in hohem Maße genetisch bedingte neuronale Entwicklungsstörung. Kernsymptome der ADHS sind Unaufmerksamkeit und/oder Hyperaktivität/Impulsivität. ADHS geht zumeist mit Beeinträchtigungen im schulischen, beruflichen und sozialen Bereich einher und ist häufig mit dem Auftreten anderer psychiatrischer Erkrankungen assoziiert. Die ADHS-Diagnose wird klinisch gestellt und umfasst eine gründliche Anamnese, Fragebögen und eine ausführliche Differentialdiagnostik. Zur Therapie

der ADHS stehen gut wirksame medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Schlüsselwörter: ADHS, Erwachsene, Ätiologie, Klassifikation, Diagnosekriterien, S3-Leitlinien, Pharmakotherapie, nicht-medikamentöse Therapie

Abstract: ADHD in adulthood. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common, highly genetic neurodevelopmental disorder. Core symptoms of ADHD are inattention and/or hyperactivity/

impulsivity. ADHD is often associated with academic, occupational and social difficulties and the occurrence of other psychiatric disorders. The diagnosis of ADHD is made clinically and includes a medical history, questionnaires and a detailed differential diagnosis. For the treatment of ADHD, well effective drug and non-drug treatment options are available. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2023; 24 (4): 121–32.**

Keywords: ADHD, adult, etiology, classification, diagnostic criteria, S3 guidelines, pharmacotherapy, non-pharmacologic therapy

■ Epidemiologie

ADHS ist eine bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen weit verbreitete Störung. Die Prävalenz ist deutlich altersabhängig und beträgt nach Schätzungen aus epidemiologischen Metaanalysen weltweit etwa 5,3 % bei Kindern und Jugendlichen und 2,5 bis 2,8 % bei Erwachsenen [1, 2].

Neben dem Alter ist vor allem das Geschlecht für die Prävalenz der ADHS von Bedeutung, wobei das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen mit einem Verhältnis von 2:1 im Kindes- und Jugendalter überwiegt [3]. Betrachtet man hingegen das Erwachsenenalter, so scheint sich das Verhältnis weitgehend anzugleichen [4].

Weitere Faktoren wie die soziale Schichtzugehörigkeit, geographische oder kulturelle Unterschiede scheinen nach bisheriger Studienlage dagegen keine relevanten Auswirkungen auf die Prävalenz der ADHS zu haben [1, 4].

■ Ätiologie und Pathogenese

ADHS hat eine multifaktorielle Ätiologie und Pathogenese, die bisher nur zum Teil verstanden sind. Es steht jedoch außer Zweifel, dass genetische Faktoren maßgeblich an der Entstehung der Störung beteiligt sind [5]. Man geht heute davon aus, dass genetische Risikofaktoren und frühe ungünstige Umweltbedingungen, die an der Hirnentwicklung beteiligt sind, zu einer neuronalen Entwicklungsstörung bei ADHS führen.

Die neuronale Entwicklungsstörung spiegelt sich auf pathophysiologischer Ebene in einem heterogenen Profil mit strukturellen und funktionellen neuroanatomischen, neurochemischen, neurophysiologischen und neuropsychologischen Veränderungen wider. Daraus resultiert ein klinisches Krankheitsbild, das ebenfalls durch eine starke Heterogenität gekennzeichnet ist.

Genetik

Familienstudien haben gezeigt, dass Angehörige von ADHS-Betroffenen im Vergleich zu Personen aus nicht-betroffenen Familien ein fünf- bis neunfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ADHS haben [6, 7]. In Zwillings- und Adoptionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass diese Risikoerhöhung mit einer Heritabilität von 70 bis 80 % maßgeblich auf genetischen Faktoren basiert [8]. Damit scheint der Erblichkeitsanteil bei ADHS weitaus stärker zu sein als bei den meisten anderen neuropsychiatrischen Störungen [9].

Auf molekularer Ebene sind die genetischen Grundlagen der ADHS bislang noch unvollständig geklärt. Studienergebnisse legen nahe, dass an der Entstehung der ADHS zahlreiche Genvarianten beteiligt sind [10]. In früheren hypothesengeleiteten Kandidatengenstudien wurden mehrere Polymorphismen mit ADHS assoziiert, die bestimmte Komponenten der monoaminergen Neurotransmission kodieren, wie z. B. das Dopamin-Transporter-Gen (DAT1), das D4-Dopamin-Rezeptor-Gen (DRD4), das D5-Dopamin-Rezeptor-Gen (DRD5), das Serotonin-Transporter-Gen (5HTT) und das Serotonin-1B-Rezeptor-Gen (HTR1B) [11].

Großangelegte Assoziationsstudien (GWAS) haben wiederum in den letzten Jahren eine Vielzahl von potenziellen Risikoallelen bei ADHS festgestellt, die in der Bevölkerung häufig vorkommen. So fand kürzlich eine große Meta-Analyse mit 20.183 Personen mit ADHS und 35.191 ohne ADHS 16 Risikogenvarianten auf 12 unabhängigen Genloci [12]. In einer aktuell veröffentlichten, noch größeren Meta-Analyse (38.691 Personen mit und 186.843 ohne ADHS) wurden weitere zahlreiche Risikoloci als genomweit signifikant identifiziert, von denen 21 neu waren [13]. Die Vielzahl der potenziellen Risikoloci befindet sich dabei in oder in der Nähe von Genen, die an verschiedenen Mechanismen der Gehirnentwicklung und Neurogenese beteiligt sind (wie z. B. PTPRF, METTL15, SORCS3, DUSP6, FOXP1, FOXP2 und MEF2C) [12, 13].

Die häufigen Risikovarianten haben individuell jeweils nur kleine Auswirkungen und können nur einen geringen Anteil der genetischen Varianz der ADHS erklären. So wurde die Heritabilität der häufigen Varianten in der erstgenannten GWAS

Eingelangt am: 05.07.2023, angenommen nach Überarbeitung am: 04.10.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Behrem Aslan, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn, D-53127 Bonn, Venusberg-Campus 1, E-Mail: Behrem.Aslan@ukbonn.de

auf 22 % und in der letztgenannten sogar auf lediglich 14 % geschätzt, was maximal einem Drittel der aus Zwillingsstudien berechneten Heritabilität von ADHS entspricht.

Neben den häufig vorkommenden Polymorphismen wurde auch eine Vielzahl von seltenen Risikovarianten wie z. B. Copy-Number-Varianten mit der Entstehung der ADHS in Verbindung gebracht, die ebenfalls an verschiedenen neuronalen Prozessen der frühen Gehirnentwicklung beteiligt sind [10, 14]. Es hat sich gezeigt, dass die bei der ADHS identifizierten Risikoallele im Sinne einer Pleiotropie auch das Risiko für ein breites Spektrum von psychischen, verhaltensbezogenen und kognitiven Phänotypen und weiteren psychiatrischen Erkrankungen erhöhen [12, 13]. Dies spricht dafür, dass die klinisch beobachtbaren Zusammenhänge zwischen diesen Störungsbildern und ADHS zumindest teilweise auf gemeinsamen Risikovarianten basieren.

Neben den Veränderungen der DNA-Sequenz spielen bei der ADHS auch epigenetische Prozesse, die die Genexpression regulieren, eine wichtige Rolle [15]. Die Erforschung der Epigenetik befindet sich bei ADHS jedoch noch in ihren Anfängen [16].

Umweltfaktoren

Bezüglich der Umweltfaktoren werden insbesondere Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht als wichtige Risikovariablen für die ADHS angesehen [17–19]. Ebenso scheint eine Exposition in der Schwangerschaft gegenüber bestimmten Noxen wie Alkohol und Nikotin, Medikamenten wie Valproinsäure und gesundheitsbezogenen Ereignissen wie Präeklampsie mit einem höheren ADHS-Risiko zu korrelieren [20–23]. Außerdem konnte festgestellt werden, dass bestimmte psychosoziale Bedingungen wie eine schwere frühkindliche Vernachlässigung, psychische Erkrankungen der Eltern und ein niedriges Einkommen der Eltern ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für ADHS im Zusammenhang stehen [21, 24, 25]. Weiters wurde eine Exposition gegenüber bestimmten Umweltgiften wie organischen Phosphaten, polychloriertem Biphenylen (PCB) und Blei mit einem höheren ADHS-Risiko in Verbindung gebracht [21, 26].

Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass es sich bei diesen Studienbefunden meist um korrelative Zusammenhänge handelt. Inwieweit die einzelnen Umweltvariablen bei ADHS eine kausale Rolle spielen, ist noch nicht geklärt [27].

Strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen

Studien mit bildgebenden Methoden wie der craniellen Magnetresonanztomographie (cMRT) haben gezeigt, dass Personen mit ADHS im Vergleich zu Kontrollpersonen eine Verminderung des globalen Hirnvolumens aufweisen [28, 29]. Darüber hinaus wurden auch lokale Volumenvermindierungen in verschiedenen Hirnarealen mit ADHS in Verbindung gebracht, wobei die meist konsistenten Befunde den präfrontalen Kortex, das Striatum und das Kleinhirn betreffen [28, 30–32]. Ebenfalls wurde eine Verminderung der kortikalen Oberflächengröße und der kortikalen Dicke vermehrt in frontalen Hirnregionen mit der ADHS-Erkrankung assoziiert [33–36]. Diese hirnstrukturellen Veränderungen werden dabei ver-

stärkt bei Kindern und weniger ausgeprägt bei Jugendlichen oder Erwachsenen beobachtet, was mit einer neuronalen Entwicklungs- bzw. Reifungsstörung als Grundlage der ADHS vereinbar ist [31, 33–35].

Neben den strukturellen Hirnveränderungen konnten bei ADHS pathologische Veränderungen auch in den funktionellen Hirnnetzwerken gefunden werden. So zeigen Studien mit funktioneller cMRT, dass Kinder/Jugendliche und Erwachsene mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen Auffälligkeiten in der Funktion und Organisation von beinahe allen funktionellen Hirnnetzwerken aufweisen, die für die kognitive Verarbeitung beim Menschen als wesentlich angesehen werden [37–40]. Diese sind nach aktuellem Stand hauptsächlich das Default-Mode-Netzwerk, das kognitive Kontrollnetzwerk (auch exekutives Netzwerk genannt), das Salienznetzwerk (inkl. ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk), das dorsale Aufmerksamkeitsnetzwerk, das sensomotorische Netzwerk und das visuelle Netzwerk [41].

Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem sogenannten Default-Mode-Netzwerk (DMN) zu. Das DMN ist bevorzugt an mentalen Prozessen beteiligt, die nach innen gerichtet sind, wie Tagträumen, Introspektion und Abrufen von Erinnerung [42, 43]. Aufgaben hingegen, welche die Aufmerksamkeit für die Außenwelt erfordern, führen in der Regel zu einer Herabregulierung der Aktivität von DMN [41–43]. Es hat sich gezeigt, dass das DMN bei Gesunden in seiner Aktivität mit Task-positiven Netzwerken (TPN) negativ korreliert [41, 44]. Mit TPN sind in der Literatur üblicherweise außer DMN alle übrigen kognitiven Gehirnnetzwerke gemeint, die aktiv sind, wenn das Individuum auf eine spezifische nach außen orientierter Aufgabe fokussiert (z. B. das kognitive Kontrollnetzwerk oder Aufmerksamkeitsnetzwerke) [41, 44].

Bei ADHS-Betroffenen hingegen geht eine gut untersuchte Hypothese von einer pathologischen Interaktion zwischen dem DMN und TPN aus, wobei eine unangemessene Interferenz des mangelhaft gehemmten DMN in die Aktivität von TPN angenommen wird [45]. Als Unterstützung für diese Hypothese fand sich in einer umfangreichen Metaanalyse, bei der Aufgaben zur Inhibitionskontrolle, zum Arbeitsgedächtnis und zur Aufmerksamkeit bearbeitet wurden, bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS im Vergleich zu Kontrollen als meist konsistenter Befund eine erhöhte Aktivität im DMN und eine reduzierte Aktivität in mehreren Task-positiven Netzwerken (für Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeitsprozesse) [39]. Auch in einer kürzlich angefertigten Meta-Analyse [46] konnte gezeigt werden, dass eine geringere Anti-Korrelation bzw. stärkere Koaktivierung zwischen dem DMN und allen Task-positiven Gehirnnetzwerken mit ADHS in Verbindung steht. Die gefundene Koaktivierung könnte ADHS-Symptome wie Aufmerksamkeitslücken, Gedankenabschweifen, Beeinträchtigungen im Bereich der Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen erklären [46].

Ergebnisse mehrerer Studien deuten darauf hin, dass eine Therapie mit Stimulanzien zu einer Verringerung der pathologischen Interferenz zwischen DMN und TPN [47, 48] sowie einer Verbesserung der funktionellen Netzwerktopologie aller oben beschriebenen Hirnnetzwerke führt [49].

Hinsichtlich Veränderungen struktureller Netzwerkkonnektivität ist die Evidenzlage weniger stark. Mehrere Studien mit Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) konnten zeigen, dass Kinder/Jugendliche und Erwachsene mit ADHS eine Reduktion der fraktionalen Anisotropie (FA) vor allem im Bereich des Corpus callosum aufweisen, was für eine reduzierte strukturelle Integrität der weißen Hirnsubstanz in diesem Bereich und damit eine weniger effiziente interhemisphärische Vernetzung bei ADHS spricht [50–52]. Eine kürzlich veröffentlichte große Analyse mit 6993 Kindern und Jugendlichen brachte sowohl die ADHS-Diagnose als auch die ADHS-Symptome mit einer niedrigeren FA im Fasciculus longitudinalis inferior und im Fasciculus uncinatus, welche frontale, temporale, parietale und okzipitale Hirnregionen miteinander verbinden, in Zusammenhang [53].

Dysfunktionen von Neurotransmittersystemen

Ein weiterer Mechanismus, der mit der Pathogenese der ADHS in Verbindung gebracht wird, betrifft Funktionsstörungen in den Neurotransmittersystemen. Hierbei spielen insbesondere das Dopamin- und das Noradrenalinssystem eine wichtige Rolle [54, 55]. Dies zeigen vor allem die pharmakodynamischen Mechanismen und die klinische Wirksamkeit von Substanzen (wie z. B. Methylphenidat, Amphetamin und Atomoxetin), die über eine Modulation dopaminerger und noradrenerger Neurotransmission zu einer Verbesserung von ADHS-Symptomen und neuropsychologischen Funktionen führen, an denen diese beide Neurotransmitter beteiligt sind [54–58]. Überdies konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass Patienten mit ADHS im Vergleich zu Kontrollen Auffälligkeiten bei mehreren Komponenten der prä-, intra- und postsynaptischen katecholaminergen Signalübertragung aufweisen [59–62]. Hierzu gehören eine veränderte Verfügbarkeit der Dopamin- und Noradrenalin-Transporter (DAT und NET) in Studien mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) [62–66], eine abgeschwächte tonische und verstärkte phasische Freisetzung von Dopamin [60] sowie eine veränderte Dichte von Dopamin-Rezeptoren auf postsynaptischen Neuronen [59, 61]. Auch wenn sich die ADHS-Forschung bisher hauptsächlich auf Dopamin und Noradrenalin konzentrierte, bringt eine Vielzahl weiterer Studienergebnisse Funktionsstörungen in zahlreichen weiteren Neurotransmittersystemen in Verbindung, darunter Serotonin [67], Glutamat [68], GABA [69, 70] sowie Acetylcholin [71, 72].

Elektrophysiologische Auffälligkeiten

Studien mit der Elektroenzephalographie (EEG) deuten darauf hin, dass Personen mit ADHS im Vergleich zu Kontrollen veränderte EEG-Aktivitätsmuster aufweisen. In der Frequenzdomäne ist wiederholt ein erhöhtes Verhältnis von langsamer Theta- (4–7 Hz) zu schneller Beta- (14–30 Hz) Aktivität berichtet worden, was kombiniert auch als Theta/Beta-Ratio (TBR) bezeichnet wird [73, 74]. Neuere Meta-Analysen deuten jedoch darauf hin, dass dieser angenommene TBR-Effekt insbesondere bei Erwachsenen mit ADHS, aber auch bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS weniger sensitiv und spezifisch ist als ursprünglich angenommen [75, 76].

Im Bereich Ereignis-korrelierte Potentiale wurden wiederum Veränderungen in der P300-Komponente festgestellt. P300

ist eine positive Spannungsauslenkung, die etwa 300 ms nach einem seltenen Zielreiz auftritt. Sie ist vor allem in zentroparietalen Regionen zu beobachten und steht in Verbindung mit Reizverarbeitung und Aufmerksamkeitsallokation [77, 78]. Untersuchungen von Oddball-Paradigmen bei ADHS haben gezeigt, dass erwachsene Personen mit ADHS im Vergleich zu gesunden Personen eine verlängerte P300-Latenz sowie eine verringerte P300-Amplitude aufweisen [79–81]. Auch wurde berichtet, dass achtsamkeitsbasierte kognitive Verhaltenstherapie sowie die Verabreichung von ADHS-Medikamenten zu erhöhten P300-Amplituden und einer Verbesserung der Aufmerksamkeit führen kann [82–84].

Neuropsychologische Auffälligkeiten

In neuropsychologischen Untersuchungen weisen Kinder/Jugendliche und Erwachsene mit ADHS im Vergleich zu Kontrollen Auffälligkeiten vor allem im Bereich der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen auf [85, 86]. Hierbei sind die Funktionen wie die Daueraufmerksamkeit, die selektive Aufmerksamkeit bzw. die geteilte Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis, die Inhibitions- und Interferenzkontrolle sowie das Planungs- und Organisationsvermögen betroffen [85, 87, 88]. Weitere Defizite, die über diese Funktionsstörungen hinausgehen, mit ihnen aber möglicherweise interagieren, betreffen die Regulation von Aktivierung und Arousal als Reaktion auf sich verändernde Umweltbedingungen, eine reduzierte Reaktionszeitvariabilität sowie Funktionsstörungen des Gedächtnisses [85, 87, 89, 90]. Auch Prozesse der Belohnungsverarbeitung (insbesondere ein verminderter Gratifikationsaufschub), der Motivation und des Lernens sowie der Emotionsverarbeitung sind bei ADHS-Betroffenen häufig beeinträchtigt [91, 92].

Die neuropsychologischen Defizite sind jedoch nicht spezifisch für ADHS, sondern weisen häufig eine große Überlappung zu den neuropsychologischen Defiziten vieler anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen auf [93, 94]. Auch kann das individuelle Profil der neuropsychologischen Defizite von Person zu Person sowie beim gleichen Individuum kontext- und situationsabhängig stark variieren [94]. So kann eine Person mit ADHS beispielsweise erhebliche Aufmerksamkeitsdefizite in einer bestimmten Situation haben, während sie bei einer anderen Aufgabe oder in einer anderen Situation diese Leistungsdefizite nicht zeigt.

■ Klinische Symptomatik

Die ADHS ist gekennzeichnet durch die drei Hauptsymptome der Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. Zusätzlich zu den Hauptsymptomen sind oft auch exekutive Funktionen beeinträchtigt, wie Organisationsfähigkeit, Planungsfähigkeit, Zeiteinschätzung und Arbeitsgedächtnis [95]. Dies führt im Alltag zu Konzentrationsproblemen, Planungsschwierigkeiten, Prokrastination, Zeitmanagement-Problemen, Vergesslichkeit sowie impulsiven Entscheidungen mit langfristig nachteiligen Folgen [89]. Diese klinischen Auffälligkeiten führen dann wiederum im Alltag häufig zu sozialen Schwierigkeiten in unterschiedlichsten Bereichen, wie z. B. in der Familie, aber auch auf dem Arbeitsplatz [96]. Darüber hinaus kommt es häufiger zu Gefahrensituation wie Verkehrsunfällen [97].

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der ADHS nach DSM-5 (nach [103])

A: Seit ≥ 6 Monaten müssen 5 oder mehr Symptome von Unaufmerksamkeit und /oder Hyperaktivität-Impulsivität vorhanden sein.

Unaufmerksamkeit

Beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder bei anderen Tätigkeiten.
 Hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder Spielen aufrechtzuerhalten.
 Scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen.
 Führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen.
 Hat häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren.
 Vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern.
 Verliert häufig Gegenstände, die für bestimmte Aufgaben oder Aktivitäten benötigt werden.
 Lässt sich oft durch äußere Reize leicht ablenken.
 Ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich.

Hyperaktivität und Impulsivität

Zappelt häufig mit Händen und Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum.
 Steht oft in Situationen auf, in denen Sitzenbleiben erwartet wird.
 Läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist.
 Hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen.
 Ist häufig „auf dem Sprung“ oder handelt oftmals, als wäre er/sie „getrieben“.
 Redet häufig übermäßig viel.
 Platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist.
 Kann häufig nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist.
 Unterbricht oder stört andere häufig.

B: Mehrere Symptome der Unaufmerksamkeit oder der Hyperaktivität-Impulsivität traten bereits vor dem Alter von 12 Jahren auf.

C: Mehrere Symptome der Unaufmerksamkeit oder der Hyperaktivität-Impulsivität bestehen in zwei oder mehr Lebensbereichen (z. B. zu Hause, in der Schule oder bei der Arbeit; mit Freunden oder Verwandten; bei anderen Aktivitäten).

D: Es sind deutliche Hinweise dafür vorhanden, dass sich die Symptome störend auf die Qualität des sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsniveaus auswirken oder dieses reduzieren.

E: Die Symptome treten nicht ausschließlich im Verlauf einer Schizophrenie oder anderen psychotischen Störung auf und können auch nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z. B. affektive Störung, Angststörung, dissoziative Störung, Persönlichkeitsstörung, Substanzintoxikation oder -entzug).

Anmerkung zur Tabelle: Zur besseren Übersicht wurde bei Kriterium A der Originalwortlaut geändert und bei den Symptomen wurden Beispiele weggelassen.

Die klinische Symptomatik verändert sich über die Lebensspanne hinweg. Während in der Kindheit zunächst eher die impulsive und hyperaktive Symptomatik im Vordergrund steht und die Aufmerksamkeitsstörung noch eine geringere Ausprägung hat, liegt der Schwerpunkt der Symptomatik im Erwachsenenalter eher auf der Aufmerksamkeitsproblematik, während Hyperaktivität und Impulsivität geringer ausgeprägt sind [98].

Vermehrt gibt es auch Hinweise darauf, dass sich die Symptomatik geschlechtsspezifisch unterschiedlich ausprägt [99]. Während Mädchen und Frauen eher Aufmerksamkeitsstörungen und assoziierte internalisierende Probleme zeigen, treten bei Jungen und Männern stärkere Level von Hyperaktivitäts- und Impulsivitätssymptomen auf und damit assoziierte externalisierte Schwierigkeiten [100]. Die Symptomausprägung der Frauen erscheint somit nach außen weniger auffällig und könnte mit einer höheren sozialen Akzeptanz einhergehen. Es besteht bei Mädchen oder Frauen daher auch eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung übersehen wird, was wiederum die geringere Prävalenz im Kindes- und Jugendalter erklären würde.

■ Klassifikation/ Diagnosekriterien

In der ICD-10 [101] wird bislang – je nachdem, ob das Erscheinungsbild mit einem Schwerpunkt auf der Unaufmerksamkeit oder der Hyperaktivität / Impulsivität liegt – eine Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität (F98.80), eine hyperkinetische Störung (bzw. des Sozialverhaltens) (F90.1, F90.8) oder eine einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0) vergeben.

Im ICD-11 [102] wird nun die ADHS unter „06 Mentale, Verhaltens- oder Neuronale Entwicklungsstörungen“ mit einem gesonderten Unterpunkt gefasst (6A05). Im ICD-11 sind als Voraussetzung für die Diagnose eine mindestens 6 Monate bestehende, überdurchschnittliche Störung der Unaufmerksamkeit und / oder Hyperaktivität mit einem negativen Einfluss auf unterschiedliche Lebensbereiche, sowie mit einem Erkrankungsbeginn in der Entwicklungsphase, typischerweise in der frühen bis mittleren Kindheit beschrieben. Unaufmerksamkeit bezieht sich hierbei auf die Daueraufmerksamkeit und organisatorische Probleme, Hyperaktivität auf eine gesteigerte motorische Aktivität insbesondere bei notwendiger Selbstkontrolle und Impulsivität auf eine schnelle Stimulusantwort ohne Berücksichtigung von Risiken oder Konsequenzen [102]. Diese Erkrankungsmerkmale variieren über die ADHS-Betroffenen hinweg und auch über die Entwicklung, also mit dem Alter der Patienten. Vergleichbar wie im DSM-5 werden auch in der ICD-11 unterschiedliche Präsentationsarten der Erkrankung unterschieden und diagnostiziert: 6A05.0 bezeichnet eine ADHS mit vorwiegend unaufmerksamem Erscheinungsbild, 6A05.1 eine ADHS mit vorwiegend hyperaktivem/impulsivem Erscheinungsbild und 6A05.2 eine ADHS mit kombiniertem Erscheinungsbild. Konkrete klinische Kriterien werden im ICD-11 weder für das Erscheinungsbild noch für den Erkrankungsbeginn operationalisiert. Hiermit soll eine Pseudogenauigkeit vermieden werden, die in der klinischen Versorgung störend sein kann.

Das DSM-5 [103] (Tabelle 1) hingegen gibt klarer operationalisierte Diagnosekriterien an. So kann hier eine ADHS-Diagnose im Erwachsenenalter gestellt werden, wenn (A) seit

mindestens 6 Monaten beständig 5 oder mehr Symptome aus der Symptomgruppe Unaufmerksamkeit und /oder Hyperaktivität-Impulsivität vorhanden sind, (B) mehrere dieser Symptome bereits in der Kindheit bis zum 12. Lebensjahr vorhanden waren, (C) mehrere dieser Symptome gegenwärtig in mindestens zwei Lebensbereichen (fort-) bestehen, (D) sich diese Symptome störend auf die Qualität des sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsniveau auswirken oder dieses reduzieren und (E) sich die gefundene Symptomatik nicht besser durch eine andere Störung erklären lässt.

Ähnlich wie das ICD-11 unterscheidet das DSM-5 drei Erscheinungsbilder – je nachdem, welche Symptomkonstellation zum gegenwärtigen Zeitpunkt vorliegt. Sind aus beiden Symptomgruppen jeweils mindestens 5 Symptome vorhanden, so wird die Diagnose ADHS gemischten Erscheinungsbildes gestellt. Andernfalls handelt es sich um die Diagnose ADHS mit vorwiegend unaufmerksamem oder hyperaktiv-impulsivem Erscheinungsbild, je nachdem, aus welcher Symptomgruppe mindestens 5 Symptome vorhanden sind. Zusätzlich kann im DSM-5 eine Einteilung nach Schwere der Symptomatik vorgenommen werden, um klare Behandlungskriterien zu schaffen. So wird die Symptomschwere in leicht (wenige oder keine zusätzlichen Symptome zusätzlich zur Diagnosestellung), schwer (deutlich erhöhte Anzahl über den erforderlichen Symptomen) und mittel (als Kategorie zwischen diesen beiden) eingeteilt.

Auf Grund der übersichtlichen und operationalisierten Kriterien kann es im Praxisalltag vorteilhaft sein, sich bei der Diagnosestellung am DSM-5 zu orientieren. Zudem basieren die meisten Fragebögen und standardisierten Interviews bei ADHS auf den Diagnosekriterien des DSM-5. Diese Kriterien sind von größerer Bedeutung auch für Forschungsaktivitäten im ADHS-Bereich.

■ Diagnostik

Die Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter wird wie bei den meisten psychiatrischen Erkrankungen klinisch gestellt [104]. Für die ADHS existieren bislang weder ein Biomarker noch ein neuropsychologischer Test, der die Diagnose beweisen oder widerlegen könnte. Daher kommt einer ausführlichen Anamneseerhebung im Rahmen des diagnostischen Prozesses eine zentrale Rolle zu. Diese sollte neben den aktuellen Symptomen, deren Schweregrad und daraus resultierenden Beeinträchtigungen in verschiedenen Lebensbereichen auch die allgemeine und störungsspezifische Entwicklungsgeschichte einschließlich schulischer und beruflicher Entwicklung und etwaige komorbide Störungen erfassen. Hierbei kann neben der Eigenanamnese auch eine Fremdanamnese durch Angehörige oder Dritte hilfreich sein, um z. B. Informationen über ADHS-Symptome in der frühen Kindheit zu erhalten. Es lohnt sich hierbei auch, Schulzeugnisse genauer zu betrachten, auf denen z. B. Aussagen über das Verhalten im Grundschulalter festgehalten wurden. Da das Vorliegen von kindlichen ADHS-Symptomen eine wichtige Bedingung für die Diagnosestellung einer ADHS im Erwachsenenalter ist und Betroffene häufig Schwierigkeiten haben, sich retrospektiv an die Symptome in der Kindheit zu erinnern, können die Fremdanamnese und Angaben in den Grundschulzeugnissen eine wichtige Unterstützung im diagnostischen Prozess der adulten ADHS sein.

Tabelle 2: Fragebogen und strukturierte Interviews zur ADHS-Diagnostik im Erwachsenenalter

Einsatzbereich/ Diagnose-instrument	Funktion
Screening	
ASRS-V1.1 (Adult ADHD Self-Report Scale)	Selbstauskunft. Erster Eindruck zum Vorhandensein von ADHS-Symptomen im Erwachsenenalter.
Symptomerfassung	
ADHS-SB (ADHS-Selbstbeurteilungsskala)	Selbstauskunft zur aktuellen ADHS-Symptomatik
WURS-K (Wender Utah Rating Scale -Kurzform) [105, 106]	Selbstauskunft zur retrospektiven Selbsteinschätzung von möglichen ADHS-Symptomen in der Kindheit
Strukturiertes Interview im Rahmen der Diagnosestellung (alternativ einsetzbar)	
IDA-R (Integrierte Diagnose ADHS im Erwachsenenalter, revidiert)	
DIVA-5 (Diagnostic Interview for ADHD in Adults)	
CAADID (Conners Adult ADHD Diagnostic Interview)	

Auch der Einsatz von Fragebögen und eines standardisierten Interviews kann im Rahmen der Diagnostik hilfreich sein. Hierfür stehen verschiedene Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen und strukturierte Interviews zur Verfügung (z. B. [105, 106]). Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die gängigen Fragebögen und Interviewinstrumente.

Eine weitere Möglichkeit, die Diagnostik zu stützen, kann eine neuropsychologische Untersuchung sein. Hierdurch können z. B. Probleme in der Aufmerksamkeit, im Gedächtnis oder in den Exekutivfunktionen objektiviert werden. Allerdings sind die bisherigen neuropsychologischen Tests häufig nicht ausreichend sensitiv, um im Alltag bestehende neuropsychologische Probleme reliabel zu detektieren – weshalb eine ADHS-Diagnose weder ausschließlich auf der Grundlage neuropsychologischer Tests gestellt noch ausgeschlossen werden sollte [104]. Bei auffälligen neuropsychologischen Befunden, insbesondere in den Bereichen Daueraufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, können diese Tests aber als ein zusätzlicher Hinweis auf das Vorliegen einer ADHS-Erkrankung gewertet werden. Zur Diagnosestellung werden im Idealfall alle gesammelten Informationen betrachtet, um hieraus eine Diagnose abzuleiten.

■ Komorbidität und Differentialdiagnostik

Neben der Festlegung der Diagnose ADHS ist es immer wichtig, auch Komorbiditäten zu erfassen. So zeigte eine Untersuchung zu Komorbiditäten der ADHS im Erwachsenenalter, dass ca. 80 % aller Betroffenen mindestens eine und fast 60 % eine weitere psychische Erkrankung aufwiesen. Besonders häufig sind dies Angststörungen, Depressionen, substanzbezogene Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Zwangsstörungen und andere neuronale Entwicklungsstörungen wie die Autismus-Spektrum-Störung oder Tic-Störungen [104, 107–110].

Die häufige Überlappung mit anderen psychischen Erkrankungen erschwert häufig nicht nur die Diagnosestellung, sondern auch die Differentialdiagnostik. Hierbei kann es hilfreich sein, sich den zeitlichen Verlauf der Symptome anzuschauen.

Häufig entwickeln sich Angststörungen, Depression oder Substanzmissbrauch später als die ADHS und zeigen keinen kontinuierlichen Verlauf. Bei einer Angststörung resultiert eine mögliche Unruhe bzw. Unaufmerksamkeit zumeist nicht aus einer leichten Ablenkbarkeit. Die affektiven Störungen sind anders als die ADHS gekennzeichnet durch ein episodisches Auftreten. Auch stehen die Konzentrationsstörungen hier eher im Zusammenhang mit depressiven Symptomen wie Niedergestimmtheit, Antriebsmangel und Interessenverlust oder mit hypomanen Symptomen wie reduziertem Schlafbedürfnis, Antriebssteigerung oder Logorrhoe.

Die Autismus-Spektrum-Störung, welche im ICD-11 nun auch parallel zur ADHS vergeben werden kann, zeichnet sich anders als die ADHS durch bestehende grundlegende qualitative Beeinträchtigungen der sozialen Interaktion und der Kommunikation sowie durch repetitive stereotype Verhaltensmuster und Interessen aus, die mit einer erhöhten Unaufmerksamkeit oder Impulsivität assoziiert sind. Motorische Tics wiederum zeichnen sich durch einschließende Bewegungen aus und können daher von generalisierter motorischer Unruhe gut abgegrenzt werden.

Auch die Zwangsstörung kann durch quälende Gedanken und repetitive Handlungen zu einer Störung der Aufmerksamkeit und unruhigem Verhalten führen. Anders als die ADHS beginnt die Zwangsstörung häufig im frühen Erwachsenenalter und meist nach einem belastenden Ereignis. Ein zwanghaftes Verhalten, das bei einigen ADHS-Betroffenen beobachtet wird, stellt sich bei näherer Beobachtung häufig als eine Art Kompensationsmechanismus des inneren Chaos, der Vergesslichkeit und der Desorganisation heraus.

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung ist mitunter schwierig von der ADHS abzugrenzen, insbesondere was den Bereich emotionale Dysregulation sowie Interaktionsstörungen angeht. Allerdings treten bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung zumeist weitere Symptome wie Dissoziationserlebnisse, erhöhte Sensitivität gegenüber empfundener Zurückweisung, schwankendes Selbstbild sowie intensive, aber instabile zwischenmenschliche Beziehungen auf.

Auch posttraumatische Belastungsstörungen sind häufig von Aufmerksamkeitsstörungen begleitet, doch treten diese erst ab dem traumatischen Erlebnis auf. Überdies treten häufig Dissoziationen, emotionale Taubheit sowie lebhaftes Wiedererinnern (Flashbacks) auf, was bei einer ADHS typischerweise nicht zu finden ist. Psychotische Prodrome gehen z.T. auch mit Aufmerksamkeitsproblemen, Impulsivität und Unruhe einher. Zumeist bestehen jedoch weitere Symptome, wie eine Verschlechterung der allgemeinen Funktionsfähigkeit, sozialer Rückzug, sowie Veränderungen der Wahrnehmung und des Denkens.

■ Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter

Die aktuellen deutschen S3-Leitlinien [104] empfehlen eine Behandlung der ADHS im Rahmen eines multimodalen therapeutischen Gesamtkonzeptes, in dem pharmakologische, psychosoziale und psychotherapeutische Interventionen kombiniert werden.

Gemäß den S3-Leitlinien sollte zu Beginn der Behandlung grundsätzlich immer eine umfassende Psychoedukation angeboten werden, da sie die Ausgangsbasis für eine erfolgreiche Therapie darstellt. Das Ziel der Psychoedukation ist eine gründliche Aufklärung über das Störungsbild, dessen Ursachen, den Verlauf der Erkrankung und die Therapieoptionen. Die Psychoedukation sollte darüber hinaus auch die individuellen Stärken und Ressourcen der ADHS-Betroffenen herausarbeiten und ihnen helfen, individuelle Bewältigungsstrategien zu entwickeln. Auch empfiehlt es sich, die Angehörigen in die Psychoedukation mit einzubeziehen, um auch ihnen ein besseres Verständnis für die Erkrankung zu vermitteln, sie in ihrer Unterstützung des Betroffenen zu schulen und eine familiäre Umgebung zu schaffen, die den Erfolg der Behandlung fördert.

Die Psychoedukation kann sowohl im Einzel- als auch Gruppensetting erfolgen, wobei einige Kliniken bereits ambulante Gruppentherapien anbieten. Für die Durchführung der Psychoedukation können Manuals, wie beispielsweise das von D'Amelio et al. [111], sowie digitale Tools zur Unterstützung [112] eingesetzt werden.

■ Pharmakotherapie

Innerhalb der multimodalen ADHS-Behandlung nimmt die Pharmakotherapie auf Grund ihrer hohen Effektstärke eine sehr wichtige Rolle ein. Häufig wird durch eine Pharmakotherapie eine optimale psychosoziale Versorgung und Psychotherapie erst ermöglicht. Dementsprechend empfehlen die S3-Leitlinien bei der Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter die medikamentöse Therapie als primäre Behandlungsoption, wenn nach der Psychoedukation eine behandlungsbedürftige ADHS-Symptomatik weiterhin (fort-) besteht.

Gemäß den S3-Leitlinien sollen bei der Indikation zur Pharmakotherapie die Stimulanzien Methylphenidat, Amphetamin und Lisdexamphetamin sowie die Nichtstimulanzien Atomoxetin und Guanfacin als mögliche Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. Hierbei werden die Stimulanzien unter Beachtung von jeweiligen Kontraindikationen, relevanten Komorbiditäten und Zulassungsstatus als Therapieoption erster Wahl empfohlen. Auch Empfehlungen internationaler Leitlinien und Ergebnisse von Metaanalysen der letzten Jahre sprechen wegen der höheren Effektstärke für den primären Einsatz von Stimulanzien [58, 113, 114].

Aktuell sind in Deutschland die Wirkstoffe Methylphenidat, Lisdexamphetamin und Atomoxetin zur medikamentösen Therapie der ADHS im Erwachsenenalter zugelassen. Die Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die aktuell in Deutschland zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter zugelassenen Wirkstoffe und dazugehörigen Präparate. Dann folgt eine zusammenfassende Darstellung der relevanten Wirkstoffe.

Stimulanzien

Methylphenidat wurde 2011 unter dem Handelsnamen Medikinet® adult als erstes Medikament aus der Gruppe der Stimulanzien zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter in Deutschland zugelassen, gefolgt von der Zulassung von Ritalin® Adult im Jahr 2014. Concerta® und Kineten® sind weitere Methylphenidat-Präparate, die zur Fortführung einer ADHS-

Therapie, die bereits im Kindes- und Jugendalter begonnen wurde, im Erwachsenenalter verschrieben werden können.

Lisdexamphetamin, eine Prodrug aus der Gruppe der Amphetamine, bekam hingegen 2019 unter dem Handelsnamen Elvanse® adult als erstes Amphetamin-Präparat und damit als zweite Stimulanz neben Methylphenidat zur Therapie der ADHS im Erwachsenenalter die Zulassung in Deutschland. Als Prodrug hat Lisdexamphetamin keine pharmakologische Wirkung. Erst durch eine hydrolytische Abspaltung von Lysin vorwiegend in Erythrozyten entsteht das pharmakodynamisch aktive D-Amphetamin.

Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass es sich bei den zugelassenen Methylphenidat-Präparaten und Lisdexamphetamin ausschließlich um Substanzen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung handelt [115]. Stimulanzien mit sofortiger Wirkstofffreisetzung haben in Deutschland bisher keine Zulassung für ADHS im Erwachsenenalter.

Pharmakodynamisch haben Methylphenidat und D-Amphetamin einen ähnlichen Wirkmechanismus. Beide Stimulanzien führen zu einer Konzentrationssteigerung von Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt, indem sie durch eine Blockade der Dopamin- und Noradrenalin-Transporter (DAT, NET) die Wiederaufnahme beider Neurotransmitter in das präsynaptische Neuron hemmen [116, 117]. D-Amphetamin inhibiert zusätzlich den vesikulären Monoamintransporter-2 (VMAT-2) und die Aktivität der Monoaminoxidase (MAO) im präsynaptischen Neuron, was zu einer vermehrten Verfügbarkeit beider Neurotransmitter führt [57].

Die Wirkung von Methylphenidat und Amphetamine hinsichtlich der Verbesserung der ADHS-Kernsymptomatik ist durch zahlreiche Studien sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen gut belegt [58]. In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Therapie mit Stimulanzien über eine Verbesserung der Kernsymptome hinaus auch zu einer Steigerung der Lebensqualität, besserem Bildungserfolg und Reduktion funktioneller Beeinträchtigungen der Betroffenen führt [118, 119]. Eine Therapie mit Stimulanzien reduziert zudem auch das Risiko von Suizidalität, Kriminalität, Drogenkonsum, unbeabsichtigten Verletzungen und Unfällen [119].

In Bezug auf die Wirksamkeit sind Methylphenidat und Amphetamine mit mittleren bis hohen Effektstärken vergleichbar, wobei in einigen Studien etwas bessere Effektstärken für Amphetamine im Vergleich zu Methylphenidat insbesondere bei Erwachsenen gefunden wurden [120]. So zeigte auch eine kürzlich durchgeführte große Netzwerk-Metaanalyse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von ADHS-Medikamenten, die über 130 Studien mit über 18.000 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen umfasste, stärkere Effekte von Amphetaminen bei Erwachsenen und von Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen [58].

Tabelle 3: Für ADHS im Erwachsenenalter in Deutschland zugelassene Medikamente

Wirkstoff	Präparate	Wirkdauer	Zulassungsstatus, Stellenwert in der Therapie
Methylphenidat	Ritalin® adult Medikinet® adult	8–10 h	Ja, Therapieoption erster Wahl
	Concerta®*) Kinecteen®*)	Bis 12 h	Als Fortführung einer in der Kindheit/Jugend begonnenen Therapie, sonst Off-Label.
Lisdexamphetamin	Elvanse® adult	8–11 h	Ja, Therapieoption erster Wahl
Atomoxetin	Strattera® Agakalin®	durchgehend	Ja, Therapieoption zweiter Wahl

Legende: *) In Deutschland für Erwachsene nur zugelassen, wenn die in der Kindheit/Jugend vor dem 18. Lebensjahr begonnene Behandlung im Erwachsenenalter fortgesetzt wird.

Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen weisen Amphetamine und Methylphenidat ein ähnliches Profil auf. Hierzu gehören unter anderem Einschlafstörungen, Puls- und Blutdrucksteigerungen, Appetitminderung, Schwindel, Kopfschmerzen und Nervosität. Sie sind in der Regel leicht, vorübergehend, dosisabhängig und verstärkt zu Beginn der Behandlung zu beobachten. Daher ist es wichtig, mit einer geringen Dosis anzufangen und die Dosierung langsam zu erhöhen, bis die wirksame Dosis erreicht ist [121].

Atomoxetin

Atomoxetin hat 2013 als erster und bisher einziger Wirkstoff aus der Gruppe der Nichtstimulanzien in Deutschland eine Zulassung für die Behandlung von ADHS im Erwachsenenalter erhalten. Mit Strattera® und Agakalin® stehen mittlerweile zwei Atomoxetin-Präparate zur Verfügung.

Pharmakodynamisch ist Atomoxetin ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der darüber hinaus eine Konzentrationssteigerung von Dopamin insbesondere im präfrontalen Kortex bewirkt [56, 122]. Anders als bei Stimulanzien bleibt die Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens und Striatum durch Atomoxetin dabei unbeeinflusst, was mit ein Grund für das fehlende Sucht- und Missbrauchspotential von Atomoxetin sein könnte [123, 124]. Im Gegensatz zu Stimulanzien fällt Atomoxetin nicht unter das Betäubungsmittelgesetz.

Die Wirksamkeit von Atomoxetin bei ADHS wurde in Studien bestätigt [58, 122]. Die Effektstärke liegt jedoch im mittleren Bereich und ist damit geringer als die von Stimulanzien [58]. Daher ist Atomoxetin die Therapieoption zweiter Wahl, wenn eine Therapie mit Stimulanzien nicht möglich oder unwirksam ist (S3-Leitlinien). Beim Vorliegen von bestimmten Komorbiditäten wie Angst- und Suchterkrankungen oder Tic-Störungen kann Atomoxetin als erste Wahl in Betracht gezogen werden (S3-Leitlinien). Ein Vorteil von Atomoxetin ist die lange Wirkdauer von 24 Stunden. Ein wichtiger Nachteil von Atomoxetin ist der langsame Wirkeintritt und Beurteilbarkeit des Therapieerfolgs erst nach mehreren Wochen.

Atomoxetin wird in der Leber vorwiegend über das Isoenzym Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) abgebaut [126]. Bei Personen mit einem langsamen CYP2D6-Phänotyp (Poor Metabolizer) oder gleichzeitiger Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren kann es zu einer starken Akkumulation der Atomoxetinkon-

zentration und damit erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen kommen [126]. Inhibitoren von CYP2D6 sind unter anderem Duloxetin, Fluoxetin, Paroxetin, Levomepromazin, Metoclopramid, Melperon und Bupropion [121]. Patienten mit einem schnellen CYP2D6-Phänotyp (Ultra-rapid Metabolizer) können Atomoxetin hingegen sehr schnell abbauen, so dass eine optimale klinische Wirksamkeit des Medikaments möglicherweise nicht erreicht werden kann. Daher ist ein Monitoring auch der Begleitmedikation und ggf. eine Anpassung der Dosierung wichtig.

Atomoxetin ist im Allgemeinen gut verträglich. Meist temporär und dosisabhängig sind unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen, Appetitmangel, Müdigkeit, Schlafstörung, Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, Mundtrockenheit sowie Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen etc. jedoch möglich [121, 122].

Guanfacin

Guanfacin ist seit 2015 in Deutschland unter dem Handelsnamen Intuniv® bei 6- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen als Therapieoption 2. Wahl zugelassen, wenn eine Behandlung mit Stimulanzien nicht in Frage kommt oder unverträglich ist oder sich als unwirksam erwiesen hat. Als selektiver α_2 A-adrenerger Rezeptor-Agonist modifiziert Guanfacin postsynaptische Signalübertragung noradrenerger Neurone und führt zur Funktionsverbesserung des präfrontalen Kortex [127]. In mehreren Studien hat sich Guanfacin als signifikant wirksam erwiesen, wobei die Effektstärken geringer als bei Stimulanzien sind und eher im mittleren Bereich liegen [125, 128]. Zu möglichen unerwünschten Wirkungen von Guanfacin gehören eine Reduktion der Herzfrequenz und des Blutdrucks, Sedierung, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Bauchschmerzen [121].

Clonidin

Clonidin ist ein weiterer selektiver α_2 A-adrenerger Rezeptor-Agonist und hat ein ähnliches Wirkung- und Nebenwirkungsprofil wie Guanfacin. In manchen Ländern ist Clonidin zur Therapie der ADHS zugelassen, jedoch nicht Deutschland. Dementsprechend wäre sein Einsatz nur als Off-Label-Use möglich.

Antidepressiva

Es gibt einige Antidepressiva, die positive Effekte auf die ADHS-Symptomatik haben können, wobei die Studienlage für Bupropion am günstigsten erscheint, sowohl was die Wirkungen auf die ADHS-Symptomatik als auch die Nebenwirkungen betrifft.

Wichtig zu beachten ist, dass diese Antidepressiva über keine Zulassung für die Indikation ADHS verfügen und sie auch von den S3-Leitlinien nicht empfohlen werden.

■ Nichtmedikamentöse Therapie

Da bei ca. einem Drittel aller ADHS-Betroffenen medikamentöse Therapien nicht ausreichend wirken bzw. zu starken Nebenwirkungen zeigen und bei anderen medikamentös eingestellten ADHS-Betroffenen weiterhin funktionelle Beeinträchtigungen nachweisbar sind, kommen den nichtmedi-

kamentösen Therapien eine besondere Wichtigkeit zu [129]. Insgesamt sind hier vier unterschiedliche Interventionsbereiche zu nennen: 1.) die psychosozialen Interventionen, 2.) die Neurotherapien, 3.) die kognitiven Interventionen und 4.) die Sportinterventionen.

Psychosoziale Interventionen

Psychosoziale Interventionen umfassen psychologische, psychotherapeutische und/oder soziale Maßnahmen zur Verminderung der allgemeinen Symptomlast sowie besseren Bewältigung der ADHS sowie ggf. zur Behandlung weiterer bestehender Komorbiditäten. Ziel ist es, die Störungsakzeptanz zu erhöhen, Verhaltensänderungen einzuüben sowie Alltagsfunktionen zu verbessern.

Zu den konkreten Behandlungsansätzen gehören neben einer allgemeinen Psychoedukation und kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) auch spezifischere, auf der KVT aufbauende Verfahren wie die dialektisch-behaviorale Therapie (DBT) und „Acceptance and Commitment Therapy“ (ACT). Tiefenpsychologische Ansätze werden weniger häufiger eingesetzt. Neben oder ergänzend zur Psychotherapie kann auch Coaching Anwendung finden.

Psychotherapie

Die KVT kann eine ADHS zwar nicht beseitigen, jedoch zur Abmilderung von ADHS-Symptomen sowie zu einem funktionaleren Umgang mit diesen beitragen (für eine Meta-Studie siehe Knouse et al. [130]). Ziel der KVT ist es u.a., dysfunktionale Denk- und Verhaltensmuster zu identifizieren und durch adaptivere Denk- und Verhaltensmuster zu ersetzen. Typische, bei der ADHS angewandte Interventionen sind u.a. die kognitive Umstrukturierung, Verhaltensexperimente, das Einüben neuer Erlebens- und Verhaltensweisen, Problemlösungstrainings, Zeitmanagement-Techniken, Selbstmanagement-Trainings sowie Techniken zur Stärkung der eigenen Selbstregulation und Selbstakzeptanz.

Die DBT wird ebenfalls als wirksam bei der ADHS angesehen [131–133]. Die DBT wurde ursprünglich für die Behandlung von Borderline-Persönlichkeitsstörungen entwickelt, findet mittlerweile jedoch auch erfolgreiche Anwendung in der Behandlung von ADHS. Wesentliches Ziel der DBT ist es, den ADHS-Betroffenen verschiedene Techniken zu vermitteln, mit denen die eigene Emotionsregulation, die zwischenmenschlichen Fähigkeiten sowie die eigene Selbstakzeptanz gestärkt werden. Je nach Ausgestaltung beinhaltet die DBT hierzu u.a. ein Achtsamkeitstraining, ein Fertigkeiten-Training sowie ein individualisiertes Trainingsprogramm zur Arbeit an dysfunktionalen Denkmustern. Das Fertigkeiten-Training sowie das Achtsamkeitstraining können dabei typischerweise auch im Gruppen-Setting durchgeführt werden.

Auch die ACT hat sich als vielversprechender Ansatz für die Behandlung einer ADHS erwiesen [134]. Allgemein zielt die ACT darauf ab, Menschen dabei zu helfen, ein erfülltes und wertorientiertes Leben zu führen, indem man sich auf persönliche Werte konzentriert und sich von einschränkenden Gedanken und Emotionen distanziert. In der Behandlung von ADHS kann die ACT eingesetzt werden, um den Betroffenen dabei zu helfen, ihre ADHS-Symptome zu akzeptieren, acht-

samer zu sein, die eigene Aufmerksamkeit bewusster zu steuern und das Handeln mit den eigenen Werten in Einklang zu bringen. Auch kann die ACT dazu beitragen, impulsives Verhalten zu reduzieren, die Selbstregulation zu verbessern und eine positive Einstellung gegenüber den Herausforderungen im Zusammenhang mit ADHS zu entwickeln.

Coaching

Beim Coaching geht es um die Arbeit mit den praktischen Dingen des Alltages. Während Psychotherapeuten sich eher um pathologische Aspekte einer ADHS kümmern, unterstützen Coaches gezielt bei der Planung, Organisation, Prioritätensetzung und dem Zeitmanagement von Alltagsaufgaben. Idealerweise arbeiten dabei Coach und Therapeut eng zusammen. Positive Effekte wurden sowohl für das Präsenz-Coaching als auch für das Internetbasierte Coaching gefunden [135, 136].

Neurotherapien

Die Neurotherapien lassen sich grob in Neurofeedback und Hirnstimulations-Verfahren unterteilen (für eine Übersicht siehe Rubia et al., [137]). Beim Neurofeedback werden den Patienten Aspekte ihrer eigenen momentanen Hirnaktivität (z. B. die momentane TBR) mittels elektrophysiologischer (z. B. EEG) oder bildgebender Verfahren (z. B. fMRT) rückgemeldet. Das Therapierationale ist dabei, die Patienten in die Lage zu versetzen, ihre eigene Gehirnaktivität selbst zu regulieren und dadurch ihre kognitiven Funktionen zu verbessern. EEG-basierte Neurofeedback-Protokolle werden schon seit den 1970er Jahren erprobt, wobei weiterhin klare Evidenznachweise fehlen [138].

Auch für Hirnstimulationsverfahren fehlen bisher belastbare Daten [139]. Für die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) sowie transkranielle Wechselstromstimulation (tACS) zeigten sich bislang noch keine kognitiven Verbesserungen oder Symptomverbesserungen [140]. Für die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) waren bei dorsolateral präfrontaler Stimulation geringe kognitive Verbesserungen nachweisbar [141]. Für die externe Trigeminierv-Stimulation (eTNS) zeigten sich hingegen mittlere Symptomverbesserungen [139].

Kognitive Interventionen

Ziel der kognitiven Interventionen ist es, funktionelle neuropsychologische Defizite und Symptome der ADHS zu reduzieren bzw. zu verbessern. Wichtig ist hierbei, dass eine Generalisierung über unterschiedliche Funktionen und Situationen erfolgt, damit die erlernten Fähigkeiten später effektiv im Alltag einsetzbar sind. Das Training findet zumeist computergestützt statt, z. B. über Cogpack oder Neuronation. Aktuelle Programme wie z. B. Neuronation passen dabei automatisch ihr Schwierigkeitslevel an die Bedürfnisse der Patienten an und sind plattformübergreifend einsetzbar, also z. B. auch über das eigene Smartphone. Kognitives Training kann prozessbasiert oder strategiebasiert ablaufen [142]. Beim prozessbasierten reititutiven Ansatz sollen durch ausgedehnte Trainingsperioden neuronale Netzwerke angesprochen werden, die in Zusammenhang mit ADHS-Symptomen und kognitiven Beeinträchtigungen gebracht werden. Beim strategiebasierten kompensatorischen Ansatz werden hingegen Strategien und Verhaltensweisen vermittelt, um auftretende Defizite auszu-

gleichen. Eine Kombination aus beiden Ansätzen kann sowohl in Einzel- als auch in der Gruppentherapie zum Einsatz kommen [143].

Sportinterventionen

Es ist nachgewiesen, dass körperliche Aktivität eine positive Auswirkung auf psychische Funktionen haben kann [144]. Im ADHS-Bereich ist dies an Kindern und Jugendlichen gut untersucht [145]. Für Erwachsene gibt es aktuell nur wenige Studien, die dies untersucht haben [146]. Die Ergebnisse sind hier eher gemischt [147, 148]. Es fehlen allerdings Studien, die die Auswirkung von regelmäßigem Sport untersuchten oder die Langzeiteffekte genauer betrachteten. Weitere Studien in diesen Bereichen erscheinen also wünschenswert.

■ Ausblick

Um die Grundlagen der ADHS-Erkrankung noch besser zu verstehen, hat in jüngster Zeit die genetische Forschung zu ADHS durch die Verfügbarkeit großangelegter genomweiter Assoziationsstudien vielversprechende Ergebnisse erbracht. Auch Fortschritte in den bildgebenden Methoden zur Identifizierung struktureller und funktioneller Pathologien der Hirnnetzwerke haben in den letzten Jahren unser Verständnis über ADHS erweitert. Die Ergebnisse lassen hoffen, dass wir in den nächsten Jahren ein noch vollständigeres Bild über die pathophysiologischen Mechanismen von ADHS gewinnen können.

Für die frühzeitige Diagnostik erscheinen die Identifizierung von Biomarkern und Früherkennungsmethoden von großer Bedeutung. In der Therapie sollte die Versorgung der Patienten insbesondere in der Transitionsphase durch ein professionell begleitendes und vom Jugend- zum Erwachsenenalter übergreifendes Versorgungsangebot verbessert und im Erwachsenenalter fortgeführt werden.

Weiterhin ist in der Diagnostik und Therapie der Einsatz digitaler Tools vielversprechend [149, 150]. Mit Hilfe von Virtual Reality lassen sich bspw. realitätsnahe und symptomrelevante, aber dennoch hoch-kontrollierbare Testumgebungen kreieren, die sowohl zu einer verbesserten multimodalen Symptomcharakterisierung sowie zur Entwicklung neuer (Neurofeedback-gestützter) kognitiver Trainingsformen beitragen könnten [112, 151]. Ebenso könnten Apps zukünftig eine bedeutsame Rolle als „virtueller Therapieassistent“ im Alltag von ADHS-Betroffenen spielen, indem sie bspw. psychoedukative Inhalte vermitteln, ein sensorbasiertes Monitoring ermöglichen, bei der Einübung neuer Verhaltensweisen unterstützen und durch Erinnerungsfunktionen zur Medikamenten-Adhärenz beitragen [112]. Überdies bieten Apps den Vorteil, kosteneffizient skalierbar zu sein und auch in unterversorgten ländlichen Regionen zur Gesundheitsversorgung beitragen zu können [149]. Möglicherweise gelingt es durch die digitalen Tools, auch die Behandlungsansätze noch individualisierter zu gestalten, um auf die individuelle Symptomatik noch besser eingehen zu können.

Insgesamt lassen die Fortschritte in der Grundlagenforschung sowie die innovativen Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie auf eine präzisere, frühzeitigere, noch effektivere und auf die Patienten individuell zugeschnittene Versorgung hoffen.

■ Interessenkonflikt

Erstattung von Reisekosten und Teilnahmegebühren bei Fortbildungen von Takeda und Janssen-Cilag. Honorar für eine Onlineveranstaltung von Takeda zum Thema ADHS.

Dr. med. Behrem Aslan



Studium der Humanmedizin an den Universitäten Gießen und Marburg. Facharztausbildung für Neurologie in der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Bergmannsheil in Bochum, im Kreisklinikum in Siegen sowie am Universitätsklinikum Gießen. Facharztausbildung für Psychiatrie und Psychotherapie in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Bonn.

Literatur:

- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942–8.
- Fayyad J et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord* 2017; 9: 47.
- Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 490–9.
- Matte B et al. ADHD in DSM-5: a field trial in a large, representative sample of 18- to 19-year-old adults. *Psychol Med* 2015; 45: 361–73.
- Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2019; 24: 562.
- Chen W et al. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1450–60.
- Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in dsm-iii attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 526–33.
- Faraone SV et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15020.
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 537–51.
- Hohmann S, Häge A, Millenet S, Banaschewski T. [Genetische Grundlagen der ADHS – ein Update.] *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2012; 50: 203–15.
- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126: 51–90.
- Demontis D et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2019; 51: 63–75.
- Demontis D et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics* 2023; 55: 198–208.
- Grimm O, Kranz TM, Reif A. Genetics of ADHD: What should the clinician know? *Curr Psychiatry Rep* 2020; 22: 18.
- Hamza M, Halayem S, Bourguo S, Daoud M, Charfi F, Belhadj A. Epigenetics and ADHD: toward an integrative approach of the disorder pathogenesis. *J Atten Disord* 2019; 23: 655–64.
- Cecil CAM, Nigg JT. Epigenetics and ADHD: reflections on current knowledge, research priorities and translational potential. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2022; 26: 581–606.
- Franz AP et al. Attention-Deficit/Hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018; 141: e20171645.
- Sucksdorff M et al. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of Attention-Deficit/Hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2015; 136: e599–e608.
- Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics* 2011; 127: 858–65.
- Huang L et al. Maternal smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Pediatrics* 2018; 141: e20172465.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 3–16.
- Maher GM et al. Association between pre-eclampsia and attention-deficit hyperactivity disorder: a population-based and sibling-matched cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 2020; 142: 275–83.
- Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for Attention-Deficit/Hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e186606.
- Choi Y, Shin J, Cho KH, Park EC. Change in household income and risk for attention deficit hyperactivity disorder during childhood: A nationwide population-based cohort study. *J Epidemiol* 2017; 27: 56–62.
- Golm D et al. The impact of childhood deprivation on adult neuropsychological functioning is associated with ADHD symptom persistence. *Psychol Med* 2021; 51: 2675–84.
- Nilsen FM, Tulve NS. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. *Environ Res* 2020; 180: 108884.
- Faraone SV et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based Conclusions about the Disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 128: 789.
- Castellanos FX et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740–8.
- Greven CU et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 490–9.
- Castellanos FX et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607–16.
- Hoogman M et al. Subcortical brain volume differences of participants with ADHD across the lifespan: an ENIGMA collaboration. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 310.
- Cupertino RB et al. Reduced fronto-striatal volume in attention-deficit/hyperactivity disorder in two cohorts across the lifespan. *Neuroimage Clin* 2020; 28: 102403.
- Hoogman M et al. Brain imaging of the cortex in ADHD: A coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 531–42.
- Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 191–97.
- Shaw P et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19649–54.
- Almeida Montes LG, Prado Alcántara H, Martínez García RB, De La Torre LB, Ávila Acosta D, Duarte MG. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations. *J Atten Disord* 2013; 17: 641–54.
- Kowalczyk OS, Mehta MA, O'Daly OG, Craud M. Task-based functional connectivity in Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: a systematic review. *Biol Psychiatry Glob Open Sci* 2022; 2: 350–67.
- Sutcbasi B, Metin B, Kurban MK, Metin ZE, Beser B, Sonuga-Barke E. Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 2020; 21: 662–72.
- Cortese S et al. Toward systems neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1038–55.
- Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci* 2012; 16: 17.
- Uddin LQ, Yeo BT, Spreng RN. Towards a universal taxonomy of macro-scale functional human brain networks. *Brain Topogr* 2019; 32: 926.
- Andrews-Hanna JR. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist* 2012; 18: 251.
- Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci* 2015; 38: 433–47.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 9673–8.
- Sonuga-Barke EJS, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 977–86.
- Norman LJ, Sudre G, Price J, Shastri GG, Shaw P. Evidence from 'big data' for the default-mode hypothesis of ADHD: a mega-analysis of multiple large samples. *Neuropsychopharmacology* 2022; 48: 281–9.
- Picon PA et al. Methylphenidate alters functional connectivity of default mode network in drug-naïve male adults with ADHD. *J Atten Disord* 2020; 24: 447–55.
- Little EB et al. Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52: 761–71.
- Cary RP et al. Network structure among brain systems in adult ADHD is uniquely modified by stimulant administration. *Cereb Cortex* 2017; 27: 3970–9.
- Chen L et al. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68: 838–47.
- Aoki Y, Cortese S, Castellanos FX. Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. *J Child Psychol Psychiatry* 2018; 59: 193–202.
- Zhao Y, Yang L, Gong Q, Cao Q, Liu J. Identify aberrant white matter microstructure in ASD, ADHD and other neurodevelopmental disorders: A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2022; 113: 110477.
- Sudre G, Norman L, Bouysy-Kobar M, Price J, Shastri GG, Shaw P. A mega-analytic study of white matter microstructural differences across 5 cohorts of youths with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2023; 94: 18–28.
- Pliszka RS, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 264–72.
- Arnsten AFT. The emerging neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: the key role of the prefrontal association cortex. *J Pediatr* 2009; 154: 1543.
- Arnsten AFT. Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e89–99.
- Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 87: 255–70.
- Cortese S et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 727–38.
- Ilgin N, Senol S, Gucuyener K, Gokcora N, Atavci S, Sener S. Is increased D2 receptor availability associated with response to stimulant medication in ADHD? *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 755–60.
- Badgaiyan RD, Sinha S, Sajjad M, Wack DS. Attenuated tonic and enhanced phasic release of dopamine in attention deficit hyperactivity disorder. *PLoS One* 2015; 10: e0137326.
- Rosa-Neto P et al. Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with

- attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2005; 25: 868–76.
62. Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 2000; 285: 107–10.
63. Spencer TJ et al. Further evidence of dopamine transporter dysregulation in ADHD: a controlled PET imaging study using altoprane. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1059–61.
64. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: Pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatr* 2012; 169: 264–72.
65. Ulke C et al. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with reduced norepinephrine transporter availability in right attention networks: a (S,S)-O-[11C] methyl-reboxetine positron emission tomography study. *Translat Psychiatr* 2019; 9: 1–10.
66. Volkow ND et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naive adults with ADHD. *Neuroimage* 2007; 34: 1182–90.
67. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int* 2015; 82: 52–68.
68. Glaser PEA, Batten SR, Gerhardt GA. The role of glutamate dysregulation in the etiology of ADHD. In: Pavlovic ZM (ed). *Glutamate and Neuropsychiatric Disorders*. Springer, 2022; 467–92.
69. Puts NA, Ryan M, Oeltzschner G, Horska A, Edden RAE, Mahone EM. Reduced striatal GABA in unmedicated children with ADHD at 7T. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2020; 301: 111082.
70. Bollmann S et al. Developmental changes in gamma-aminobutyric acid levels in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry* 2015; 5: e589.
71. Hellmer K, Nyström P. Infant acetylcholine, dopamine, and melatonin dysregulation: Neonatal biomarkers and causal factors for ASD and ADHD phenotypes. *Med Hypotheses* 2017; 100: 64–6.
72. Schote AB, Sayk CAL, Pabst K, Meier JK, Frings C, Meyer J. Sex, ADHD symptoms, and CHRNA5 genotype influence reaction time but not response inhibition. *J Neurosci Res* 2019; 97: 215–24.
73. Lubar JF. Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback Self Regul* 1991; 16: 201–25.
74. Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalograph. *Clinical Neurophysiology* 2003; 114: 171–83.
75. Adamou M, Fullen T, Jones SL. EEG for diagnosis of adult ADHD: a systematic review with narrative analysis. *Front Psychiatry* 2020; 11: 871.
76. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2013; 17: 374–83.
77. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2128–48.
78. Polich J. Attention, probability, and task demands as determinants of P300 latency from auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63: 251–9.
79. Marquardt L, Eichele H, Lundervold AJ, Haavik J, Eichele T. Event-related-potential (ERP) correlates of performance monitoring in adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Front Psychol* 2018; 9: 350686.
80. Kaiser A, Aggensteiner PM, Baumeister S, Holz NE, Banaschewski T, Brandeis D. Earlier versus later cognitive event-related potentials (ERPs) in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 112: 117–34.
81. Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S, Meares R, Clarke S. The modulation of late component event related potentials by pre-stimulus EEG theta activity in ADHD. *Int J Neurosci* 2001; 107: 247–64.
82. Robinson M, Horowitz I, Naim-Feil J, Gothelf D, Levit-Binnun L, Moses E. Effects of methylphenidate on the ERP amplitude in youth with ADHD: A double-blind placebo-controlled cross-over EEG study. *PLoS One* 2019; 14: e0217383.
83. Dolu N et al. Effects of methylphenidate treatment in children with ADHD: a multimodal EEG/fNIRS approach. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 2019; 29: 285–92.
84. Schoenberg PLA, Hepark S, Kan CC, Barendregt HP, Buitelaar JK, Speckens AEM. Effects of mindfulness-based cognitive therapy on neurophysiological correlates of performance monitoring in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 1407–16.
85. Onandia-Hinchado I, Pardo-Palenzuela N, Diaz-Orueta U. Cognitive characterization of adult attention deficit hyperactivity disorder by domains: a systematic review. *J Neural Transmission* 2021; 128: 893–937.
86. Brown TE. ADD/ADHD and impaired executive function in clinical practice. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10: 407–11.
87. Piewsky MA, McGrath RE. The neurocognitive profile of Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: a review of meta-analyses. *Arch Clin Neuropsychol* 2018; 33: 143–57.
88. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington SE. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1336–46.
89. Salomone S, Fleming GR, Bramham J, O'Connell RG, Robertson IH. Neuropsychological deficits in adult ADHD: Evidence for differential attentional impairments, deficient executive functions, and high self-reported functional impairments. *J Atten Disord* 2020; 24: 1413–24.
90. Kofler MJ, Raiker JS, Sarver DE, Wells EL, Soto EF. Is hyperactivity ubiquitous in ADHD or dependent on environmental demands? Evidence from meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2016; 46: 12–24.
91. Jackson JNS, Mackillop J. Attention-Deficit/Hyperactivity disorder and monetary delay discounting: a meta-analysis of case-control studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016; 1: 316.
92. Halbe E et al. Altered interaction of physiological activity and behavior affects risky decision-making in ADHD. *Front Hum Neurosci* 2023; 17: 158.
93. Etkin A, Gyurak A, O'Hara R. A neurobiological approach to the cognitive deficits of psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15: 419.
94. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2020; 395: 450–62.
95. Holst Y, Thorell LB. Functional impairments among adults with ADHD: A comparison with adults with other psychiatric disorders and links to executive deficits. *Appl Neuropsychol Adult* 2020; 27: 243–55.
96. Aduen PA, Day TN, Kofler MJ, Harmon SL, Wells EL, Sarver DE. Social problems in ADHD: Is it a skills acquisition or performance problem? *J Psychopathol Behav Assess* 2018; 40: 440–51.
97. Romo L, Julien Sweets S, Ordonneau P, Blot E, Gicquel L. Road accidents in young adults with ADHD: Which factors can explain the occurrence of injuries in drivers with ADHD and how to prevent it? *Appl Neuropsychol Adult* 2021; 28: 372–7.
98. Adamis D et al. Screening for attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) symptomatology in adult mental health clinics. *Ir J Psychol Med* 2018; 35: 193–201.
99. Loyer Carbonneau M, Demers M, Bigras M, Guay MC. Meta-analysis of sex differences in ADHD symptoms and associated cognitive deficits. *J Atten Disord* 2021; 25: 1640–56.
100. Hinshaw SP, Nguyen PT, O'Grady SM, Rosenthal EA. Annual Research Review: Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: underrepresentation, longitudinal processes, and key directions. *J Child Psychol Psychiatry* 2022; 63: 484–96.
101. Dilling H, Freyberger H. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. 9. Auflage. Hogrefe, 2019.
102. ICD-11 Reference Guide. <https://icdcdn.who.int/icd11referenceguide/en/html/index.html> [accessed Jun. 11, 2023].
103. American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®. Hogrefe, 2018.
104. AWMF – dgkjp – DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrische Jugendmedizin). Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter 2018. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-045> [accessed May 30, 2023].
105. Retz-Junginger P et al. Wender Utah rating scale (WURS-k): Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Nervenarzt* 2002; 73: 830–8.
106. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 885–90.
107. Jacob CP et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 309–17.
108. Piñero-Díez B et al. Psychiatric comorbidity at the time of diagnosis in adults with ADHD: The CAT Study. *J Atten Disord* 2016; 20: 1066–75.
109. Ditrlich I, Philipsen A, Matthies S. Borderline personality disorder (BPD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) revisited – a review-update on common grounds and subtle distinctions. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2021; 8: 22.
110. Philipsen A. Differential diagnosis and comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and borderline personality disorder (BPD) in adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256 (Suppl 1): i42–i46.
111. D'Amelio R et al. Psychoedukation und Coaching ADHS im Erwachsenenalter. 1. Aufl. Urban & Fischer, 2008.
112. Selaskowski B et al. Smartphone-assisted psychoeducation in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Psychiatry Res* 2022; 317: 114802.
113. National Institute für Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management NICE guideline. 2018. [Online]. Available: www.nice.org.uk/guidance/ng87
114. Wolraich ML et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2019; 144: e20192528.
115. Kölle M, Mackert S, Philipsen A. Pharmakotherapie der ADHS im Erwachsenenalter. *Psychopharmakotherapie* 2021; 28: 146–54.
116. Zhu J, Reith MEA. Role of the dopamine transporter in the action of psychostimulants, nicotine, and other drugs of abuse. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7: 393–409.
117. Dela Peña I, Gevorkiana R, Shi WX. Psychostimulants affect dopamine transmission through both dopamine transporter-dependent and independent mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2015; 764: 562–70.
118. Retz W, Retz-Junginger P. Prediction of methylphenidate treatment outcome in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264 (Suppl 1): 35–43.
119. Boland H et al. A literature review and meta-analysis on the effects of ADHD medications on functional outcomes. *J Psychiatr Res* 2020; 123: 21–30.
120. Stuhec M, Lukić P, Locatelli I. Efficacy, acceptability, and tolerability of lisdexamfetamine, mixed amphetamine salts, methylphenidate, and modafinil in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 121–33.
121. Benkert O, Hippus H (Hrsg.) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer Berlin Heidelberg, 2021.
122. Fu D et al. The mechanism, clinical efficacy, safety, and dosage regimen of atomoxetine for ADHD therapy in children: a narrative review. *Front Psychiatry* 2022; 12: 2625.
123. Bymaster FP et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 699–711.
124. Callahan PM, Plagenhoef MR, Blake DT, v. Terry A. Atomoxetine improves memory and other components of executive function in young-adult rats and aged rhesus monkeys. *Neuropharmacology* 2019; 155: 65–75.
125. Radonjić NV, Bellato A, Khoury N, Cortese S, Faraone SV. Nonstimulant medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2023; 37: 381–97.
126. Brown JT et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for cytochrome P450 (CYP) 2D6 genotype and atomoxetine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106: 94–102.
127. Arnsten AFT, Jin LE. Guanfacine for the treatment of cognitive disorders: a century of discoveries at Yale. *Yale J Biol Med* 2012; 85: 45.

128. Iwanami A, Saito K, Fujiwara M, Okutsu D, Ichikawa H. Efficacy and safety of guanfacine extended-release in the treatment of Attention-Deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2020; 81: 7891.
129. Lux S, Rosen H, Aslan B, Philippen A. Nonpharmacological treatment options for attention deficit hyperactivity disorder in adulthood: an update. *Nervenarzt* 2020; 91: 591–8.
130. Knouse LE, Teller J, Brooks MA. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for adult ADHD. *J Consult Clin Psychol* 2017; 85: 737–50.
131. Philippen A et al. Effects of group psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 1199–210.
132. Philippen A et al. Structured group psychotherapy in adults with attention deficit hyperactivity disorder: results of an open multicentre study. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195: 1013–9.
133. Hesslinger B et al. Psychotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in adults – a pilot study using a structured skills training program. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 177–84.
134. Munawar K, Choudhry FR, Lee SH, Siau CS, Kadri NBM, Binti Sulong RM. Acceptance and commitment therapy for individuals having attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A scoping review. *Heliyon* 2021; 7: e07842.
135. Sehlin H, Hedman Ahlström B, Andersson G, Wentz E. Experiences of an internet-based support and coaching model for adolescents and young adults with ADHD and autism spectrum disorder – a qualitative study. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 1–13.
136. Kubik JA. Efficacy of ADHD coaching for adults with ADHD. *J Atten Disord* 2010; 13: 442–53.
137. Rubia K. Neurotherapeutics for ADHD: Do they work? *Psych J* 2022; 11: 419–27.
138. Cortese S et al. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55: 444–55.
139. Rubia K, Westwood S, Aggensteiner PM, Brandeis D. Neurotherapeutics for attention deficit/hyperactivity disorder (adhd): a review. *Cells* 2021; 10: 2156.
140. Kallen K et al. P300 Modulation via transcranial alternating current stimulation in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a crossover study. *Front Psychiatry* 2022; 13: 928145.
141. Salehinejad MA et al. Transcranial direct current stimulation in ADHD: a systematic review of efficacy, safety, and protocol-induced electrical field modeling results. *Neurosci Bull* 2020; 36: 1191–212.
142. Butzbach M, Fuernberger AB, Aschenbrenner S, Weisbrod M, Tucha L, Tucha O. Basic processes as foundations of cognitive impairment in adult ADHD. *J Neural Transm* 2019; 126: 1347.
143. de Oliveira Rosa V et al. Computerized cognitive training for ADHD as an add-on treatment to stimulants: a randomized clinical trial. *J Atten Disord* 2021; 25: 275–85.
144. Maurer A. Acute effects of exercise at different intensities on mood and brain function. *Deutsche Sporthochschule Köln*, 2022. Available: <https://fis.dshs-koeln.de/de/publications/acute-effects-of-exercise-at-different-intensities-on-mood-and-br> [Accessed: Jun. 14, 2023].
145. Sun W, Yu M, Zhou X. Effects of physical exercise on attention deficit and other major symptoms in children with ADHD: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2022; 311: 114509.
146. Abdulghani A, Poghosyan M, Mehren A, Philippen A, Anderzhanova E. Neuroplasticity to autophagy cross-talk in a therapeutic effect of physical exercises and irisin in ADHD. *Front Mol Neurosci* 2022; 15: 997054.
147. Mehren A et al. Acute effects of aerobic exercise on executive function and attention in adult patients with ADHD. *Front Psychiatry* 2019; 10: 444174.
148. Dinu LM et al. The effects of different exercise approaches on attention deficit hyperactivity disorder in adults: a randomised controlled trial. *Behav Sci (Basel)* 2023; 13: 129.
149. Păsărelu CR, Andersson G, Dobrea A. Attention-deficit/hyperactivity disorder mobile apps: A systematic review. *Int J Med Inform* 2020; 138: 104133.
150. Wiebe A et al. Multimodal virtual reality-based assessment of adult ADHD: a feasibility study in healthy subjects. *Assessment* 2022; 30: 1435–53.
151. Wiebe A et al. Multimodal assessment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A controlled virtual seminar room study. *Clin Psychol Psychother* 2023; 30: 1111–29.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 137

Brintellix® 5 mg Filmtabletten. Brintellix® 10 mg Filmtabletten. Brintellix® 15 mg Filmtabletten. Brintellix® 20 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält Vortioxetinhydrobromid entsprechend 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Vortioxetin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171) und zusätzlich bei 5 mg, 15 mg und 20 mg: Eisen(III)-oxid (E 172), bei 10 mg und 15 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **ATC-Code:** N06AX26. **Anwendungsgebiete:** Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5). **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Dänemark. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Örtlicher Vertreter:** Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. **Stand der Information:** Oktober 2023

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 139

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. **Sonstige Bestandteile:** Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **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 (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **ATC Code:** N05CH01. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, 4 rue de Marivaux, 75002 Paris, Frankreich. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** 05/2023

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

VYEPTI® / 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. ATC-Code: N02CD05. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 100 mg Eptinezumab pro ml. Eptinezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der in Pichia-pastoris-Hefezellen produziert wird. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 40,5 mg Sorbitol pro ml. Sonstigen Bestandteile: Sorbitol (E420), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** VYEPTI wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **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. **Inhaber der Zulassung:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dänemark. **Örtl. Vertreter:** Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien. Rezept- und apothekenpflichtig.

▼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.

Stand der Information: Nov 2022

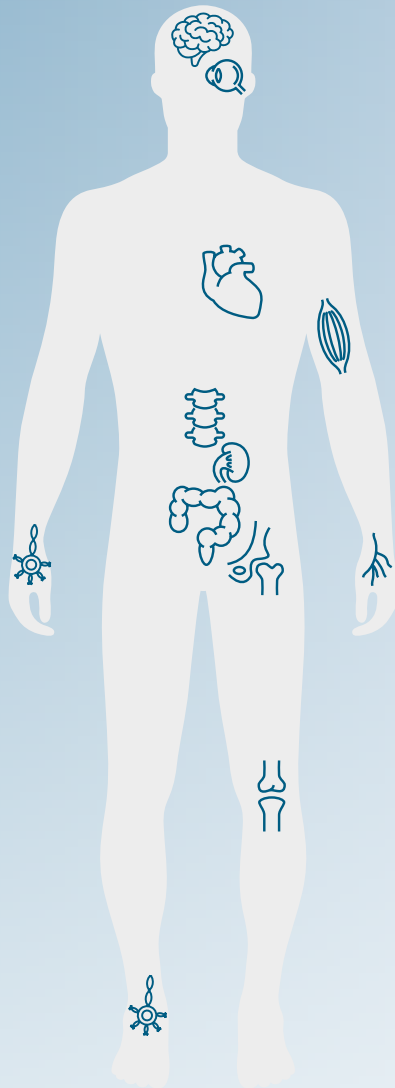
IND: Als Migräneprophylaxeversuch bei Erwachsenen, wenn zuvor zumindest drei medikamentöse Migräneprophylaxeversuche von ausreichender Dauer zu keinem klinisch relevanten Ansprechen geführt haben oder wegen therapiebegrenzender Nebenwirkungen abgebrochen wurden oder wegen Kontraindikationen nicht verwendet werden können.

Die Migräneprophylaxe mit Eptinezumab ist nach drei 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 Eptinezumab) 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 Eptinezumab sowie die drei Monate vor jeder weiteren Kontrolle.

Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch FachärztInnen für Neurologie oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.

ATTR-PN?



Verdachtsindex^{*,1}

**Idiopathische, rasch
progrediente sensomotorische
axonale Neuropathie**

ODER

Atypische CIDP

+ ≥ 1 der folgenden:

Beidseitiges Karpaltunnelsyndrom

Autonome Dysfunktion

Magen-Darm-Beschwerden (Obstipation,
chronische Diarrhoe oder beides), erektile
Dysfunktion, orthostatische Hypotonie

Gangstörungen

Ungeklärter Gewichtsverlust $\geq 5\text{kg}$

**Myokardhypertrophie,
Herzrhythmusstörungen**

Glaskörpertrübungen

Nierenerkrankungen

Familienanamnese

HANDELN SIE SCHNELL.

**ATTR-PN ist lebensbedrohlich und hat einen stark beeinträchtigenden Verlauf.
Eine frühzeitige Diagnose ist von großer Bedeutung.¹**



WWW.VERDACHTUNDIDIAGNOSE.AT

hier erfahren Sie mehr über ATTR-PN.

Referenz:

1. Adams D, Ando Y, Beirão JM et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2021 Jun;268(6):2109-2122.

* Für hATTR-PN in nicht-endemischen Gebieten

CIDP, Chronische entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie;
hATTR-PN, hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
www.pfizer.at | www.pfizermed.at
PP-VYN-AUT-0607/09.2023



■ Strain-level structure of gut microbiome showed potential association with cognitive function in major depressive disorder: A pilot study

Dong Z, Xie Q, Yuan Y, Shen X, Hao Y, Li J, Xu H, Kuang W. *J Affect Disord* 2023; 341: 236–47

Abstract

Background: Although the association between gut microbiota and the pathogenesis of major depressive disorder (MDD) has been well studied, it is unclear whether gut microbiota affects cognitive function in patients with MDD. In this study, we explored the association between gut microbiota and cognitive function in MDD and its possible mechanisms.

Methods: We enrolled 57 patients with MDD and 30 healthy controls (HCs) and used 16S rRNA gene sequencing analysis and shotgun metagenomic

sequencing analysis to determine gut microbial composition.

Results: The richness and diversity of gut microbiota in patients with MDD were the same as those in HCs, but there were differences in the abundance of *Bifidobacterium* and *Blautia*. Compared with HCs, two strains (bin_32 and bin_55) were significantly increased, and one strain (bin_31) was significantly decreased in patients with MDD based on the strain-level meta-analysis. Time to complete the Stroop-C had significant negative correlations with bin_31 and bin_32. Bin_55 had

significant negative correlations with time to complete the Stroop-C, time to complete the Stroop-CW, and repeated animal words in 60 s but significant positive correlations with correct answers in 120 s on the Stroop-CW.

Limitations: This study only tested the cognitive function of MDD in a small sample, which may have caused some bias.

Conclusions: Based on our strain-level analysis, we found that gut microbiota may be associated with the pathogenesis of MDD and may have potential effects on cognitive function.

Die Struktur des Darmmikrobioms auf Stammebene zeigt einen möglichen Zusammenhang mit der kognitiven Funktion bei schweren depressiven Störungen – Pilotstudie

Abstract

Hintergrund: Obwohl der Zusammenhang zwischen Darmmikrobiota und der Pathogenese einer Major-Depression (MDD) gut untersucht wurde, ist unklar, ob Darmmikrobiota die kognitive Funktion bei Patienten mit MDD beeinflussen. In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen Darmmikrobiota und kognitiver Funktion bei MDD und seine möglichen Mechanismen untersucht.

Methoden: Wir haben 57 Patienten mit MDD und 30 gesunde Kontrollpersonen (HCs) aufgenommen und eine 16S-rRNA-Gensequenzierungsanalyse und eine Shotgun-Metagenomsequenzierungsanalyse verwendet, um die mikrobielle Zusammensetzung des Darms zu bestimmen.

Ergebnisse: Der Reichtum und die Vielfalt der Darmmikrobiota waren bei Patienten mit MDD dieselben wie bei gesunden Kontrollen (HCs), es gab jedoch Unterschiede in der Häufigkeit von *Bifidobacterium* und *Blautia*. Im Vergleich zu HCs waren zwei Stämme (bin_32 und bin_55) bei Patienten mit MDD sig-

nifikant erhöht und ein Stamm (bin_31) signifikant verringert, basierend auf der Metaanalyse auf Stammebene. Die Zeit bis zum Abschluss des Stroop-C hatte signifikante negative Korrelationen mit bin_31 und bin_32. Bin_55 hatte signifikante negative Korrelationen mit der Zeit zum Vervollständigen des Stroop-C, der Zeit zum Vervollständigen des Stroop-CW und der Wiederholung von Tierwörtern in 60 s, aber signifikante positive Korrelationen mit korrekten Antworten in 120 s beim Stroop-CW.

Einschränkungen: In dieser Studie wurde die kognitive Funktion von MDD nur in einer kleinen Stichprobe getestet, was möglicherweise zu einer gewissen Verzerrung geführt hat.

Schlussfolgerungen: Basierend auf der Analyse auf Stammebene haben die Autoren herausgefunden, dass die Darmmikrobiota möglicherweise mit der Pathogenese von MDD in Zusammenhang stehen und potenzielle Auswirkungen auf die kognitive Funktion haben können.

■ Repeated co-exposure to Aflatoxin-B1 and Aspartame disrupts the central nervous system homeostasis: Behavioral, biochemical, and molecular insights

Souto NS, et al. *J Food Sci* 2023; 88: 1731–42.

Abstract

Several studies demonstrated the toxicity of Aspartame (ASP) and Aflatoxin-B1 (AFB1) in preclinical models. Although the majority of these reports assessed the

toxic effects of each substance separately, their concomitant exposure and hazardous consequences are scarce. Importantly, the deleterious effects at the central

nervous system caused by ASP and AFB1 co-exposure are rarely addressed. We evaluated if concomitant exposure to AFB1 and ASP would cause behavior-

ral impairment and alteration in oxidative status of the brain in male rats. Animals received once a day for 14 days AFB1 (250 µg/kg, intragastric gavage [i.g.]), ASP (75 mg/kg, i.g.), or both substances (association). On day 14, they were subjected to behavioral evaluation, and biochemical and molecular parameters of oxidative status were measured in the cerebral cortex and hippocampus.

In the open-field test, AFB1 and combination treatments modified the motor,

exploratory, and grooming behavior. In the splash test, all treatments caused a reduction in grooming time compared to the control group. An increase in thiobarbituric acid-reactive substances content induced by AFB1 and combination treatments was observed. The antioxidant defenses (vitamin C, non-protein sulfhydryl, and ferric reducing antioxidant power) were impaired in all groups compared to control.

Regarding molecular evaluation, mitochondrial superoxide dismutase-2 im-

munoreactivity decreased after AFB1 or ASP exposition in the hippocampus. Thus, co-exposure to ASP and AFB1 was potentially more toxic because it aggravated behavioral impairments and oxidative status disbalance in comparison to the groups that received only ASP or AFB1.

Therefore, our data suggest that those substances caused a disruption in brain homeostasis.

Wiederholte gleichzeitige Exposition gegenüber Aflatoxin B1 und Aspartam stört die Homöostase des Zentralnervensystems: Verhaltens-, biochemische und molekulare Erkenntnisse

Abstract

Mehrere Studien zeigten die Toxizität von Aspartam (ASP) und Aflatoxin B1 (AFB1) in präklinischen Modellen. Obwohl in den meisten dieser Berichte die toxischen Wirkungen jeder Substanz separat bewertet wurden, sind deren gleichzeitige Exposition und gefährliche Folgen selten. Wichtig ist, dass die schädlichen Auswirkungen auf das Zentralnervensystem, die durch die gleichzeitige Exposition von ASP und AFB1 verursacht werden, selten thematisiert werden.

Wir untersuchten, ob die gleichzeitige Exposition gegenüber AFB1 und ASP bei männlichen Ratten zu Verhaltensstörungen und einer Veränderung des oxidativen Status des Gehirns führen würde. Die Tiere erhielten 14 Tage lang einmal täglich AFB1 (250 µg/kg, intragastrische Sonde [i.g.]), ASP (75 mg/kg, i.g.) oder beide Substanzen (Assoziation). Am 14. Tag wurden sie einer Verhaltensbewertung unterzogen und biochemische und molekulare Parameter des oxidativen Status in der Großhirnrinde und im Hippokampus gemessen.

Im Freilandtest veränderten AFB1 und Kombinationsbehandlungen das Motor-, Erkundungs- und Putzverhalten. Im Spritztest führten alle Behandlungen zu einer Verkürzung der Fellpflegezeit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es wurde ein durch AFB1 und Kombinationsbehandlungen induzierter Anstieg des Gehalts an Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen beobachtet. Die antioxidativen Abwehrkräfte (Vitamin C, Nicht-Protein-Sulfhydryl und eisenreduzierende antioxidative Kraft) waren in allen Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe beeinträchtigt.

Was die molekulare Bewertung betrifft, so nahm die Immunreaktivität der mitochondrialen Superoxiddismutase-2 nach AFB1- oder ASP-Exposition im Hippokampus ab. Daher war die gleichzeitige Exposition gegenüber ASP und AFB1 potenziell toxischer, da sie im Vergleich zu den Gruppen, die nur ASP oder AFB1 erhielten, Verhaltensstörungen und ein Ungleichgewicht des oxidativen Status verschlimmerte. Daher deuten unsere Daten darauf hin, dass diese Substanzen eine Störung der Gehirnhomöostase verursachten.

Fazit für die Praxis

Der Zusammenhang zwischen Darmmikrobiota und der Pathogenese einer Major-Depression (MDD) ist gut untersucht. Das heißt, man könnte vereinfacht sagen: Die affektive/leibliche Komponente hat einen Zusammenhang mit dem Darmmikrobiom, bei Dysbiosen des Darms fühlt man sich einfach nicht wohl. Unklar ist, ob Darmmikrobiota die kognitive Funktion bei Patienten mit MDD beeinflussen. Die Studie von Dong et al. (2023) weist auf einen Zusammenhang auch mit den kognitiven Funktionen hin: Der Reichtum und die Vielfalt der Darmmikrobiota waren bei Patienten mit MDD dieselben wie bei gesunden Kontrollen, es gab jedoch Hinweise auf Unterschiede in der Häufigkeit von Bifidobacterium und Blautia. Signifikante Unterschiede konnten bei einigen Stämmen gefunden werden.

In diesem Zusammenhang erscheint auch die Studie von Souto et al. (2023) besonders interessant, wo im Tierversuch gezeigt werden konnte, dass wiederholte gleichzeitige Exposition gegenüber Aflatoxin B1 und Aspartam die Homöostase des Zentralnervensystems stört. Aspartam wird als E 951 als künstlicher Süßstoff Lebensmitteln zugesetzt. Die erlaubte maximale Tagesdosis beträgt in der EU 40 mg / Kilogramm Körpergewicht. Aspartam leitet sich von den beiden natürlichen α-Aminosäuren L-Asparaginsäure und L-Phenylalanin ab, die zu einem Dipeptid verknüpft sind. Demnach wären künstlich gesüßte Lebensmittel, die verschimmeln, besonders schädlich.

Der metaphorische gemeinte Satz „Der Mensch ist, was er ißt“ kann hier wieder neu und differenziert ausformuliert werden: Die Wechselwirkung des Mikrobioms, dessen Stoffwechselprodukte und der Nahrungsbestandteile mit dem Körper inklusive Zentralnervensystem müssen als gesamtes System betrachtet werden.

Für das gesamte System eignet sich der Begriff *Leib* im Unterschied zum Körper. In der deutschen Sprache haben wir den Begriff „Leib“, der als „body“ und „soul“ ins Englische übersetzbar ist. Das Mikrobiom gehört nicht zum anatomisch definierten Körper, es ist an der Oberfläche, in den Atemwegen und im Darm. Betrachtet man das Gesamtsystem, umfasst der Leib-Begriff sowohl die Gesamtheit der Körperzellen als auch das

Mikrobiom. Der Begriff Leib wird auch religiös und philosophisch im metaphorischen Sinne genutzt, die verschiedenen Bedeutungsebenen dürfen nicht verwechselt werden. Doch ermöglicht der Begriff eine Verbindung des subjektiven und objektiven Zugangs zu Erkenntnis.

Zusammenfassend können die Befunde der genannten Studien den Blick auf das Gesamtsystem schärfen: Beim lebendigen Menschen bilden schließlich *Körper, Psyche, Seele und Leib* eine Einheit, ein Gesamtsystem.

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



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/JNeurolNeurochirPsychiatr

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei

und Verlag Ges.m.b.H, A-8962 Gröbming,
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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



72 €
pro Monat*
Apothekenverkaufspreis
für Ihre Patient:innen.
Brintellix® 10mg
28 Stk.

Den Alltag im Griff
bei Depression.

Brintellix®

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



1. Aktuelle Fachinformation Brintellix®
* Preis gemäß aktuellem Warenverzeichnis
Fachkurzinformation siehe Seite 132

Brintellix®
vortioxetin

Weiter denken bei Depression

Retardiertes Melatonin kann Schlafqualität von Parkinson-Patienten verbessern

S. Fisch

Je nach Studienlage leiden 88 bis 98 % aller Parkinson-Patientinnen und -patienten unter Schlafstörungen. Dazu zählen Ein- und Durchschlafstörungen, fragmentierter Schlaf und Rapid-Eye-Movement-Schlafverhaltensstörungen. Diese beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen zusätzlich zur Parkinson-Erkrankung massiv. Die Therapie der Schlafstörungen im Rahmen von Parkinson ist bislang unbefriedigend, weil etwa die meisten Hypnotika Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Gedächtnisstörungen und Unruhe verursachen können [1]. Eine verminderte Melatonin-Sekretion und ein gestörter zirkadianer Rhythmus können Schlafstörungen bei Parkinson-Patienten begünstigen [2].

Um festzustellen, ob und inwieweit die Gabe von retardiertem Melatonin („prolonged release melatonin“, PRM, Handelsname Circadin®) die Schlafqualität von Parkinson-Patienten verbessern kann, wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie durchgeführt, in die 34 Personen eingeschlossen wurden [3]. Die Patienten wurden zwischen Januar 2016 und Juli 2018 aus fünf verschiedenen Universitätskliniken in Korea rekrutiert. 50 % der Studienpatienten waren weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 66 Jahre. Der mittlere BMI lag zwischen 23,1 und 25. Die Teilnehmer waren durchschnittlich seit 4,2 bis 5 Jahren krank.

Sie wiesen durchschnittlich einen Gesamtwert des „Sleep Quality Index“ (PSQI) von > 5 auf. Die Patienten wurden 1:1 in zwei Gruppen randomisiert. Die Verum-Gruppe erhielt 2 mg PRM einmal täglich vor dem Schlafengehen, die zweite Gruppe nahm ein Placebo ein. Der Einnahmezeitraum betrug 4 Wochen. Zur Baseline und nach vier Wochen wurde die Schlafqualität mittels PSQI gemessen (primäre Ergebnisse). Als sekundäre Ergebnisse wurden unter anderem Veränderungen der nicht-motorischen Symptome, der Schläfrigkeit und der Lebensqualität gemessen.

■ Besserer Schlaf – weniger Tagesmüdigkeit

Nach einer vierwöchigen Therapie verbesserte sich der PSQI-Wert in der Verumgruppe, im Vergleich zum Ausgangswert und zur Placebogruppe. Die mittlere Veränderung des PSQI betrug in der PRM-Gruppe 1,75 (18,4 %; 95 % CI: 0,33–3,17, $p = 0,049$). In den PSQI-Untergruppen ergaben sich folgende Werte: Die subjektive Schlafqualität stieg an (mittlerer Unterschied 0,38; $p = 0,029$). Auch die Schlaflatenz besserte sich in der PRM- gegenüber der Placebogruppe (mittlerer Unterschied 0,38; $p = 0,029$). Schlafstörungen nahmen in der Verumgruppe im Vergleich zu Placebo ab (mittlerer Unterschied 0,25; $p = 0,041$).

Auch in der „Non-Motor-Symptoms Scale for Parkinson's Disease“ (NMSS) konnten positive Veränderungen unter PRM-Therapie gegenüber Placebo und der Baseline beobachtet werden. So verringerte sich der NMSS insgesamt in der PRM-Gruppe um durchschnittlich 4,19 (7,5 %; 95 % CI: 4,48–6,90; $p = 0,036$).

Auch der Parkinson Disease Questionnaire (PDQ-39) zeigte unter PRM Veränderungen: Nach vier Wochen PRM-Behandlung verbesserte sich der PDQ-39 um durchschnittlich 5,94 (17,7 %; 95 % CI: 0,48–11,40; $p = 0,034$). Die Aspekte „daily living“ und „emotional well-being“ im PDQ-39 verbesserten sich ebenfalls zum Positiven (daily living, mittlerer Unterschied: 3,91; $p = 0,023$, emotional well-being, mittlerer Unterschied: 8,60; $p = 0,034$).

Im Gegensatz dazu wiesen die oben angegebenen Scores bei den Placebo-Patienten im Vergleich zur Baseline keine statistischen Unterschiede auf. Keine Teilnehmerin/kein Teilnehmer meldete Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Gedächtnisstörungen, Unruhe oder ein Restless Legs-Syndrom.

■ PRM verbessert Schlafqualität

Die vorliegende Studie ist die erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von PRM (Circadin®) bei Parkinson-Patienten mit schlechter Schlafqualität. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich retardiertes Melatonin positiv auf die Schlafqualität von Parkinson-Patienten auswirken kann.

Auf der Grundlage der nun vorliegenden Studienergebnisse konnte nachgewiesen werden, dass PRM auch in Bezug auf die Verbesserung der subjektiven Schlafqualität bei Parkinson-Patienten wirksam war. Darüber hinaus zeigte die Studie eine Verbesserung des PSQI um 1,75 Punkte, die jedoch geringer war als die klinisch bedeutsame Veränderung von 4 Punkten, von der in einer früheren Studie ausgegangen worden war [4]. Es sind allerdings noch weitere Vergleichsstudien mit einer erheblich höheren Anzahl von Patienten notwendig, um robustere Ergebnisse erzielen zu können. Dennoch hat die vorliegende Studie in ihren Werten Signifikanz gezeigt.

Die Studienautoren kommen daher zum Ergebnis, dass PRM ein nützliches und sicheres Medikament zur Behandlung schlechter Schlafqualität von Parkinson-Patienten ist. Eine bessere Schlafqualität zeigt außerdem eine Verbesserung in der Bewältigung täglicher Aktivitäten und des Wohlbefindens der Patienten.

Literatur:

1. Daniela A et al. Zolpidem in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 74.
2. Videnovic A, Willis GL. Circadian system – a novel diagnostic and therapeutic target in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2016; 31: 260–9.
3. Ahn JH et al. Prolonged-release melatonin in Parkinson's disease patients with a poor sleep quality: A randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 75: 50–4.
4. Mendes Medeiros CA et al. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2007; 254: 459–64.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

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

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her⁷

Empfehlung als Mittel der ersten Wahl

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

Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung

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



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 05/2023

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.



www.sanova.at

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



Durchschlafen. Durchstarten. ^{1, 2, 3, 4}

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

1 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information_de.pdf, last updated 17.5.2023 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 4 Lemoine P et al (2007) Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. J Sleep Res 16:372-380

circadin®
Retardiertes Melatonin

35. IEC 2023^{*)}: DEEs aus neuropädiatrischer und neurologischer Sicht: Reduktion von Anfällen und Verbesserung nicht-anfallsbedingter Symptome durch Epidyolex®

Entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathien (Developmental epileptic encephalopathies, DEE) werden mit Krampfanfällen und vielen kognitiven, verhaltensbezogenen, motorischen, psychiatrischen und schlafbezogenen Komorbiditäten in Verbindung gebracht [1, 2].

Sie beginnen meist im frühkindlichen Alter, verändern sich phänotypisch und stellen sich im Erwachsenenalter oft anders dar [3–7].

Die Therapie von Anfällen und von nicht-anfallsbezogenen Symptomen bei DEEs ist für die Aufrechterhaltung und Verbesserung der Lebensqualität, die Verhinderung von Komplikationen und den Erhalt von Unabhängigkeit und Mobilität im Erwachsenenalter entscheidend [8–10].

Das zugelassene Cannabidiol- (CBD-) Fertigarzneimittel [11] Epidyolex® hat bei der Therapie der Patienten mit Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom Verbesserungen in Bezug auf die Anfallssituation und auf nicht-anfallsbedingte Symptome gezeigt [12] und verfügt über ein akzeptables Sicherheitsprofil [13].

Wien, 15. September 2023 – Am Beispiel der drei zu den entwicklungsbedingten epileptischen Enzephalopathien zählenden Erkrankungen Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), Dravet-Syndrom (DS) und Tuberöse Sklerose (TSC) diskutierten beim diesjährigen **35. Internationalen Epilepsie-Kongress (IEC) in Dublin** eine Neuropädiaterin und zwei Neurologen über die schwierige Versorgung der betroffenen Kinder und Erwachsenen. Durch die medikamentöse Therapie sollen die unterschiedlichen Anfallsformen, besonders Sturzanfälle, verringert werden, unterstrichen die Experten. Darüber hinaus sei aber auch die Kontrolle nicht-anfallsbedingter Symptome, wie die Verbesserung des Schlafs, der Kognition und des Verhaltens, ein bedeutsames Ziel. Eine Publikumsbefragung im Rahmen des von Jazz Pharmaceuticals organisierten Symposiums zeigte, dass über 90 % der Anwesenden eine Lücke sowohl in der Therapie der Anfälle als auch der nicht-anfallsbedingten Symptome bei DEE sieht. Dass diese in vielen Fällen durch Epidyolex® geschlossen werden können,

zeigten die Referenten anhand von Studien und Fallbeispielen [12–15].

Zunächst erläuterte **Prof. Dr. Peter Widdess-Walsh**, Präsident der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE) aus Dublin, die für die Diagnosen LGS, DS und TSC wichtigen Unterschiede der Erkrankungen besonders im Verlauf des Lebens von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter. Die Symptome und die Elektroenzephalogramme (EEG) präsentierten sich in verschiedenen Altersstufen ganz unterschiedlich. Zudem seien die DEEs von Beginn an schwer zu behandeln. Schon im Kindesalter stellten sich viele Patienten in Spezialkliniken vor, bei denen eine Reihe der vorhandenen Medikamente nicht mehr wirkten oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr vertragen würden, so **Dr. Kerstin Alexandra Klotz**, Neuropädiaterin aus Bonn.

Ziel der Therapie sei sowohl für Kinder als auch für Erwachsene mit einer DEE insbesondere die Reduktion von Anfällen [16, 17]. Es ginge aber auch immer mehr um die Reduktion des Risikos für einen plötzlichen unerwarteten Tod bei einer Epilepsie (SUDEP) [17], ein tolerables Nebenwirkungsprofil sowie eine Verbesserung oder zumindest ein Gleichbleiben des Verhaltens, von

Angzuständen, des Schlafs und anderer für die Lebensqualität wichtiger Punkte.

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Anfällen von Patienten mit LGS, DS und TSC hat das Cannabidiol-Fertigarzneimittel in den Zulassungsstudien gezeigt [18]. Wie Dr. Klotz betonte, reduziere Epidyolex® aus ihrer Sicht besonders das Risiko von Sturzanfällen und könne so die Gefahr von Verletzungen verringern. Anhand eines Fallbeispiels zeigte sie, dass das Medikament – langsam aufdosiert – nur wenige unerwünschte Wirkungen wie Sedierung, Appetitabnahme und Diarrhoe aufweist.

Neben den positiven Effekten auf die Anfallsreduktion stellte die Expertin auch aktuelle Daten zur Wirksamkeit in Bezug auf nicht-anfallsbedingte Symptome vor. In der BECOME-Studie wurde US-amerikanisches Pflegepersonal (n = 498) befragt, wie es die Effekte des Cannabidiol-Fertigarzneimittels bei ihren Patienten einschätze, die drei Monate oder länger mit Epidyolex® behandelt wurden. 77 % der Befragten (n = 315) stellten eine Verbesserung der Anfallsschwere fest. 58 % (n = 210) berichteten über mehr sturz-anfallsfreie Tage im Monat [13]. Jeweils rund 70 % der befragten neuropädiatrisch Tätigen gaben an, dass Kinder mit LGS oder DS, die Epidyolex® erhielten, Verbesserungen in Bezug auf das Erlernen neuer Dinge, mehr Wachheit und Aufmerksamkeit für ihr Umfeld sowie mehr sozio-emotionale Interaktionen zeigten [13]. Dr. Klotz präsentierte zudem Daten, die die Verbesserung der Lebensqualität (von Pflegenden eingeschätzt) und der Schlafmikrostruktur zeigten [19, 20].

Erwachsene Patienten können ein breiteres Spektrum an klinischen Phänotypen aufweisen als pädiatrische Patienten, was zu wesentlichen Unterschieden bei der Diagnose und beim Re-Assessment führt [21–23], so Prof. Widdess-Walsh. DEEs erhielten bei Erwachsenen zu wenig Beachtung. Es gäbe noch

^{*) Quelle:} Symposium von JAZZ Pharmaceuticals zum Thema „Sharing perspectives: Specific DEEs through the lens of a pediatric and an adult neurologist“ anlässlich des 35. Internationalen Epilepsie Kongresses (IEC) vom 2. bis 6. September 2023 in Dublin. Presseaussendung vom 15. September 2023.

Epidyolex® wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.¹

Epidyolex® wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren angewendet.¹

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

DAS LEBEN VON PATIENTEN VERBESSERN

- FLEXIBLE DOSIERUNG¹
- SIGNIFIKANT WENIGER ANFÄLLE¹
- GUTE VERTRÄGLICHKEIT¹



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

Epidyolex® ist seit 1.4.2021 für DS & LGS in der gelben Box.

NEU
seit 1.8.2023
auch für
TSC



Erfahren Sie
mehr auf
www.epidyolex.at

1. Epidyolex® Fachinformation, aktueller Stand.
Datum der Erstellung: Juli 2023. AT-EPX-2200197 V3.0

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 als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren 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:** Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, D04 E5W7, Irland. **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.**

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.
AT-EPX-2300018 V2.0

Für mehr Information kontaktieren Sie bitte: medinfo-int@jazzpharma.com



Jazz Pharmaceuticals

Jazz Pharmaceuticals Austria GmbH, Gertrude-Fröhlich-Sandner-Straße 2-4, Turm 9/9, 1100 Wien,
Kontakt für Österreich: Dr. Maria Heinrich, Tel.: + 43 664 1372 758, E-Mail: maria.heinrich@jazzpharma.com

reichlich Verbesserungspotenzial in der Versorgung. So forderte der Experte eine bessere medizinische Ausbildung in der Erwachsenenmedizin und eine verstärkte Berücksichtigung Erwachsener mit einer DEE in der Forschung.

Über die Erwachsenen-Perspektive sprach auch **Dr. Antonietta Coppola**, Neurologin aus Neapel, Italien. Sie führte eine lange Liste an Komorbiditäten bei Erwachsenen mit einer DEE auf, darunter neurologische, psychologisch-psychiatrische und physische Erkrankungen. Die Schwere der Epilepsie nähme mit dem Alter zu [24]. Sie zeigte mit Fokus auf Erwachsene anhand der Daten der BECOME-Studie [12] das Potenzial des Cannabidiol-Fertigarzneimittels auf: 85 % des Pflegepersonals erwachsener Patienten mit LGS oder DS gaben an, dass die Betroffenen wacher waren und sich kognitiv verbesserten. Die Hälfte der Befragten bestätigte Verbesserungen bei Aktivitäten im Alltag. 82 % des Pflegepersonals schätzten die emotionale Verfassung ihrer Patienten als besser ein. Die Sprache und Kommunikation machten für 79 % bzw. 74 % Fortschritte. Dr. Coppola kam zu dem Schluss, dass Epidyolex® auch bei Erwachsenen mit DEEs zu Verbesserungen der Anfälle und der nicht-anfallsbedingten Komorbiditäten führe – und dies bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil [12, 13].

Literatur:

1. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022; 36: 1079–111.
2. Berg AT et al. Nonseizure consequences of Dravet syndrome, KCNQ2-DEE, KCNB1-DEE, Lennox-Gastaut syndrome, ESES: A functional framework. *Epilepsy Behav* 2020; 111: 107287.
3. Lagae L et al. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60: 63–72.
4. Turner SJ et al. Dysarthria and broader motor speech deficits in Dravet syndrome. *Neurology* 2017; 88: 743–9.
5. Catarino CB et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011; 134: 2982–3010.
6. Specchio N et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1398–442.
7. Villars N et al. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav* 2017; 74: 81–6.
8. Montouris G et al. Expert opinion: Proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox-Gastaut syndrome in adult patients. *Epilepsy Behav* 2020; 110: 107146.
9. Samanta D et al. Management of Lennox-Gastaut syndrome beyond childhood: A comprehensive review. *Epilepsy Behav* 2021; 114: 107612.
10. Cross JH, et al. Expert opinion on the management of lennox-gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017; 8: 505.
11. European Medicines Agency. Epidyolex. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex> (Letzter Zugriff 09/2023).
12. Berg A et al. Non-seizure related outcomes with real-world use of cannabidiol (CBD) in Lennox-Gastaut syndrome (LGS) and Dravet syndrome (DS): BECOME, a caregiver survey. AES Annual Meeting, 3.–7. Dezember 2021: Poster #3.304.
13. Dixon-Salazar T et al. Nonseizure outcomes with cannabidiol (CBD) in pediatric versus adult patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) and Dravet Syndrome (DS): Subgroup Analysis of BECOME, a Caregiver Survey (P14-1.008). *Neurology* 2023; 100 (suppl 2): 2515.

14. Devinsky O et al. Effect of Cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888–97.
15. Thiele EA et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085–96.
16. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for Lennox-Gastaut syndrome: current and future strategies. *CNS Drugs* 2021; 35: 61–83.
17. Wirrell EC et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2022; 63: 1761–77.
18. Fachinformation Epidyolex®, aktueller Stand.
19. Rosenberg EC et al. Quality of life in childhood epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia* 2017; 58: e96–e100.
20. Klotz KA et al. Effect of cannabidiol on interictal epileptiform activity and sleep architecture in children with intractable epilepsy: a prospective open-label study. *CNS Drugs* 2021; 35: 1207–15.
21. Widdess-Walsh P et al. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia* 2013; 54: 1898–904.
22. Epi4K Consortium et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature* 2013; 501: 217–21.
23. Galer PD et al. semantic similarity analysis reveals robust gene-disease relationships in developmental and epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet* 2020; 107: 683–97.
24. Darra F et al. Dravet syndrome: Early electroclinical findings and long-term outcome in adolescents and adults. *Epilepsia* 2019; 60 (Suppl. 3): S49–S58.

Weitere Informationen:

Jazz Pharmaceuticals Austria GmbH
Dr. Maria Heinrich
A-1100 Wien,
Gertrude-Fröhlich-Sandner-Straße 2–4
Tel.: 0664/1372 758
E-Mail: maria.heinrich@jazzpharma.com

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 als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren angewendet. Epidyolex wird als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren 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:** Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, D04 E5W7, Irland. **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.**

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-int@jazzpharma.com

AT-EPX-2300018 V2.0

Welt-Kopfschmerztag am 5. September

Migräneprophylaxe: Moderne Antikörpertherapien reduzieren Attackenhäufigkeit nachhaltig

Rund eine Million Menschen in Österreich leidet daran: Migräne, eine ebenso quälende wie komplexe neurologische Erkrankung, die die Lebensqualität drastisch einschränkt – oft mit weitreichenden Auswirkungen auf das berufliche und soziale Leben. Für die Betroffenen sind aber nicht nur die Migräneanfälle selbst qualvoll, auch die Angst vor dem Auftreten der nächsten Attacke beeinträchtigt das Leben massiv. Von entscheidender Bedeutung ist es daher, auf eine wirkungsvolle prophylaktische Therapie vertrauen zu können. Moderne, spezifisch für Migräne entwickelte Antikörpertherapien sind gut wirksam und gut verträglich [1].

Doch nicht jeder, der an Migräne leidet und für den diese Prophylaxe in Frage käme, erhält diese Therapien auch. Anlässlich des **Welt-Kopfschmerztages am 5. September** mahnt daher die Präsidentin der österreichischen Kopfschmerzgesellschaft, **Dr. Sonja-Maria Tesar**, Migräne immer ernst zu nehmen und den Arzt oder die Ärztin aufzusuchen. Denn der Weg bis zur richtigen Diagnose, aber vor allem bis zur adäquaten Therapie, ist oftmals ein langer.

Unbehandelte Migräne – negative Folgen

Weltweit leiden rund 13 % der Bevölkerung an Migräne [1], in Österreich sind dies mehr als eine Million Menschen. Die Erkrankung wird aber von Außenstehenden oft nicht ernst genommen, die Betroffenen leiden dann „im Verborgenen“. Dr. Sonja-Maria Tesar: „Viele Migräne-Patienten thematisieren ihre Erkrankung nicht, da sie davon ausgehen, dass weder Arbeitgeber noch Familienangehörige verstehen und nachvollziehen können, worunter sie leiden.“ Auch der Weg zu einer korrekten

Migräne-Diagnose und adäquaten Therapie ist in der Praxis oft ein langer, so Dr. Tesar, medizinische Direktorin des LKH Wolfsberg und Leiterin der Kopfschmerzambulanz am Klinikum Klagenfurt. Ein Umstand, der sich als umso ungünstiger erweist, da Migräne diagnostiziert und behandelt gehört: „Sonst wird ein Fortschreiten der Erkrankung gefördert und aus einer episodischen Migräne kann sich eine chronische Migräne entwickeln. Auch die Gefahr des sogenannten Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerzes steigt.“

Dazu kommt, dass mit steigender Häufigkeit der Attacken auch Angst und Depression zunehmend als Begleitsymptome auftreten [2].

Spezifische Migräneprophylaxe – Paradigmenwechsel in der Migränetherapie

Die medikamentöse Prophylaxe von Migräneattacken hat sich dank der Entwicklung einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern grundlegend verändert, denn diese greifen gezielt in das Krankheitsgeschehen ein. Dr. Tesar: „Für die gesamte Klasse der sogenannten CGRP-Antikörper konnte eine ausgezeichnete Wirksamkeit gezeigt werden. Sie hemmen das bei Migräneattacken von den Nervenzellen freigesetzte Neuropeptid CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) und zeigen im Vergleich zu den unspezifisch wirkenden Substanzen, wie z. B. Betablocker, antiepileptische Medikamente oder Antidepressiva, eine effizientere Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit.“

Die seit fünf Jahren verfügbaren CGRP-Antikörper werden zumeist monatlich mittels Injektion oder Pen verabreicht. Neuerdings steht außerdem eine Kurz-

infusion zur Migräneprophylaxe zur Verfügung, die lediglich vier Mal im Jahr gegeben wird. Unter diesen modernen Therapieformen nehmen die Frequenz und Intensität der Attacken ab und die Lebensqualität zu, so Dr. Tesar, und weiter: „Von wirksamer Prophylaxe spricht man bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von 50 % oder mehr bei episodischer Migräne und bei chronischer Migräne von 30 % oder mehr. Es geht aber nicht nur um eine Reduktion der Migränetage, sondern vor allem auch um die Verbesserung der Lebensqualität.“ Studien zeigen, dass eine erfolgreiche Prophylaxe auch den Bedarf an Akutmedikation senkt.

Prophylaxe – wichtiger Bestandteil der Migränetherapie

Leider gebe es noch erhebliche Probleme bei der Umsetzung: Nicht einmal jeder dritte Patient, der auch für eine medikamentöse Attackenprophylaxe geeignet wäre, erhält diese auch [3].

Daher appelliert Kopfschmerz-Spezialistin Dr. Tesar: „Bei Kopfschmerzen bzw. Migräne immer ärztliche Hilfe suchen! Ihr Arzt bzw. Ihre Ärztin wird Ihnen sagen, ob Sie für eine Antikörper-Migräneprophylaxe in Frage kommen.“ Die spezifischen Migräneprophylaktika werden vom Facharzt erstverschrieben, können dann aber vom Hausarzt verabreicht bzw. weiterverschrieben werden.

Literatur:

1. Brössner G. et al. DFP-Literaturstudium: Migräne. Österreichische Ärztezeitung 2021; 9: 22–9.
2. Ishii R et al. Effect of migraine on pregnancy planning: insights from the American Registry for Migraine Research. Mayo Clin Proc 2020; 95: 2079–89.
3. Lipton RB et al. Diagnosis, consultation, treatment, and impact of migraine in the US: Results of the OVERCOME (US) study. Headache 2022; 62: 122–40.

Weitere Information:

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

Red Flags bei sekundärem Kopfschmerz: Alarmzeichen erkennen

Kopfschmerzen als Begleiterscheinung einer Erkrankung können unbehandelt fatal enden. In der Akutphase ist es daher essenziell, die Red Flags des gefährlichen Kopfschmerzes zu kennen und umgehend zu handeln.

Nur acht Prozent aller Kopfschmerzerkrankungen sind sekundärer Natur und Symptom anderer – mitunter gefährlicher – Erkrankungen. Das Spektrum dieser Grunderkrankungen ist breit und reicht von einem Trauma oder einer Verletzung des Kopfes und/oder der Halswirbelsäule, über Gefäßstörungen, nicht-vaskuläre intrakranielle Störungen, Substanzen oder deren Entzug, eine Störung der Homöostase bis hin zu Infektionen etc. [1].

Wesentliche Aufgabe im Praxisalltag ist es, gefährliche von nicht gefährlichen Kopfschmerzen zu unterscheiden – was nicht immer einfach ist. Viele gefährliche Kopfschmerz-Syndrome können beispielsweise dem Spannungskopfschmerz ähneln. Jedoch kann ein Nicht-Erkennen von gefährlichen Kopfschmerzsyndromen für Patienten eine permanente neurologische Störung oder auch ein letales Ende zur Folge haben. Die Diagnose von Kopfschmerzen erfordert daher ein rasches und strukturiertes Vorgehen.

Dissektion – häufiger Grund für juvenilen Schlaganfall

Ein Beispiel für die Wichtigkeit des schnellen Handelns sind Dissektionen der hirnzuführenden Arterien. Ein Riss in der Arterienwand ist generell eine zwar seltene Ätiologie für einen Insult, bei jüngeren Menschen (< 50 Jahren) jedoch für bis zu einem Viertel aller Schlaganfälle verantwortlich. Neben den Leitsymptomen wie seitliche Hals- und Nackenschmerzen ist das Horner-Syndrom ein



PD Dr. Nenad Mitrovic

neurologisches Symptom, das man in der Akutaufnahme erkennen sollte [2].

Patienten mit hohem Risiko erkennen

Eine der wichtigsten Red Flags für Patienten mit hohem Risiko ist ein ausgeprägter und sehr plötzlich einsetzender Kopfschmerz (Donnerschlag- oder Vernichtungskopfschmerz) – vor allem dann, wenn der Schmerz bislang noch nie oder in anderer Form auftrat („first or worst“). Dafür können mehrere Syndrome verantwortlich sein, vor allem aber ist eine lebensbedrohliche Subarachnoidalblutung (SAB) – meist durch ein geplatztes Aneurysma – auszuschließen [3].

Ein weiteres Krankheitsbild mit hohem Risiko ist das reversible zerebrale Vaskokonstriktionssyndrom, das meist Frauen in der vierten Lebensdekade und häufig postpartal betrifft. Die Kopfschmerzen dauern zwischen ein und drei Stunden an und ähneln denen der SAB. Sie werden nach der Attacke zwar weniger, bleiben jedoch als leichter Hintergrundkopfschmerz mit wiederkehrenden Attacken typischerweise etwa drei Wochen konstant bestehen [4]. Auslöser sind meist entweder Medikamente oder Drogen.

Weitere Red Flags sind beispielsweise Begleitinfektionen wie eine Sinusitis oder Mastoiditis. Bei einer Meningitis oder Enzephalitis sind zusätzliche Sensusveränderungen und Bewusstlosigkeit Alarmzeichen. Bekommt ein Patient eine Synkope, sollte man an Schlaganfall, SAB oder an eine Blutung denken und hinter epileptischen Anfällen kann eine Raumforderung stecken [3]. Das erstmalige Auftreten von Kopfschmerzen ab dem 50. Lebensjahr ist ein unabhängiger

Prädiktor für einen gefährlichen sekundären Kopfschmerz [5].

Fazit für die Praxis

Es ist essenziell, gefährliche von nicht-gefährlichen Kopfschmerzen zu unterscheiden. Um potenziell lebensbedrohliche Verläufe zu verhindern, braucht es ein rasches sowie strukturiertes Vorgehen und das Wissen um die Red Flags – eine Änderung des Schmerzcharakters ist zum Beispiel ein wichtiges Warnsignal für ein sekundäres Kopfschmerzsyndrom.

Warnsignale gefährlicher Kopfschmerzen

- S – Systemisch
- N – Neurologische Symptome
- O – „Onset“ (plötzlich)
- O – „Older“ (erstmaliges Auftreten bei älteren Patienten)
- P – „Previous“ (Unterschied zu früher aufgetretenem Kopfschmerz)

Quelle: (nach [3])

Literatur:

1. Göbel H. Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapie in der Praxis. 3. Auflage. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2012.
2. Ringelstein E, Dittrich R (geteilte Erstautorenschaft) et al. S1-Leitlinie Spontane Dissektionen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien. 2016. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 30.10.2023).
3. Do TP et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNN00P10 list. *Neurology* 2019; 92: 134.
4. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 906–17.
5. Locker TE et al. The utility of clinical features in patients presenting with nontraumatic headache: an investigation of adult patients attending an emergency department. *Headache* 2006; 46: 954–61.



Grünenthal Informations-Service für medizinische Fachkräfte.

Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert!

Quelle: „CHANGE PAIN compact“, Vortrag: Prim. Priv.-Doz. Dr. Nenad Mitrovic, Abteilung für Neurologie am Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck, 6. Oktober 2023

QUTENZA®

LOKALE ANWENDUNG. LOKALE WIRKUNG.¹

Topische Therapie mit breiter
Zulassung bei allen peripheren
neuropathischen Schmerzätiologien

- Schneller Wirkeintritt^{2*} & langanhaltende Schmerzlinderung³
- Gute Verträglichkeit²
- Bei lokalisierten peripheren neuropathischen Schmerzen ist der primäre Einsatz zu erwägen⁴
- Möglichkeit der Krankheitsmodifikation durch Nervenregeneration^{5,6}



Weitere Infos:
www.grunenthalhealth.at

Qutenza®
Capsaicin 179 mg kutanes Pflaster

1. Fachinformation Qutenza®, Stand Mai 2023. | 2. Haanpää M et al., Eur J Pain. 2016;20(2):316–328. | 3. Mou J. et al., Clin J Pain. 2014;30:286–94. | 4. Schlereth T, et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen; S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien>. 2019. | 5. Anand P, et al. J Pain Res. 2019;12:2039–52. | 6. Anand P, et al. Front Neurol 2021;12:722875 | *im Vergleich zu Pregabalin

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), 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:** Oktober 2023.

**RESPONSIBLE
USAGE**
opioid-info.com



NEU
Grüne Box IND*

ENDLICH

WIEDER DABEI!

i.v.-Migräneprophylaxe mit VYEPTI®

▼ **STARK:** Reduziert signifikant die MMDs gegenüber Placebo^{1,2}

▼ **SCHNELL:** Wirkt bereits an Tag 1¹⁻⁴

▼ **LANG WIRKSAM:** Anwendung 1x alle 12 Wochen⁵

 **vyepti**[®]
(eptinezumab)
100 mg/mL



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

Fachkurzinformation siehe Seite 132

Quellen: 1. Ashina M, et al., Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Cephalalgia. 2020 Mar;40(3):241–54. 2. Lipton RB et al., Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. Neurology. 2020 Mar 31;94(13):e1365–77. 3. Dodick DW et al., Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic Migraine Beginning on Day 1 After Dosing. Headache. 2020; 60(10): 2220–2231. 4. Winner PK et al., Effects of Intravenous Eptinezumab vs Placebo on Headache Pain and Most Bothersome Symptom When Initiated During a Migraine Attack: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021 Jun 15;325(23):2348-2356. 5. Aktuelle Fachinformation Vyepti®. *IND: siehe Fachkurzinformation



www.vyepti.at