

Journal für

Neurologie, N und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für E

Abilify Maintena® 960 mg

Alle **2** Monate bei Schizophrenie

**GRÜNE
BOX
AB 1.1.**

2-Monatsdepot Abilify Maintena® 960 mg

- ▶ **Stabile Plasmaspiegel** über 2 Monate^{1(a)}
- ▶ **Aufrechterhaltung der klinischen Stabilität und Lebensqualität**^{2(a)}
- ▶ Vergleichbares **Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil** wie Abilify Maintena® 400 mg^{1(a)}
- ▶ Das längere Injektionsintervall bietet **mehr Flexibilität und Komfort**



Lundbeck Austria GmbH, Spaces Square One, Leopold Ungar Platz 2, 1190 Wien

(a) Die Aussagekraft der offenen Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen, wie der Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen, die die Aussagen beeinflussen. Primäre Endpunkte betrafen den Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Aripiprazol 960mg alle 2 Monate und Aripiprazol 400mg einmal monatlich sowie den entsprechenden Vergleich der therapeutischen Plasmakonzentrationen. Sekundäre Endpunkte betrafen die Wirksamkeit. Das Studiendesign war nicht ausgelegt, um die statistische Signifikanz von Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei den Wirksamkeitsmerkmalen zu zeigen. **1.** Harlin M et al., A Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Parallel-Arm, Pivotal Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Aripiprazole 2-Month Long-Acting Injectable in Adults With Schizophrenia or Bipolar I Disorder. CNS Drugs 2023; Apr;37(4):337-350. **2.** Citrome L et al., Safety and Efficacy of Aripiprazole 2-month Ready-to-Use 960 mg: Secondary Analysis of Outcomes in Adult Patients With Schizophrenia in a Randomized, Open-label, Parallel-Arm, Pivotal Study. J Clin Psychiatry. 2023;84(5):23m14873.

ABILIFY MAINTENA 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Antipsychotikum. ATC Code: N05AX12. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Abilify Maintena 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Jede Fertigspritze enthält 720 mg Aripiprazol pro 2,4 ml (300 mg/ml). Abilify Maintena 960 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Jede Fertigspritze enthält 960 mg Aripiprazol pro 3,2 ml (300 mg/ml). **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Natrium, Macrogol400, PovidonK17 (E1201), Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E339), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E524), 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:** Juni 2024.

Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Tabelle 1a: Endocannabinoide und ihre Rezeptoren (nach [4, 19, 25])

Endocannabinoid	Rezeptor(en)
N-Arachidonylethanolamid (AEA; Anandamid)	CB1R (hohe Affinität, partieller Agonist)
2-Arachidonoylglycerol (2-AG)	CB1R (moderate Affinität, voller Agonist) CB2R (voller Agonist)

Tabelle 1b: Endocannabinoidrezeptoren und ihre Verteilung (nach [4, 19, 25])

Rezeptor	Lokalisation
CB1R	ZNS Gastrointestinaltrakt Leber Kardiovaskuläres System Skelettmuskel Reproduktionssystem
CB2R	Immunzellen Kardiovaskuläres System Gastrointestinaltrakt Leber Fettgewebe Knochen Reproduktionssystem

TRENDS & PERSPEKTIVEN IN DER NEUROCHIRURGIE

„Roboterchirurgie“

A. Gruber

NEUROLOGIE

Non-Compaction Kardiomyopathie: Fallbericht einer seltenen Schlaganfallursache

C. Kirchstetter

Vom normalen Altern bis zur Antikörpertherapie

H. Untersteiner, E. Stögmänn

NEUROCHIRURGIE

Traumatische spinale Subarachnoidalblutung: ein anschaulicher Fall mit Literaturübersicht

M. Buchta, A. Eckert, J. C. Griessenauer, L. Grassner

PSYCHIATRIE

Das Endocannabinoidsystem bei Schizophrenie – neue Einblicke und mögliche Therapieansätze

C. M. Diendorfer, U. Sauerzopf, N. Praschak-Rieder, M. Willeit, A. Weidenauer

RUBRIKEN

New-Screen Psychiatrie

Für Sie gelesen

Aktuelles

Pharma-News

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

LGS, DS und TSC

BEGEGNEN SIE DER KOMPLEXITÄT UND ENTDECKEN SIE IHREN PATIENTEN NEU: MIT EPIDYOLEX®



EPIDYOLEX® kann die **Anfallsfrequenz** **signifikant** senken bei multiplen Anfallstypen und Altersgruppen.¹



EPIDYOLEX® konnte die **Lebensqualität** **verbessern** bei Kognition, Verhalten, Schlaf und Kommunikation.^{2,3}



EPIDYOLEX® zeigte ein **gutes** **Verträglichkeitsprofil** über 3 Jahre.⁴⁻⁶

LGS, DS und
TSC in der
gelben Box

DS, Dravet-Syndrom; LGS, Lennox-Gastaut-Syndrom; TSC, Tuberöse Sklerose.

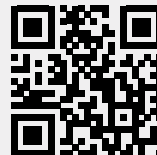
1. Fachinformation Epidyolex®, aktueller Stand. 2. Berg AT, et al. Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Research*. 2024;200:107280. 3. Wilson SML, et al. Caregiver-Reported Nonseizure Outcomes With Real-World Use of Cannabidiol in Tuberous Sclerosis Complex: Interim Results From the BECOME-TSC Survey. *American Epilepsy Society Annual Meeting*, 1 – 5 December 2023, Orlando, FL, USA. Poster 2.499, <https://www.gwarcodes.com/uploads/208797.pdf>. 4. Scheffer IE, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(10):2505–2517. 5. Patel AD, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia*. 2021;62(9):2228–2239. 6. Thiele EA, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Add-on Cannabidiol (CBD) for Seizures Associated with Tuberous Sclerosis Complex (TSC): 3-Year Results from GWPCARE6 Open-Label Extension (OLE) (P14-1.004). *Neurology*. 2023;100(17_supplement_2):2500.

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 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 Informationen kontaktieren Sie bitte:** medinfo-int@jazzpharma.com AT-EPX-2300018 V2.0



Erfahren Sie
mehr auf
www.epidyolex.at

93 „Roboterchirurgie“

A. Gruber

Neurologie

95 Non-Compaction Kardiomyopathie: Fallbericht einer seltenen Schlaganfallursache

C. Kirchstetter

99 Vom normalen Altern bis zur Antikörpertherapie

H. Untersteiner, E. Stögmann

Neurochirurgie

104 Traumatische spinale Subarachnoidalblutung: ein anschaulicher Fall mit Literaturübersicht

M. Buchta, A. Eckert, J. C. Griessenauer, L. Grassner

Psychiatrie

109 Das Endocannabinoidsystem bei Schizophrenie – neue Einblicke und mögliche Therapieansätze

C. M. Diendorfer, U. Sauerzopf, N. Praschak-Rieder, M. Willeit, A. Weidenauer

Rubriken

114 New-Screen Psychiatrie

116 Für Sie gelesen

Aktuelles

120 EEC 2024 – Mehr als nur Anfälle reduzieren: Therapie von „Developmental Epileptic Encephalopathies“ (DEEs)

122 Pharma-News

94 Impressum

125 Hinweise für Autoren

Titelbild: Tabelle 1a: Endocannabinoide und ihre Rezeptoren, Tabelle 1b: Endocannabinoidrezeptoren und ihre Verteilung. Aus C. M. Diendorfer et al., Das Endocannabinoidsystem bei Schizophrenie – neue Einblicke und mögliche Therapieansätze, S. 110.

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 Dr. Lucie Bartova, Wien
Univ.-Prof. Dr. Thomas Berger, Wien
Assoc.-Prof. PD Dr. Christian Dorfer, Wien
Prim. PD Dr. Dr. Andreas Erfurth, Wien
PD Dr. 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

Assoc.-Prof. PD Dr. Lukas Pezawas, Wien
OÄ Dr. Agnes Pirker-Kees, Wien
Dr. Christa Rados, Villach
Univ.-Prof. Dr. Karl Rössler, Wien
Prof. Dr. med. Dan Rujescu, Wien
Prim. Assoc.-Prof. PD Dr. Stefan Seidel, Bad Pirawarth
PD Dr. Marie Spies, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Claudius Thomé, Innsbruck
DDr. Ana Weidenauer, Wien
Assoc.-Prof. PD Dr. Dietmar Winkler, Wien
A. o. Univ.-Prof. Dr. Christian Wöber, Wien
A. o. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Zimprich, Wien

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 179mg 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), Natriummetat (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



„Roboterchirurgie“

A. Gruber



Univ.-Prof.
Dr. Andreas Gruber

Der Begriff „Roboterchirurgie“ ist in den vergangenen Jahren populär geworden und wird häufig recht undifferenziert für chirurgische Eingriffe unter Verwendung fortschrittlicher mechatronischer Systeme verwendet. Diese Herleitung des Begriffes ist aber ebenso unzutreffend wie die Annahme, dass darunter KI-basierte robotische Systeme, welche intraoperativ autonome Entscheidungen treffen können, zu verstehen sind. Streng genommen sind die Begriffe Operationsroboter sowie die davon abgeleitete Roboterchirurgie nicht existent, da autonome robotische Systeme intraoperativ in der Humanmedizin weder juristisch Einsatz finden dürfen noch medizintechnisch derzeit Einsatz finden können.

Die beiden häufig unter dem Begriff Operationsroboter missverstandenen Systeme sind intraoperative Mikromanipulatoren sowie navigationsgeführte Zielführungssysteme. Beide Techniken werden in vielen Bereichen der Humanmedizin eingesetzt und finden auch bei speziellen neurochirurgischen Eingriffen Verwendung.

Intraoperative Mikromanipulatoren stellen medizintechnische Systeme dar, welche dem Menschen chirurgisch technisch dahingehend überlegen sein können, als dass sie entweder die Hand- bzw. Fingerbewegungen des Operators durch hohe mechanische Übersetzung im Submillimeterbereich exakter und tremorfrei auf das Operationsgebiet übertragen oder chirurgische Handlungen in der menschlichen Hand nicht möglichen Freiheitsgraden durchführen können. Diese Systeme sind insbesondere in den Bereichen der Urologie, Gynäkologie und Abdominalchirurgie verbreitet. Der ursprünglich damit ebenfalls einhergehende Wunsch, mit diesen Geräten komplexe Eingriffe über große Distanzen durchführen zu können, konnte aufgrund der mit der Entfernung proportional steigenden Signalübertragungszeiten nicht bzw. nicht in dem erhofften Ausmaß erfüllt werden.

Im Bereich der zerebralen Neurochirurgie finden solche Systeme insbesondere deshalb derzeit noch keinen Einsatz, weil der Operator mit diesen Systemen kein haptisches Feedback erhält, d.h. die für die Dosierung der mechanischen, auf das Gehirn einwirkenden, chirurgischen Kräfte können in Ermangelung von taktiler Rückmeldung nicht bzw. nur unzureichend dosiert werden. In Kenntnis der im Vergleich mit anderen Organsystemen deutlich höheren Vulnerabilität des zerebralen Parenchyms stellt dieses Problem ein wesentliches Hindernis für den Einsatz intraoperativer Mikromanipulatoren in der zerebralen Neurochirurgie dar. Dazu kommen rein praktische operative Probleme: Während in der Abdo-

minalchirurgie zahlreiche Ports durch kleine Öffnungen in der Bauchwand eingebracht werden können und der intraabdominale Raum durch Gasinsufflation zur ausreichenden chirurgisch technischen Manipulation erweitert werden kann, ist ein solches Vorgehen in der zerebralen Neurochirurgie nicht möglich bzw. sind die analog dazu nötigen Abläufe wie multiple Bohrlochtrepanationen o.ä. gänzlich unpraktikabel und mit behandlungsassoziierter Morbidität verbunden.

Auch die sogenannte zerebrale Roboterangiographie beruht lediglich darauf, dass einige Teilschritte der Intervention durch Mikromanipulatoren durchgeführt werden, während andere Schritte wie beispielsweise die Leistenpunktion, der Führungsdrahtwechsel oder der Makrokatheterzugang über anatomisch ungünstige „hostile“ Aortenbögen zu den supraaortalen Gefäßen weiterhin manuell erfolgen muss. Die durch Einsatz dieser Technik erhoffte Verkürzung der Eingriffszeit und damit der Strahlenbelastung ist noch nicht in der erwarteten Weise eingetreten. Während Interventionen, welche auf selbstexpandierenden Kräften der Implantate beruhen, d.h. Stentimplantation in supraaortalen Arterien oder im Sinus transversus, in der medizinisch-wissenschaftlichen Fachliteratur mit Erfolg berichtet worden sind, bestehen auch hier durch das im Wesentlichen fehlende haptische Feedback erhebliche Probleme in der Durchführung tatsächlich komplexer Interventionen (Angiomembolisation mit flüssigen Embolisationsmaterialien, intraaneurysmale Manipulationen).

Navigationsbasierte Zielführungssysteme ermöglichen die exakte Lokalisation von oberflächlichen oder tiefen chirurgischen Zielstrukturen, wobei die dafür erforderlichen, vom Operator vorbestimmten Trajekte für die Instrumente in Abhängigkeit des Systems entweder automatisch angefahren oder zumindest für die manuelle Einstellung definiert werden. Solche Systeme finden beispielsweise in der Kieferchirurgie und der Orthopädie Einsatz und werden auch in der Neurochirurgie bei zahlreichen Eingriffen verwendet. Im Bereich der zerebralen Neurochirurgie stellen diese Systeme eine Erweiterung der Möglichkeiten bei rahmenlos stereotaktisch geführten Eingriffen dar, wie beispielsweise Hirn- und Tumobiopsien, Zystenpunktionen oder Elektrodenimplantationen (DBS, SEEG). Insbesondere bei Eingriffen, welche die Durchführung multipler Biopsien oder multiple Elektrodenimplantationen erfordern, kann dadurch ein erheblicher Zeitgewinn ohne Präzisionsverlust erzielt werden.

Auch im Bereich der spinalen Neurochirurgie halten diese Systeme dzt. Einzug und ermöglichen bei komplexen,

multisegmentalen, ventrodorsalen, instrumentierten Fusionsoperationen eine präzisere Pedikelschraubenimplantation bei gleichzeitig deutlich reduzierten Operationszeiten. Insbesondere bei minimal invasiver Operationstechnik, d.h. bei Einsatz von spinaler Navigation, intraoperativer Bildgebung, perkutaner Operationstechnik und Einsatz eines navigationsbasierten Zielführungssystems, kann das Gewebstrauma wesentlich reduziert werden. In Abhängigkeit des Systems existieren sowohl dedizierte kraniale und spinale Applikationen als auch Modelle, welche nach geringfügiger Adaptierung sowohl für kraniale als auch für spinale Eingriffe eingesetzt werden können.

Literatur:

1. Ball T, Gonzalez-Martinez J, Zemmar A, et al. Robotic applications in cranial neurosurgery: Current and future. *Oper Neurosurg* 2021; 21: 371–9.
2. Dittono F, Pettenuzzo G, Montanaro F, et al. Head-to-head comparison of DaVinci and Hugo RAS robotic platforms for robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2024; October 15. doi: 10.1038/s41391-024-00908-x [online ahead of print].
3. Abbas R, Saiegh FA, Naamani KE, et al. Robot-assisted carotid artery stenting: outcomes, safety, and operational learning curve. *Neurosurg Focus* 2022; 52: E17.

Allen Systemen ist aber gemein, dass sie mit Robotern im Sinne von KI basierten Medizintechnikprodukten, welche intraoperativ autonome Entscheidungen treffen können, nichts zu tun haben.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Andreas Gruber
Universitätsklinik für Neurochirurgie
Kepler Universitätsklinikum
Johannes-Kepler-Universität Linz
Neuromed-Campus
A-4020 Linz, Wagner-Jauregg-Weg 15
E-Mail: andreas.gruber_1@kepleruniklinikum.at

4. Dorfer C, Minchev G, Czech T, Wolfsberger S, et al. A novel miniature robotic device for frameless implantation of depth electrodes in refractory epilepsy. *J Neurosurg* 2017; 126: 1622–8.
5. Liu L, Mariani SG, De Schlichting E, et al. Frameless ROSA robot-assisted lead implantation for deep brain stimulation: technique and accuracy. *Oper Neurosurg* 2020; 19: 57–64.
6. Asuzu DT, Buchholz AL. MAZOR-X robotic-navigated percutaneous C2 screw placement for Hangman's fracture: a case report. *J Spine Surg* 2021; 7: 439–44.

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 Magnetonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in

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

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

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

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

Non-Compaction Kardiomyopathie: Fallbericht einer seltenen Schlaganfallursache

C. Kirchstetter

Kurzfassung: Die Non-Compaction-Kardiomyopathie (NCCM) oder „left ventricular non compaction cardiomyopathy“ (LVNC) ist eine seltene, genetisch bedingte Herzerkrankung. Die Erkrankung ist durch eine gestörte Entwicklung des Herzmuskels während der embryonalen Phase gekennzeichnet. Im Gegensatz zu einem normalen Herzmuskel, der eine kompakte Struktur aufweist, zeigt sich bei NCCM eine vermehrte trabekuläre Struktur mit tiefen Einbuchtungen (Trabekel) im Herzmuskelgewebe. Klinische Charakteristika der NCCM beinhalten Herzinsuffizienz, atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen sowie das Auftreten thromboembolischer Ereignisse, wobei die Patienten sich auch asymptomatisch präsentieren können. Es gibt keine spezifische Therapie für die NCCM: Die Therapie zielt auf eine Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse sowie eine Behandlung der Herzinsuffizienz, der Rhythmusstörungen und der Linksventrikelfunktion ab.

Wir berichten über den Fall eines Patienten mit wiederholten kardioembolischen Schlaganfällen, wo sich in der weiteren Abklärung eine Non-Compaction-Kardiomyopathie als ursächlich herausstellte. Die Anamnese, Diagnostik und Therapie werden hierzu dargelegt.

Schlüsselwörter: Non-Compaction-Kardiomyopathie, Schlaganfall

Abstract: Non-compaction cardiomyopathy – case report of a rare stroke-cause. The non-compaction cardiomyopathy (NCCM) or left ventricular non-compaction cardiomyopathy (LVNC) is a rare cardiomyopathy caused genetically. The disease is caused by a disrupted development of the cardiac muscle during the embryonic phase. In contrast to

a normal cardiac muscle, who shows compact structure, in the NCCM there are more trabecular structures with deep indentations (trabeculae) in the cardiac muscle tissue. Clinical features of the NCCM include heart failure, atrial and ventricular rhythm disorders and also thromboembolic events like strokes. The disease however could also be asymptomatic. There is no specific therapy for the NCCM; the therapy goal is prevention of thromboembolic events and treatment of heart failure, rhythm disorders and reduced left ventricular ejection fraction.

We present a case report of a patient with repeated cardioembolic strokes who suffered from a non-compaction cardiomyopathy. Anamneses, diagnosis and therapy will be presented. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2024; 25 (4): 95–8.**

Keywords: Non-compaction cardiomyopathy, stroke

■ Einleitung

Die Non-Compaction-Kardiomyopathie (NCCM) ist eine seltene, genetisch bedingte Herzerkrankung, welche im Jahr 1984 klinisch erstmals beschrieben wurde [1].

Sie ist durch eine gestörte Entwicklung des Herzmuskels während der embryonalen Phase gekennzeichnet [2, 3]. Die in der Embryonalentwicklung vorliegende starke Trabekularisierung trägt – durch die resultierenden tiefen Recessus – zur Blutversorgung des Myokards bei, solange noch keine funktionellen Koronararterien vorhanden sind. Im gesunden Herzen kommt es in weiterer Folge zu einer konsekutiven Umwandlung in Kapillaren [4]. Liegen nun genetische Mutationen vor, kann es zu Fehlfunktionen der ventrikulären Kompaktion kommen. Somit liegt im Gegensatz zu einem normalen Herzmuskel, der eine kompakte Struktur aufweist, bei der NCCM eine vermehrte trabekuläre Struktur mit tiefen Einbuchtungen (Trabekel) im Herzmuskelgewebe vor. Die gesteigerte Nicht-Kompaktion des Myokards kann in weiterer Folge die Pumpfunktion des Herzens beeinträchtigen.

Klinische Charakteristika der NCCM beinhalten Herzinsuffizienz, atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen sowie das Auftreten thromboembolischer Ereignisse, wobei die Patienten sich auch asymptomatisch präsentieren können [2, 3].

Wir berichten über einen Fall eines Patienten mit zweimaligen Schlaganfällen, wo sich in der Abklärung eine Non-Compaction-Kardiomyopathie als Insultursache zeigte. Die diagnostische Aufarbeitung und Therapie sowie Hintergründe zur Non-Compaction-Kardiomyopathie werden dargestellt.

■ Fallbericht

Zur Aufnahme präsentierte sich als Stroke-Aviso ein 60-jähriger Mann, welcher aus dem Schlaf heraus mit einer Plegie der linken oberen Extremität erwacht war. In der klinischen Untersuchung zeigte er sich mit einer rein motorischen Plegie der linken oberen Extremität mit positivem Knips- und Trömer-Reflex. Die Sensibilität war nicht eingeschränkt.

„Last seen well“ war etwa 5 ½ Stunden vor der Aufnahme, weswegen ein cMRT durchgeführt wurde. Hierbei zeigten sich mehrere diffusionsgestörte Areale, das größte rechts präzentral, jedoch auch im Bereich der hinteren und vorderen Grenzzone rechts, sowie im linken Mediastromgebiet – prinzipiell das Insultmuster peripher embolisch imponierend (Abbildung 1). Nach Ausschluss von Kontraindikationen wurde eine intravenöse Lysetherapie gewichtsadaptiert mit Alteplase (Actilyse) durchgeführt.

In der Anamnese ließ sich ein Art. cerebri media dextra (ACMD-) Insult etwa ein Jahr vor dem erneuten Ereignis eruieren, der Patient erhielt ebenfalls eine intravenöse Lysetherapie. Auch das damalige Insultmuster schien peripher embolischer Genese zu sein. In der im Rahmen der Abklärung vor einem Jahr durchgeführten Echokardiographie zeigte sich ein Apex thrombus als mögliche Emboliequelle, weswegen in weiterer Folge Phenprocoumon (Marcoumar) etabliert und diese Antikoagulation (mit INR-Zielwerten von 2–3) für ein

Eingelangt am: 03.06.2024, angenommen am: 02.07.2024

Aus der Abteilung für Neurologie, Klinik Favoriten, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Christoph Kirchstetter, Abteilung für Neurologie, Klinik Favoriten, A-1100 Wien, Kundratstraße 3, E-mail: Christoph.Kirchstetter@gesundheitsverbund.at

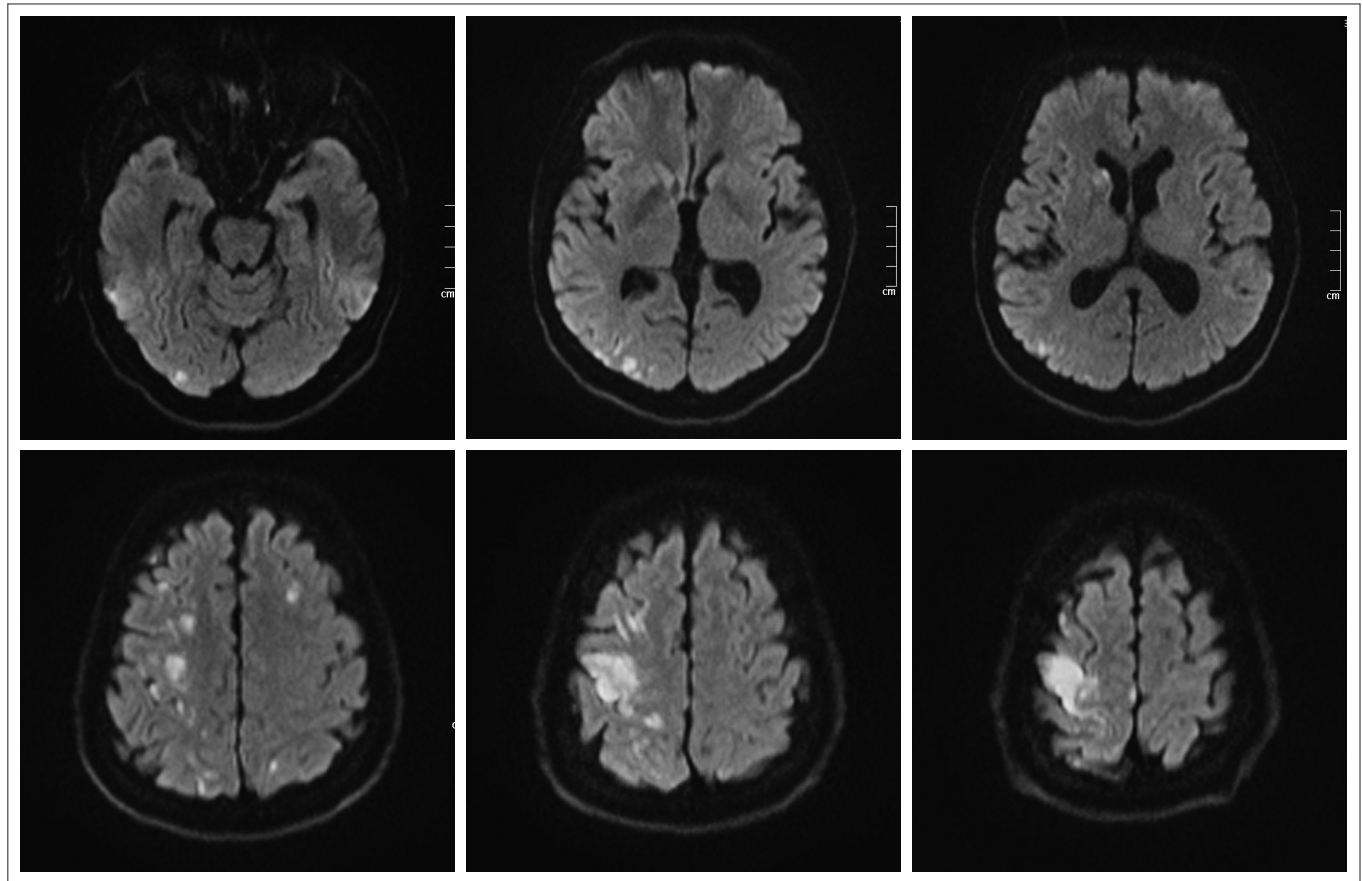


Abbildung 1: Diffusionsgewichtete MRT-Sequenzen zeigen ein embolisch imponierendes Insultmuster in mehreren Strombahngebieten.

Jahr verabreicht wurde. Nach einer Kontrollechokardiographie ein Jahr später und keinem weiteren Thrombusnachweis wurde die Therapie beendet. Zum Zeitpunkt des neuen Insultgeschehens war das Phenprocoumon seit 2 Wochen abgesetzt.

An Vorerkrankungen ließen sich ansonsten eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie, ein chronischer Nikotinabusus wie auch eine koronare 3-Gefäßerkrankung mit subtotaler LAD-Stenose feststellen.

In der Abklärung des aktuellen Ereignisses wurde erneut eine Echokardiographie durchgeführt, wobei sich weder ein Thrombus noch eine Emboliequelle nachweisen ließen. Im Holter-EKG zeigte sich ein konstanter Sinusrhythmus. Im EKG zeigte sich ebenso ein Sinusrhythmus mit Linkstyp, ein Sokolow-Lyon-Index von 3,3 mV, ein Lewis-Index von 1,32 mV sowie ein inkompletter Linksschenkelblock mit einer QRS-Länge von 0,104 Sekunden. Der Blutdruck zeigte sich unter der bereits im Vorfeld etablierten Therapie normoton. Das HbA1c war mit 5,4 % normwertig, das LDL lag unter Vortherapie bei 46 mg/dl. Der Schall der hirnersorgenden Gefäße brachte einen großteils unauffälligen Befund.

Da aufgrund der Vorgeschichte ein hochgradiger Verdacht auf eine kardioembolische Quelle vorlag, wurde zusätzlich ein MRT des Herzens durchgeführt. In dieser zeigte sich dann eine Hypokinesie der mittleren bis distalen Lateral- und Posterolateralwand und in diesen Wandabschnitten ein trabekuläres Maschenwerk und intertrabekuläre Recessus – der Befund passend zu einer Non-compaction-CMP, ca. 24 % des linksventrikulären Myokards erfassend (Abbildung 2). Die

Linksventrikelfunktion war mit einer Ejektionsfraktion von 50 % geringgradig reduziert.

Nach Rücksprache mit der kardiologischen Abteilung und einer ausführlichen Literaturrecherche wurde eine Therapie mit Apixaban (Eliquis) mit 2×5 mg eingeleitet.

Der Patient wurde über die Erkrankung und eine mögliche genetische Komponente informiert, eine Abklärung der Verwandtschaft wurde von unserer Seite empfohlen, jedoch nahmen der Patient und auch seine Verwandten in weiterer Folge keine Kontrolltermine mehr wahr.

■ Diskussion

Symptome und Diagnose

Die Symptome einer NCCM können variieren und reichen von Herzinsuffizienz, atrialen und ventrikulären Rhythmusstörungen, plötzlichem Herztod, Atemnot, Müdigkeit, Schwindel und Bewusstseinsverlust bis zu thromboembolischen Ereignissen [2, 3, 5]. Die Symptome können bei Betroffenen in jedem Lebensalter auftreten [6]. Vor allem die Trias aus Herzinsuffizienz, thromboembolischen Ereignissen und Arrhythmien finden sich in Studien häufig [2]. Aufgrund der Vielfalt der Symptome und der Ähnlichkeit mit anderen Herzerkrankungen ist eine genaue Diagnose oft eine Herausforderung [3].

Zusätzlich liegt eine hohe Prävalenz von neuromuskulären Erkrankungen bei Patienten mit NCCM vor, weswegen auch eine neurologische und muskuloskelettale Evaluierung empfohlen wird [7, 8].

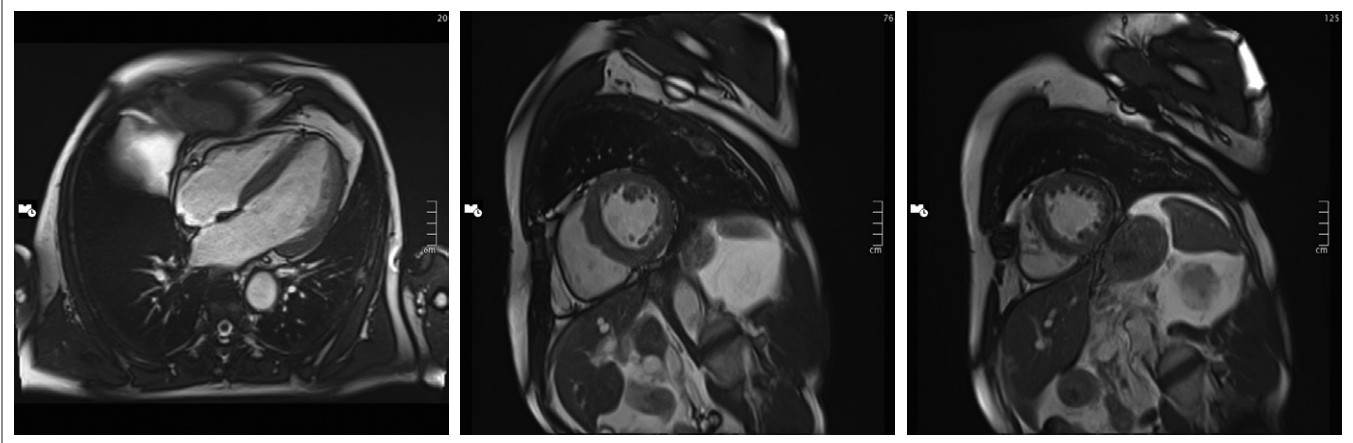


Abbildung 2: Non-Compaction-Kardiomyopathie im Herz-MRT mit ca. 24 % Myokardbeteiligung. Der 4-Kammerblick (links) weist eine angedeutete Hypertrabekularisierung auf, diese deutlicher im Kurzachsenschnitt (Mitte und rechts) darstellbar. Es zeigt sich ein trabekuläres Maschenwerk und ein thrombenfreier, intratrabekulärer Recessus.

Die Diagnose der NCCM basiert auf kardialen bildgebenden Verfahren wie der Echokardiographie, MRT (Magnetresonanztomographie) und CT (Computertomographie), die dazu beitragen, die nicht-kompaktionierte Myokardregion zu identifizieren. Bestimmte Kriterien zur Identifizierung in der Echokardiographie wurden von Jenni, Chin oder Stöllberger veröffentlicht, jedoch gibt es aktuell keine genau definierten Richtlinien für die Diagnostik in den verschiedenen Modalitäten [2, 9–11]. Bei der MRT sind vor allem die volumetrische, sowie die fraktalbasierte Quantifizierung der nicht kompakten Masse das beste Kriterium zur Beurteilung einer NCCM [3]. Ein für die NCCM typisches EKG-Muster gibt es hingegen nicht, oft lassen sich jedoch Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie sowie Schenkelblockierungen finden [12].

Da auch bei anderen Kardiomyopathien (z. B. hypertrophe Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie) das echokardiographische Charakteristikum der Hypertrabekularisierung auftreten kann, ist das Vorhandensein von typischen klinischen Merkmalen in Kombination mit bildgebenden Befunden entscheidend für die Diagnosestellung [13].

Die Diagnose einer NCCM sollte nur dann gestellt werden, wenn sekundäre Ursachen einer linksventrikulären Funktionseinschränkung ausgeschlossen und bestimmte morphologische Kriterien erfüllt sind. Die Einordnung und Differenzierung zwischen NCCM und sekundärer Hypertrabekularisierung gestaltet sich jedoch schwer, weshalb die Debatte zur Definition, Identität und Diagnostik der Erkrankung bis heute vehement geführt wird. Da es im Moment weder morphologisch noch molekular beweisende Kriterien für eine NCCM gibt und keine genauen Definitionen des Krankheitsbildes existieren, gab die European Society of Cardiology im Jahr 2023 die Empfehlung heraus, den Begriff der NCCM nicht zu verwenden und stattdessen von linksventrikulärer Hypertrabekularisierung zu sprechen [3, 14].

Epidemiologie

Zur Prävalenz der NCCM gibt es leider keine sicheren Daten. Eine Schweizer Arbeitsgruppe hatte in den Jahren 1984 bis 1998 in Herzultraschalluntersuchungen 34 Patienten identifizieren können, was einer Prävalenz von 0,014 % entspräche [15]. Dieser Wert dürfte jedoch die wahre Prävalenz deutlich

unterschätzen: Durch verbesserte Bildqualität in der Echokardiographie und erhöhte Aufmerksamkeit für die Erkrankung wird die Prävalenz in einer etwas späteren Arbeit auf 0,05 % geschätzt [16], der Anteil an Patienten mit NCCM bei systemischer Herzinsuffizienz auf 3 % [17].

Genetische Aspekte

NCCM wird in den meisten Fällen durch genetische Mutationen verursacht, die während der Embryonalentwicklung auftreten. Die Vererbung kann autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv sein. Mutationen in bestimmten Genen, die die Herzentwicklung regulieren, wie z. B. *MYH7*, *MYBPC3* und *TTN*, sind mit NCCM assoziiert.

Eine Familienanamnese ist wichtig, da das Risiko für das Vorliegen einer NCCM bei Verwandten von Betroffenen erhöht sein kann. Genetische Tests können durchgeführt werden, um Mutationen in den relevanten Genen nachzuweisen und das Risiko für eine NCCM bei Familienmitgliedern abzuschätzen [2, 3].

Behandlung und Prognose

Die Behandlung von NCCM zielt darauf ab, die Symptome zu lindern, die Herzfunktion zu unterstützen und Komplikationen zu verhindern. Hierzu gehören Medikamente wie Betablocker und ACE-Hemmer zur Kontrolle von Arrhythmien und Herzinsuffizienz. Die Prävention von Arrhythmien nimmt eine wichtige Rolle bei diesen Patienten aufgrund des erhöhten Risikos für plötzlichen Herztod und thromboembolische Ereignisse ein [2, 3]. In einigen Fällen kann ein implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD) empfohlen werden, um das Risiko eines plötzlichen Herztods zu reduzieren [2]. Bei schwerer Herzinsuffizienz kann eine Herztransplantation erforderlich sein [3].

Eine Antikoagulation kann auch bei asymptomatisch Erkrankten in der Primärprophylaxe angedacht werden, um das Risiko für thromboembolische Ereignisse zu mindern [2, 3]. Dies entspricht jedoch immer einer Einzelfallentscheidung, da es keinen geeigneten Wert gibt, um das individuelle thromboembolische Risiko exakt bestimmen zu können. Empfohlen wird, bei Abwesenheit von Rhythmusstörungen und keinem vorangegangenen thromboembolischen Ereignis den CHADS₂-Vasc-Score in die Überlegungen miteinzubeziehen [2, 3]. In Studien

ließ sich kein Vorteil einer Therapie mit Warfarin, verglichen mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) zeigen, weswegen diese als Therapieoption durchaus möglich sind [18–20].

Die Prognose bei NCCM variiert stark und hängt von Faktoren wie dem Schweregrad der Erkrankung, dem Vorhandensein von Arrhythmien oder Herzinsuffizienz und dem Ansprechen auf die Behandlung ab. Die geschätzte Rate an Schlaganfällen bei NCCM-Patienten wird auf 1–2 % beziffert, das thromboembolische Risiko auf 21–38 % [2]. Frühzeitige Diagnose und angemessene medizinische Betreuung sind entscheidend, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Regelmäßige ärztliche Kontrollen sowie genetische Beratung für Familienmitglieder sind ebenfalls wichtig, um die Krankheitslast zu überwachen und die richtige Unterstützung zu bieten [2, 3].

Literatur:

- Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1733–4.
- Srivastava S, Yavari M, Al-Abcha A, Banga S, Abela G. Ventricular non-compaction review. *Heart Fail Rev* 2022; 27: 1063–76.
- Napp C, Bauersachs J. Non-Compaction-Kardiomyopathie. In: Lehnert H et al (Hrsg). *DGIM Innere Medizin*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015.
- Vrancken Peeters MP, Gittenberger-de Groot AC, Mentink MM, Hungerford JE, Little CD, Poelmann RE. The development of the coronary vessels and their differentiation into arteries and veins in the embryonic quail heart. *Dev Dyn* 1997; 208: 338–48.
- Oechslin EN, et al. The molecular genetics of ventricular non-compaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 587–97.
- Towbin JA et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015; 386: 813–25.
- Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 2004; 109: 2965–71.
- Rosa LV, Salemi V M, Alexandre LM, Mady C. Noncompaction cardiomyopathy: a current view. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97: e13–9.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 666–71.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82: 507–13.
- Stöllberger C, Gerecke B, Finsterer J, Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol* 2013; 165: 463–7.
- Engberding R, Stöllberger C, Ong P, et al. Isolierte Noncompaction-Kardiomyopathie. *Dt. Ärzteblatt* 2010; 107: 206–13.
- Niemann M, Stork S, Weidemann F. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: an overdiagnosed disease. *Circulation* 2012; 126: e240–e243.
- Arbore E et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023; 44: 3503–626.
- Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 493–500.
- Baumhäkel M, Kindermann I, Kindermann M, Schneider G, Hennen B, Böhm M. Isolated noncompaction of ventricular myocardium syndrome – a rare structural heart disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 562–7.
- Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, Noll G, Seifert B, Attenhofer Jost CH. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology* 2009; 112: 158–64.
- Abdelnabi M, Almaghrabi A, Abdelkarim O et al. The role of rivaroxaban in left ventricular thrombi. *Anatol J Cardiol* 2019; 21: 47–50.
- Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A et al. Comparative study of oral anticoagulation in left ventricular thrombi (No-LVT Trial). *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1590–92.
- Al-Abcha A, Herzallah K, Saleh Y et al. The role of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in the treatment of left ventricular thrombi: a meta-analysis and systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 21: 435–41.

Dr. Christoph Kirchstetter



Promotion an der Medizinischen Universität Wien 2018. Basisausbildung im AKH und der Klinik Favoriten von Februar 2019 bis Februar 2020, seit Februar 2020 Assistenzarzt an der Abteilung für Neurologie in der Klinik Favoriten, Wien.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Vom normalen Altern bis zur Antikörpertherapie

H. Untersteiner, E. Stögmann

Kurzfassung: Viele Personen erleben im Alter einen Rückgang ihrer kognitiven Fähigkeiten. Dies basiert meist auf physiologischen Veränderungen und hat keinen Krankheitswert. Die am häufigsten betroffenen Domänen sind dabei das Gedächtnis, die exekutive Funktion und die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Wenn solche Veränderungen nicht durch neuropsychologische Testungen objektivierbar sind, spricht man von einer sogenannten subjektiven kognitiven Störung. Ein objektivierbarer kognitiver Abfall kann je nach Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung zwischen einer milden kognitiven Beeinträchtigung und einer Demenz unterscheiden.

Es gibt verschiedene Formen der Demenz. Die häufigste davon ist die Alzheimer-Erkrankung, pathologisch gekennzeichnet von einer zerebralen Amyloidose, einer Tau-Ablagerung und einer Neurodegeneration. Für frühe Stadien dieser Erkrankung wurden rezent vielversprechende Ergebnisse für krankheitsmodifizierende Antikörper-Therapien

vorgelegt. Durch diese neuen Therapieoptionen ergibt sich die Notwendigkeit, den Patientenweg zu optimieren, um eine breite Zugänglichkeit zur Medikation zu ermöglichen, ohne einzelne Sektoren des Gesundheitssystems zu überlasten.

Schlüsselwörter: subjektive kognitive Störung, Mild Cognitive Impairment, Demenz, Alzheimer-Erkrankung, Antikörpertherapie

Abstract: From normal ageing to antibody therapy. As people age, many experience an increasing decline in cognition, often affecting memory, executive function, and processing speed. In most cases, this is based on physiological changes in the brain. When self-reported cognitive decline is not reflected in the results of neuropsychological tests, people experience so-called subjective cognitive impairment. If neuropsychological testing shows an impairment in one or more cognitive domains, affected

people are suffering from mild cognitive impairment or dementia, depending on the degree of functional impairment. Dementia is caused by various pathologies, with Alzheimer's disease being the most common. Alzheimer's pathology is hallmarked by cerebral amyloidosis, tau deposition, and neurodegeneration. Recently, new disease-modifying antibody therapies targeting amyloid have been tested. Studies show promising results for several compounds in slowing cognitive decline in people with early stages of Alzheimer's disease (mild cognitive decline and mild dementia). These new therapeutic options increase the need to optimize the patient pathway to improve access to medication without overburdening certain sectors of the healthcare system. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2024; 25 (4): 99–103.

Keywords: subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, antibody therapy

Abkürzungen

APP	Amyloid Precursor Protein
ARIA	Amyloid-related Imaging Abnormalities
– ARIA-E	ARIA mit Ödemen
– ARIA-H	ARIA mit Blutungen
CDR-SB	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
MCI	Mild Cognitive Impairment
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SCD	Subjective Cognitive Decline

■ Die Kognition im gesunden Altern

Der natürliche Prozess des Alterns bringt physiologische Veränderungen der Kognition und des Verhaltens mit sich. Obwohl man oft dazu geneigt ist, ausschließlich negative Folgen des Alterns zu bemerken, geht ein gesundes Altern mit viel Lebenserfahrung in der Regel mit positiven Veränderungen z. B. des Urteilsvermögens und der Persönlichkeit einher. Beispielsweise verstärkt man über die Jahre die Fähigkeit, überlegte, nicht impulsgetriebene Entscheidungen zu treffen und man lernt mit der Zeit die Fähigkeit, scheinbar unlösbare Probleme und Herausforderungen zu bewältigen und in den richtigen Kontext zu setzen [1].

Parallel zu diesen Entwicklungen kommt es jedoch auch zu einem stetigen physiologischen Abbau gewisser kognitiver Fähigkeiten. Dies trifft beispielsweise auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die exekutive Funktion (Planungsfähigkeit und die Fähigkeit, sich an neue Situationen anzupassen) zu. Ebenso können gewisse Aspekte der Aufmerksamkeit mit ansteigendem Alter abnehmen, was zu einer zunehmenden Schwierigkeit beim Multitasking und einer Verschlechterung der selektiven Wahrnehmung führt. Teilweise betroffen ist die Sprache, welche im Alter oft von vermehrten Wortfindungsstörungen und einer langsameren Sprechgeschwindigkeit geprägt ist, allerdings bleiben das Vokabular und das Sprachverständnis weitgehend intakt.

Ein häufig beklagtes kognitives Symptom im Alter ist der Gedächtnisverlust, der sowohl das Kurzzeitgedächtnis als auch das Langzeitgedächtnis betreffen kann. In Bezug auf das Langzeitgedächtnis können sowohl das episodische Gedächtnis (autobiografische Erinnerungen) als auch das prospektive Gedächtnis (Erinnerungen an zukünftige Ereignisse oder Aufgaben) abnehmen. Das semantische Gedächtnis (gelerntes Wissen über Fakten) und das prozedurale Gedächtnis (Gedächtnis bezogen auf Fertigkeiten und Abläufe) sind davon weniger betroffen und nehmen oft noch bis zur 6. oder 7. Lebensdekade zu [2].

■ Der pathologische Abbau der Kognition

Wenn der kognitive Abbau über den normalen Alterungsprozess hinausgeht, so kann dies ein Symptom einer dementiellen Erkrankung sein. Ein Beispiel dafür wären frühe Einbußen des episodischen Gedächtnisses, vor allem vor der 6. Lebensdekade. Außerdem konnten Studien zeigen, dass Demenzpatienten oft bereits vor dem Auftreten von Gedächtnisproblemen an Einbußen der exekutiven Funktion und der visuell-räumlichen Wahrnehmung litten [3].

Eingelangt am: 28.06.2024, angenommen am: 29.07.2024

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Elisabeth Stögmann, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: elisabeth.stoegmann@meduniwien.ac.at

Neben dem Abbau der Kognition können Persönlichkeitsveränderungen, Müdigkeit, Unruhe und Reizbarkeit Hinweise für ein dementielles Geschehen sein [1]. Häufig ist die Unterscheidung zwischen einem normalen altersbedingten und einem pathologischen Abbau der Kognition schwierig und bedarf einer ausführlichen neuropsychologischen Testung.

■ Klinisches Kontinuum der Demenz

Nicht bei allen Personen, die subjektiv einen kognitiven Abbau wahrnehmen, kann dieser neuropsychologisch objektiviert werden. Wenn dies zutrifft, spricht man von einer sogenannten subjektiven kognitiven Störung („subjective cognitive decline“, SCD). Man definiert darunter eine selbst erlebte anhaltende Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu einem zuvor unbeeinträchtigten kognitiven Status, wobei eine normale Leistung bei kognitiven Tests korrigiert durch Alter, Geschlecht und Bildung vorliegt [4]. Dieser Zustand ist vor allem in der älteren Population sehr weit verbreitet. Bei dem Großteil der Betroffenen normalisiert sich dies über die Zeit wieder oder der selbstempfundene kognitive Abbau bleibt stabil. Es gibt allerdings auch Personen, bei denen der kognitive Abbau fortschreitet und letztlich auch objektiv messbar wird [5]. Ein erhöhtes Risiko dafür haben vor allem Personen, die die Kriterien eines „SCD-plus“ erfüllen: subjektiv empfundene Verschlechterung des Gedächtnisses (unabhängig von Symptomen in anderen kognitiven Domänen), Beginn des SCDs innerhalb der letzten fünf Jahre, Beginn des SCDs nach dem 60. Lebensjahr, Besorgnis bezüglich der kognitiven Verschlechterung und Bestätigung des kognitiven Abbaus durch einen Außenstehenden [4].

Sobald bei Personen ein objektiv messbarer Abfall der Kognition vorliegt, welcher aber nicht die Selbstständigkeit im Alltag beeinflusst, spricht man von einem „mild cognitive impairment“ (MCI). In Österreich leiden Hochrechnungen zufolge ca. 300.000 Personen an einem MCI. Man unterscheidet dabei zwischen MCI mit Beeinträchtigung des Gedächtnisses („amnesic MCI“, aMCI) und ohne Beeinträchtigung des Gedächtnisses („non-amnesic MCI“, naMCI). Vor allem Personen, die an einem aMCI leiden, haben ein erhöhtes Risiko für eine Progression zur Demenz. Personen über 65 Jahre mit einem MCI haben ein 2-Jahres-Risiko von 15 %, an einer Demenz zu erkranken [6]. Bei Personen mit zusätzlich positiven Alzheimer-spezifischen Biomarkern steigt das 5-Jahresrisiko auf 90 % an [7]. Allerdings können Personen mit einem MCI auch eine Reversion zur normalen Kognition haben, wenn sie zum Beispiel an einem MCI auf Basis einer Depression leiden. Dies geschieht Studien zufolge im Schnitt bei 14–38 % [6].

Es wurden bereits einige Medikamente (einschließlich zugelassener Antidementiva) auf ihre Fähigkeit getestet, eine Progression zur Demenz aufzuhalten, bis dato allerdings ohne Erfolg [6]. In den Studien der neuen Antikörpertherapien wurden unter anderem Patienten im MCI-Stadium eingeschlossen, darauf wird im Weiteren noch näher eingegangen. Nicht pharmakologische Interventionen, wie beispielsweise vermehrte sportliche Aktivität, zeigen in Studien teilweise vielversprechende Ergebnisse [8].

Der Begriff *Demenz* beschreibt eine objektiv messbare kognitive Beeinträchtigung, welche sich limitierend auf die Selbstständig-

keit im Alltag des Betroffenen auswirkt. Die häufigste Form der Demenz ist die Alzheimer-Erkrankung, gefolgt von der vaskulären Demenz, der Lewy-Body-Demenz und der frontotemporalen Demenz. Mischformen zwischen den verschiedenen Demenzformen sind häufig. Die Demenzformen unterscheiden sich durch die zugrunde liegende Pathologie, die betroffenen Hirnregionen, die klinische Symptomatik, das Erkrankungsalter und die Erkrankungsdauer. Die Diagnostik umfasst eine gründliche Anamnese (inklusive Außenanamnese wenn möglich), eine neuropsychologische Testung und eine Magnetresonanztomographie des Schädels. Weiters werden zur besseren Charakterisierung der zugrunde liegenden Pathologie Messungen verschiedener Biomarker (Positronen-Emissions-Tomographie [PET] und Liquor-Untersuchungen) durchgeführt.

■ Alzheimer-Pathologie und Biomarker

In den Jahren und Jahrzehnten nach der Erstbeschreibung der Alzheimer-Erkrankung wurden extrazelluläre Ablagerungen von Amyloid-Plaques, intrazelluläre Anreicherungen von neurofibrillären Tangles und das Absterben von Nervenzellen als pathologische Merkmale der Alzheimer-Erkrankung definiert [9]. Diese Veränderungen konnten allerdings nur *post mortem* festgestellt werden, weshalb Aussagen über den zeitlichen Ablauf der Pathogenese nur bedingt getroffen werden konnten.

Durch stetige Weiterentwicklungen in der Wissenschaft wurden im Laufe der Jahre verschiedene krankheitsspezifische Biomarker entdeckt, die bereits *prä mortem* gemessen werden können. Dadurch entstand ein gutes Jahrhundert nach der Erstbeschreibung der Erkrankung das sogenannte *ATN-Framework*, welches die zeitliche Abfolge pathologischer Prozesse, die der AD zugrunde liegen, beschreibt. Das „A“ steht dabei für die Ablagerung von Amyloid- β in Form von unlöslichen Plaques. Dieses 37–49 Aminosäuren-lange Polypeptid entsteht durch die Spaltung des synaptischen Membranproteins Amyloid-Precursor-Protein (APP). Vor allem die 42-Aminosäuren-Variante des Peptids (A β 42) hat die Tendenz, sich in Form von Oligomeren, Protofibrillen, Fibrillen und schließlich Plaques abzulagern [10].

Geeignete Biomarker zur Feststellung einer zerebralen Amyloidose sind das Amyloid-PET und bestimmte Liquor-Parameter (z. B. die A β 42/40-Ratio). Rezente Studien zeigen außerdem vielversprechende Ergebnisse von Blutmarkern (z. B. pTau217), die gut mit der Amyloid-Pathologie korrelieren. Diese sind klinisch derzeit noch nicht zugelassen (Tabelle 1). Zu einer zerebralen Ablagerung von Amyloid- β kommt es bereits 15–20 Jahre vor den ersten kognitiven Beschwerden. Das Vorhandensein von Amyloid-Plaques definiert – unabhängig von anderen Biomarkern und dem Vorhandensein klinischer Zeichen – die Alzheimer-Pathologie (Tabelle 2) [11].

Erst zu einem späteren Zeitpunkt, kurz vor dem Beginn des kognitiven Abfalls, kommt es durch eine Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins zu einer zusätzlichen Ablagerung dieses Proteins in Form von neurofibrillären Tangles (entspricht dem „T“ im ATN-Framework). Die Tau-Pathologie kann durch entsprechende Liquor-Werte (pTau181) und theoretisch im Tau-PET gemessen werden (derzeit nicht für die klinische Anwendung zugelassen) (Tabelle 1) [11].

Tabelle 1: ATN-Framework und entsprechende Biomarker (mod. nach [11], Open Access, CC-BY-NC-ND License)

ATN-Framework	Biomarker
A: Aggregiertes A β oder damit verbundener pathologischer Zustand	CSF: A β 42 oder A β 42/A β 40 Ratio Bildgebung: Amyloid-PET Blut: phosphorylierte Tau-Isoformen (z. B. pTau217)*
T: Aggregiertes Tau (neurofibrilläre Tangles) oder damit verbundener pathologischer Zustand	CSF: phosphorylierte Tau-Isoform (pTau181) Bildgebung: Tau-PET*
N: Neurodegeneration oder neuronale Schädigung	Bildgebung: MRT, FDG-PET CSF: Gesamt-Tau
*derzeit nur für wissenschaftlichen Gebrauch zugelassen Legende: CSF – cerebrospinal fluid	

Tabelle 2: ATN-Framework und entsprechende zugrunde liegende Pathologie (mod. nach [11], Open Access, CC-BY-NC-ND License)

AT(N) Profil	Pathologie
A-T-(N)-	Keine Alzheimer-Pathologie
A+T-(N)-	Alzheimer-Pathologie
A+T+(N)-	Alzheimer-Erkrankung
A+T+(N)+	Alzheimer-Erkrankung
A+T-(N)+	Alzheimer-Pathologie mit konkomitanter Nicht-Alzheimer-Pathologie
A-T+(N)-	Keine Alzheimer-Pathologie, aber andere Pathologie
A-T+(N)+	Keine Alzheimer-Pathologie, aber andere Pathologie
A+T+(N)+	Keine Alzheimer-Pathologie, aber andere Pathologie

Als letzter Schritt folgt die Neurodegeneration („N“): Der Biomarker dafür ist das Total-Tau im Liquor, außerdem können im MRT eine mesiotemporal-betonte Atrophie und im FDG-PET ein Hypometabolismus festgestellt werden (Tabelle 1) [11].

■ Symptomatische Therapien der Alzheimer-Erkrankung

Um die Jahrtausendwende wurden zur symptomatischen Therapie der Alzheimer-Erkrankung verschiedene Acetylcholinesterase-Inhibitoren zugelassen. Diese brachten in Studien Vorteile in Bezug auf kognitive und funktionelle Fähigkeiten. Derzeit sind von dieser Klasse Rivastigmin, Donepezil und Galantamin für die milde bis moderate Demenz (MMSE ≥ 10) zugelassen. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind von gastro-intestinaler (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Anorexie) und kardiovaskulärer Natur (Bradykardie, Synkope) [12].

Für die schwere Demenz (MMSE < 10) ist der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin zugelassen. Dieses Medikament verbessert laut zahlreichen Studien die kognitiven Funktionen, die mit Alzheimer verbundenen Verhaltensstörungen und die Aktivitäten des täglichen Lebens. Das Medikament wird grundsätzlich gut toleriert [13].

■ Krankheitsmodifizierende Therapien der Alzheimer-Erkrankung

Aducanumab

Ende 2019 wurden die Ergebnisse zwei identischer Phase-3-Studien (EMERGE und ENGAGE) zum Medikament Aducanumab präsentiert. Aducanumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der selektiv auf aggregierte Formen von A β abzielt, einschließlich löslicher Oligomere und unlöslicher Fibrillen. Es wurden pro Studie rund 1650 Teilnehmer inkludiert, die zwischen 50 und 85 Jahre alt waren und die Kriterien für ein MCI mit zugrunde liegender Alzheimer-Pathologie oder einer leichten Alzheimer-Demenz erfüllten. In beiden Studien wurden die Teilnehmer 1:1:1 in eine niedrigdosierte Therapiegruppe, eine hochdosierte Therapiegruppe und eine Placebogruppe randomisiert. Das Präparat sollte alle 4 Wochen für insgesamt 76 Wochen verabreicht werden. Beide Studien wurden allerdings frühzeitig abgebrochen aufgrund von Interimsanalysen (basierend auf gepoolten Daten von etwa 50 % der Teilnehmer), die eine Nichtwirksamkeit des Medikaments

vermuten ließen. Anschließend wurden die Resultate aus einem größeren Datensatz berechnet, der bis zum Abbruch der Studie generiert wurde.

Während EMERGE in allen primären und sekundären Endpunkten eine signifikante Verbesserung zwischen der Placebo- und der Hochdosis-Aducanumab-Gruppe erzielte, war ENGAGE in allen Endpunkten negativ [14]. Im Juni 2021 kam es in den USA mittels beschleunigtem Verfahren zu einer bedingten Zulassung des Medikaments durch die Food and Drug Administration (FDA). Aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse der Studien lehnten die europäischen (EMA) und die japanischen (PMDA) Arzneimittelbehörden die Zulassung des Medikaments im Dezember 2021 ab [15].

Lecanemab

Im Jänner 2023 wurden Daten zu Studienergebnissen von Lecanemab publiziert [16]. Lecanemab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1-Antikörper, der gegen lösliche Protofibrillen und unlösliche Formen von A β gerichtet ist.

Das Medikament wurde in einer 18-monatigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie (Clarity-AD) untersucht. Es wurden 1795 Personen im Alter von 50 bis 90 Jahren mit früher Alzheimer-Krankheit (MCI oder leichte Demenz, MMSE 22–30) mit Nachweis von Amyloid- β im Amyloid-PET oder entsprechendem Nachweis im Liquor durchgeführt. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 alle 2 Wochen einer intravenösen Lecanemab-Gabe oder Placebo zugeteilt. Der primäre Endpunkt war das „Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes“ (CDR-SB), eine integrierte Skala, welche sowohl kognitive als auch funktionelle Leistungen bewertet. Die durchschnittliche Zunahme des CDR-SB nach 72 Wochen war in der Lecanemab-Gruppe signifikant geringer ausgeprägt als in der Placebogruppe. Innerhalb der Studiendauer verzögerte sich unter der Lecanemab-Behandlung das Fortschreiten der Krankheit im CDR-SB um 5,3 Monate gegenüber Placebo. Lecanemab verbesserte auch alle sekundären Endpunkte, wie die Verlangsamung der Verschlechterung in zahlreichen kognitiven und funktionellen Skalen. Eine Verringerung der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn war unter Lecanemab deutlich vorhanden und fehlte unter Placebo (gemessen anhand von Amyloid-PETs). Auch andere Ergebnisse wie Liquor- und Blutbiomarker deuteten in die gleiche Richtung.

Tabelle 3: Ergebnisse der zwei positiven Phase-3-Studien krankheitsmodifizierender Therapien der Alzheimer-Erkrankung. Die Tabelle dient dem besseren Überblick, ein direkter Vergleich der Outcomes beider Medikamente ist aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht möglich.

	Lecanemab (Clarity-AD)	Donanemab (Trailblazer-ALZ 2)
Population		
Kognitive Inklusionskriterien	MMSE $\geq$ 22	MMSE 20–28
Biomarker-Nachweis	Amyloid-PET oder CSF	Amyloid- und Tau-PET
Dauer	18 Monate (72 Wochen)	76 Wochen
Alter bei Inklusion	50–90	60–85
Outcome-Efficacy		
Reduktion der klin. Verschlechterung (CDR-SB)	27,1 %	28,9 % (37,0 %)*
Reduktion der klin. Verschlechterung (IADRS)	–	22,3 % (35,1 %)*
Gewinn in Monaten (CDR-SB)	5,3	(7,5)*
Outcome-Safety		
Infusionsassoziierte Reaktion	26,4 %	8,7 %
ARIA-E	12,6 %	24,0 %
ARIA-H (gesamt)	17,3 %	19,7 %
ARIA-H (isoliert)	8,9 %	–

*in Klammer angegeben die Reduktion bei der Population mit niedriger/mittlerer Tau-Belastung

Die relevantesten und häufigsten unerwünschten Ereignisse waren infusionsbedingte Reaktionen (26,4 % in der Lecanemab-Gruppe und 7,4 % in der Placebo-Gruppe) und „Amyloid-related Imaging Abnormalities“ (ARIA). Man unterscheidet dabei zwischen ARIA-E (lokale Ödeme), welche bei 12,6 % der Therapiegruppe und 1,7 % der Placebogruppe auftraten, und ARIA-H (lokale Blutungen), welche bei 17,3 % der Therapiegruppe und 9,0 % der Placebogruppe nachgewiesen wurden (Tabelle 3). Der Großteil der ARIA trat in den ersten sechs Monaten des Behandlungszeitraums auf und verschwand innerhalb von vier Monaten nach der Detektion. Die Inzidenz von ARIA-E war höher bei ApoE ϵ 4-Trägern im Vergleich zu Nicht-Trägern, mit einem höheren Risiko bei homozygoten Trägern. Kein Teilnehmer der Clarity-AD-Core-Studie (und auch kein Teilnehmer in Vorstudien) verstarb im Kontext des Auftretens von ARIA. Aus der Verlängerungsstudie wurde aber inzwischen über drei Todesfälle berichtet, die vermutlich mit dem Medikament in Zusammenhang stehen. Alle drei Personen hatten neben einer Alzheimer-Erkrankung vermutlich eine zerebrale Amyloid-Angiopathie und mindestens zwei von ihnen erhielten blutverdünnende Medikamente.

Im Januar 2023 erhielt Lecanemab auf Grundlage einer Reduktion von A β im PET in der zuvor publizierten Phase-2-Studie als zweiter gegen A β -gerichteter monoklonaler Antikörper eine beschleunigte FDA-Zulassung [17]. Die Daten der Clarity-AD-Phase-3-Studie, welche die klinische Wirksamkeit des Medikaments zeigen konnte, ebneten den Weg für die vollständige FDA-Zulassung von Lecanemab im Juli 2023. Dies ist das erste Mal, dass eine krankheitsmodifizierende Therapie der Alzheimer-Erkrankung eine vollständige Zulassung durch die FDA erhalten hat. Im Juli 2024 entschied die EMA gegen die Zulassung des Medikaments in der EU. Als Begründung wurde

angegeben, dass der Nutzen des Medikaments nicht groß genug sei, um die Risiken der Therapie aufzuwiegen.

Donanemab

Im Juli 2023 wurden Daten zu den Ergebnissen der Donanemab-Studie (Trailblazer-Alz 2) veröffentlicht [18]. Donanemab ist ein monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1-Antikörper, der gegen ein N-terminales Pyroglutamat-Epitop gerichtet ist, das in reifen A β -Plaques vorkommt. Trailblazer-Alz 2 war eine 76-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie. Es wurden 1736 Teilnehmer im Alter von 60 bis 85 Jahren mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit (MCI und leichte Demenz, MMSE: 20–28) mit positivem Amyloid- und Tau-PET eingeschlossen. Die eingeschlossenen Teilnehmer wurden 1:1 in eine Donanemab- oder Placebogruppe randomisiert und die jeweilige Substanz wurde alle vier Wochen intravenös verabreicht.

Vor der Randomisierung wurden die Patienten anhand der Tau-PET-Basiswerte in Gruppen mit niedriger/mittlerer Tau-Belastung (68 % der Teilnehmer) oder hoher Tau-Belastung (32 %) eingeteilt. Bei allen Teilnehmern wurde nach 24 und 52 Wochen die Amyloid-Plaque-Konzentration mittels Amyloid-PET erhoben. Wenn diese bei einem einzelnen Scan weniger als 11 Centiloide oder bei zwei aufeinander folgenden Scans zwischen 11 und 25 Centiloide betrug, wurde Donanemab verblindet auf Placebo umgestellt. Centiloide sind eine Maßeinheit für die Amyloidbelastung im Gehirn. Die Centiloid-Skala geht von 0 bis 100, wobei ein Wert < 30 als negativer bzw. normaler Wert angesehen wird.

Der primäre Endpunkt war die AD-Bewertungsskala (iADRS), die sowohl kognitive als auch funktionelle Fähigkeiten erhebt. Die möglichen Punktezahlen des iADRS reichen von 0 bis 144 (niedrigere Punktzahlen weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung hin). Eine Veränderung von 5 (im MCI-Stadium) oder 9 Punkten (im leichten Demenzstadium) wird als klinisch relevant angesehen. Sowohl in der Kohorte mit niedrigem/mittlerem Tau als auch in der Gesamtpopulation hatten Patienten der Therapiegruppe gemessen an dieser Skala ein signifikant besseres Outcome nach 76 Wochen im Vergleich zu der Placebogruppe. Die Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung durch das Medikament beträgt ca. 35 % in der Kohorte mit niedrigem/mittlerem Tau und 22 % in der Gesamtpopulation.

Bei allen sekundären klinischen Endpunkten wurden ähnliche Behandlungsvorteile festgestellt, wobei die Patienten mit niedrigem/mittlerem Tau im Allgemeinen größere Effektgrößen aufwiesen als die Patienten der Gesamtpopulation. In der Population mit niedrigem/mittlerem Tau verzögerte sich über die Studiendauer das Fortschreiten der Erkrankung um 4,4 Monate gemessen am iADRS und 7,5 Monate gemessen am ebenfalls durchgeführten CDR-SB.

Insgesamt erreichten 80 % der Patienten mit niedrigem/mittlerem Tau und 76 % der Gesamtpopulation eine Amyloid-Clearance innerhalb der Studiendauer. Donanemab führte außerdem zu einer signifikanten Verringerung der pTau217-Konzentrationen im Plasma. Es wurde jedoch kein signifikan-

ter Effekt auf den Tau-Burden im frontalen Kortex festgestellt (gemessen anhand von Tau-PETs). Insgesamt wurden 52 % der Teilnehmer auf Placebo umgestellt, nachdem das Amyloid-PET die entsprechenden Abbruchkriterien erfüllte.

Während der Trailblazer-Alz-2-Studie starben in der Donanemab-Gruppe drei Teilnehmer mit schwerwiegenden ARIA (zwei heterozygote ApoE-ε4-Träger und ein Nicht-Träger; ein Teilnehmer nahm die Behandlung nach dem Abklingen schwerer ARIA-E und schwerer ARIA-H wieder auf und ein Teilnehmer hatte bei Studienbeginn eine superfizielle Siderose). ARIA-E traten bei 24 % in der Donanemab-Gruppe auf, die meisten waren leicht bis mittelschwer. Über die Hälfte der ARIA-E wurden nach etwa drei Donanemab-Infusionen erstmals diagnostiziert. ARIA-E traten häufiger bei homozygoten als bei heterozygoten ApoE-ε4-Trägern auf und waren bei ApoE-ε4-Nichtträgern am seltensten. Die Häufigkeit von ARIA-H bei Fehlen von ARIA-E unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 8,7 % der Teilnehmer in der Donanemab-Gruppe gemeldet (Tabelle 3).

Im Juli 2024 wurde das Medikament von der FDA zugelassen. Der Zulassungsantrag für die EU wurde bereits gestellt und wird derzeit von der EMA bearbeitet.

■ Optimierung des Patientenweges

Trotz dieser weitreichenden Fortschritte gibt es noch viel zu lernen über die unterschiedlichen Wirkmechanismen der neuen Therapien. Die positiven Effekte von Lecanemab und Donanemab sind den Risiken gegenüberzustellen. Die neuen monoklonalen Antikörper können nur bei Patienten mit einer Biomarker-gesicherten AD-Diagnose (mittels Amyloid-PET oder Amyloid-β-42/40-Analyse im Liquor) in einem frühen Stadium (MMSE > 20) gegeben werden. Aufgrund des doch besonderen Nebenwirkungsspektrums muss vorab sicher eine detaillierte und differenzierte Aufklärung der Patienten erfolgen. Die Durchführung von MRT-Untersuchungen in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und die Einbeziehung konservativer Algorithmen für die Unterbrechung oder den Abbruch der Behandlung, wenn ARIA auftreten, müssen gewährleistet sein.

Literatur:

1. Sontheimer H. Aging, dementia, and Alzheimer disease. In: Sontheimer H. Diseases of the nervous system. Elsevier 2015; 99–131.
2. Blazer D, Yaffe K, Liverman CT. Cognitive aging: progress in understanding and opportunities for action. National Academies Press, Washington, DC, 2015; DOI: 10.17226/21693.
3. Irwin K, Sexton C, Daniel T, Lawlor B, Naci L. Healthy aging and dementia: two roads diverging in midlife? Front Aging Neurosci 2018; 10: 275.
4. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia 2014; 10: 844–52.
5. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. Lancet Neurol 2020; 19: 271–8.
6. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Neurology 2018; 90: 126–35.
7. Galvin JE. Screening for mild cognitive impairment: there is the will but is there a way? J Prev Alzheimers Dis 2020; 7: 144–5.
8. Ding Z, Leung P-Y, Lee T, Chan AS. Effectiveness of lifestyle medicine on cognitive functions in mild cognitive impairments and dementia: A systematic review on randomized controlled trials. Ageing Res Rev 2023; 86: 101886.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939–44.
10. Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. Nat Rev Neurosci 2022; 23: 53–66.
11. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia 2018; 14: 535–62.
12. Gauthier S. Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. Expert Opin Investig Drugs 1999; 8: 1511–20.
13. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10: e0123289.
14. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. J Prev Alzheimers Dis 2022; 9: 187–210.
15. Vaz M, Silva V, Monteiro C, Silvestre S. Role of aducanumab in the treatment of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. Clin Interv Aging 2022; 17: 797–810.
16. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med 2023; 388: 9–21.
17. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody. Alzheimers Res Ther 2021; 13: 80.
18. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease. JAMA 2023; 330: 512.

Durch die hohe Inzidenz der Alzheimer-Erkrankung und das relativ schmale therapeutische Zeitfenster (je früher die Therapie, desto wirksamer) muss der Patientenweg langfristig optimiert werden. Ein ausreichender Zugang zu den Therapien soll gewährleistet sein, ohne einzelne Gesundheitssektoren zu überlasten. Die Vereinheitlichung der Zuweisungswege und gezieltere Aufteilung der Kapazitäten würden gewährleisten, dass Patienten zum richtigen Zeitpunkt die entsprechende Therapie bekommen könnten.

■ Interessenkonflikt

H.U. erhielt Honorare für Referententätigkeit von Lilly. E.S. hat an Tagungen teilgenommen, die von pharmazeutischen Unternehmen gesponsert wurden und Honorare (Vorträge, Beiräte, Beratungen) von diesen erhalten: Biogen, Roche, Novo Nordisc, Eisai, Novartis, Sanofi, Lilly. Ihre Einrichtung (MUW) erhielt finanzielle Unterstützung für die Teilnahme an klinischen Studien: Lundbeck, Biogen, Novo Nordisc, Roche Diagnostics.

Dr. Helena Untersteiner



Helena Untersteiner schloss im Jahr 2021 ihr Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien ab. Anschließend nahm sie ein PhD-Studium an der Universitätsklinik für Neurologie derselben Universität auf. Ihre Forschungsschwerpunkte umfassen Demenz, Risikofaktoren für Demenz und Präventionsstrategien.

Assoc.-Prof. PD Dr. Elisabeth Stögmann



Elisabeth Stögmann ist assoziierte Professorin für Neurologie an der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, AKH Wien. Sie leitet dort die Ambulanz für Gedächtnisstörungen und Demenzen und die wissenschaftliche Arbeitsgruppe Demenz.

Sie ist aktiv an der Durchführung klinischer und wissenschaftlicher Studien zur Alzheimer-Erkrankung beteiligt. Zuletzt hat sie ein EU-weites Verbundprojekt namens LETHE eingeworben, das mit 6 Millionen Euro aus der Horizon-Initiative der Europäischen Union finanziert wird. Im Rahmen dieses Forschungsprojekts wird ein datengestütztes

Vorhersagemodell zur Früherkennung des individuellen Demenzrisikos und eine Methode zur digitalen Intervention mit dem Ziel der Demenzprävention entwickelt.

Traumatische spinale Subarachnoidalblutung: ein anschaulicher Fall mit Literaturübersicht^{*)}

M. Buchta¹, A. Eckert¹, J. C. Griessenauer¹, L. Grassner^{1,2,3}

Kurzfassung: Eine traumatische spinale Subarachnoidalblutung ist eine äußerst seltene Ursache für Rückenmarksverletzungen. Wir berichten über den Fall eines 53-jährigen Mannes, der nach einem Sturz aus sechs Metern Höhe schwere motorische und sensorische Defizite, insbesondere im linken Arm, aufwies, ohne neurologische Ausfälle in den anderen Extremitäten zu zeigen. Die durchgeführte Magnetresonanztomographie zeigte ein akutes intradurales, vorwiegend extramedulläres Hämatom auf Höhe der Halswirbelkörper C4–C6 mit zentralem Rückenmarksödem und ausgeprägter dorsolateraler Rückenmarkskompression auf der linken Seite. Es erfolgten eine Laminektomie sowie eine Durotomie, wobei intraoperativ ein subarachnoidales Hämatom sichtbar wurde. Nach der Entfernung des Hämatoms wurde eine dorsale Stabilisierung durchgeführt. Zwei Monate nach dem Eingriff zeigte die Magnetresonanztomographie eine vollständige Rückbildung des Rückenmarksödems sowie einen Abriss der linken C6- und C7-Nervenzwurzeln. Das Elektromyographie-Ergebnis war mit einer Plexus-brachialis-Läsion vereinbar. Die neurologischen Defizite blieben nahezu unverändert.

Dieser Fall unterstreicht die Notwendigkeit einer sofortigen bildgebenden Diagnostik bei Patienten

mit neurologischen Defiziten nach einem Wirbelsäulentrauma, um eine mögliche Rückenmarkskompression durch ein intraspinale Hämatom frühzeitig zu erkennen. Eine rasche Verlegung in ein spezialisiertes Wirbelsäulenzentrum ermöglicht eine frühzeitige operative Dekompression, um bleibende Schäden durch anhaltende Rückenmarkskompression zu verhindern.

Wir berichten über einen seltenen Fall einer traumatischen spinalen Subarachnoidalblutung, die erfolgreich evakuiert wurde, sodass der Patient keine klinische Myelopathie entwickelte.

Schlüsselwörter: chirurgische Dekompression, Fallbericht, traumatische Rückenmarkskompression, spinale Subarachnoidalblutung.

Abstract: Traumatic spinal subarachnoid hemorrhage with spinal cord compression – a case report and literature review. The occurrence of spinal hematoma is rare, and differentiation between subarachnoid hemorrhage and subdural hemorrhage on neuroradiological imaging can be challenging. Spinal subarachnoid hemorrhage is less frequently associated with trauma and can result in severe neurological impairment.

We report the case of a 53-year old man who presented with severe motor and sensory deficits primarily of the left arm without further neurological deficits in the other extremities after a fall from a height of six meters. Magnetic resonance imaging showed an acute intradural hematoma at C4–C6 level with significant spinal cord compression. Surgery revealed a hematoma enclosed by an arachnoid layer. Two months later, magnetic resonance imaging showed complete resolution of spinal cord edema and avulsion of the left C6 and partially C7 nerve roots, corresponding to electromyography findings revealing a brachial plexus avulsion.

Patients with neurological deficits after spinal trauma should be evaluated for spinal cord compression, such as intraspinal hematoma, as soon as possible to allow early transfer to a spine unit. We describe a rare case of traumatic spinal subarachnoid hemorrhage and brachial plexus avulsion following successful surgical decompression of the spinal cord without clinical postoperative myelopathy. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2024; 25 (4): 104–8.

Keywords: surgical decompression, case report, traumatic, spinal cord compression, spinal subarachnoid hemorrhage

■ Einleitung

Spinale Blutungen sind äußerst seltene Ereignisse, die schwerwiegende neurologische Symptome verursachen können [1]. Abhängig von der Lokalisation der Blutung können sie als spinale Epiduralhämatom, Subduralhämatom (SSDH) oder spinale Subarachnoidalblutung (SSAB) klassifiziert werden [2]. Etwa 15 % aller spinalen Blutungen treten im Subarachnoidalraum auf [1]. Plotkin und Kollegen haben erstmalig eine SSAB als Gerinnsel unterhalb einer intakten Arachnoidea beschrieben und die chirurgische Sanierung der Blutung dokumentiert [3]. Die Unterscheidung zwischen einer SSAB und einem SSDH gestaltet sich bildgebend mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) oft schwierig, weshalb die endgültige Diagnose in der Regel intraoperativ oder durch Autopsie gestellt wird [4].

Eine SSAB kann mit hämorrhagischen Erkrankungen [5], einer Antikoagulationstherapie [6], der Ruptur einer arteriovenösen Malformation oder eines Aneurysmas [1] oder seltener mit traumatischen Ereignissen einhergehen. In der englischsprachigen Literatur wurden bisher lediglich zwölf Fälle einer SSAB nach Wirbelsäulentrauma beschrieben [4–15].

Wir präsentieren den Fall eines 53-jährigen Mannes mit einer traumatischen SSAB und einer Plexus-brachialis-Läsion, der nach einem Sturz aus 6 Metern Höhe schwere motorische Defizite und eine Hypästhesie des linken Arms zeigte, ohne weitere neurologische Defizite in den anderen Extremitäten aufzuweisen.

■ Fallbericht

Ein 53-jähriger Patient wurde nach einem Sturz aus 6 Metern Höhe in die Notaufnahme eines peripheren Krankenhauses transferiert. Eine Stunde nach dem Unfallgeschehen ergab die körperliche Untersuchung schwere sensorische und motorische Defizite in der linken oberen Extremität, mit einem Sensibilitätsverlust im linken Arm, ausgenommen das Dermatom C8. Die verbliebene Muskelkraft wurde mit 2/5 für die Fingerflexion und -adduktion sowie mit 3/5 für die ulnarseitige Fingerflexion und -abduktion bewertet. Ansonsten war im Bereich des linken Arms keine motorische Funktion vorhanden. In den anderen Extremitäten wurden keine weiteren motorischen oder sensorischen Defizite festgestellt.

Eingelangt am: 30.09.2024, angenommen am: 21.10.2024

Aus der ¹Abteilung für Neurochirurgie, Christian-Doppler-Universitätsklinik, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, ²Institut für Molekulare Regenerative Medizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, und ³ParaMove, Forschungsstelle für Rückenmarksverletzungen, BG Traumazentrum Murnau und Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

Korrespondenzadresse: Dr. med. Melanie Buchta, Abteilung für Neurochirurgie, Christian-Doppler-Universitätsklinik, A-5020 Salzburg, Ignaz-Harrer-Straße 79, E-mail: m.buchta@salk.at

^{*)} Dieser Beitrag wurde verändert erstpubliziert in Cureus, September 09, 2024: Buchta M, Eckert A, Griessenauer C, et al. Traumatic Spinal Subarachnoid Hemorrhage With Spinal Cord Compression: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 2024; 16: e69005. doi:10.7759/cureus.69005 (open access, licensed by Creative Commons License 4.0)

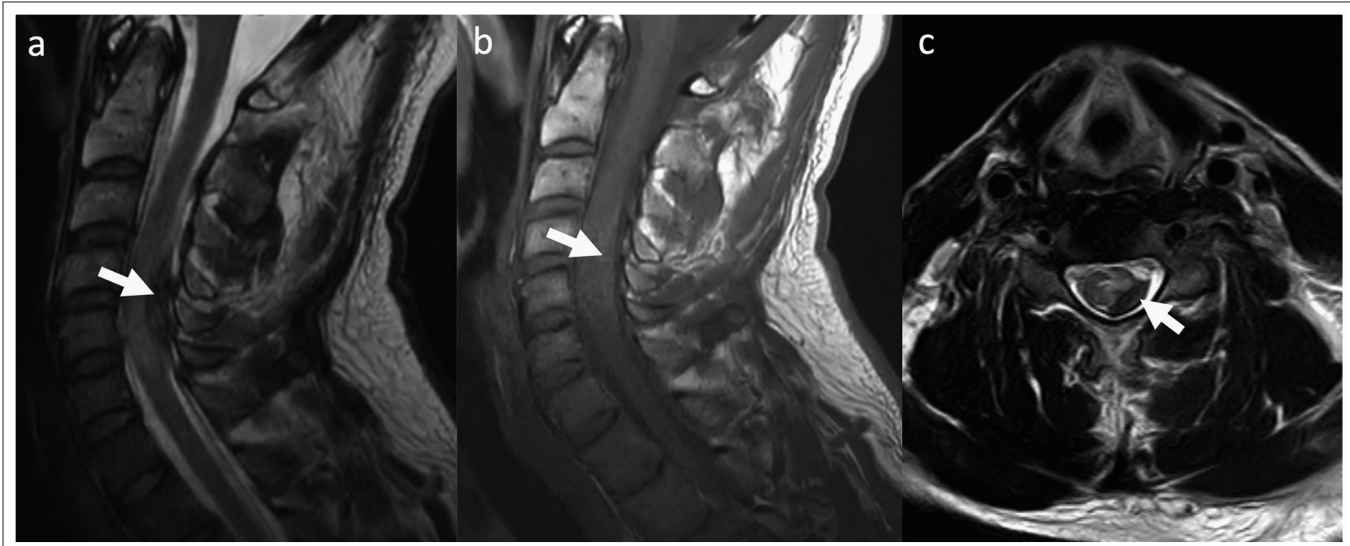


Abbildung 1: Präoperative MRT-Bilder der HWS. Das sagittale T2-gewichtete Bild zeigt eine dorsale, hypointense, spindelförmige Blutung von C4 bis C6 mit Rückenmarksödem (a). Das sagittale T1-gewichtete Bild zeigt eine iso- bis hyperintense Blutung (b). Das axiale T2-gewichtete Bild zeigt eine hypointense subdurale Blutung links mit zentralem Rückenmarksödem (c). Der weiße Pfeil zeigt auf die beschriebene Blutung. (MRT: Magnetresonanztomographie; HWS: Halswirbelsäule)

Laboruntersuchungen, einschließlich Gerinnungsprofil und Vitalparameter, lagen im Normbereich. Die CT-Untersuchung des Thorax zeigte einen beidseitigen Pneumothorax, multiple Rippenfrakturen, linksseitige Clavicula- und Scapulafrakturen sowie mehrere geringgradige Kompressionsfrakturen der Brustwirbelkörper. Eine CT-Angiographie der Halswirbelsäule (HWS) zeigte weder eine traumatische Dissektion der Halsgefäße noch Frakturen der HWS. Eine native CT-Untersuchung der HWS wurde im peripheren Krankenhaus nicht durchgeführt.

Im am Folgetag durchgeführten MRT der HWS wurde ein intradurales Hämatom auf Höhe der Halswirbelkörper C4–C6 mit erheblicher dorsolateraler Rückenmarkskompression auf der linken Seite sichtbar (Abbildung 1). Das Hämatom zeigte sich in T1-gewichteten Bildern iso- bis hyperintens und in T2-gewichteten Bildern hypointens, was auf ein akutes Hämatom hindeutete. Zusätzlich wurde eine MRT des Plexus brachialis durchgeführt, bei der aufgrund der ausgedehnten Weichteilschwellung eine Plexus-brachialis-Läsion nicht ausgeschlossen werden konnte. Der Patient wurde daraufhin auf die Intensivstation verlegt, wo beidseitige Pleuradrainagen angelegt wurden.

Etwa 38 Stunden nach dem Unfallereignis wurde der Patient in unsere neurochirurgische Abteilung transferiert, da in dem behandelnden Krankenhaus keine spezialisierten Fachkräfte für die Versorgung traumatischer Wirbelsäulenverletzungen zur Verfügung standen. Der mittlere arterielle Druck (MAD) wurde auf 85–90 mmHg gehalten und es wurde Dexamethason verabreicht.

Es erfolgte eine Laminektomie von C4–C6, wobei ein schmales epidurales Hämatom identifiziert wurde. Anschließend wurde eine Sonographie über der Dura durchgeführt, welche ein dorsolaterales subdurales Hämatom auf der linken Seite zeigte (Abbildung 2). Nach longitudinaler Öffnung der Dura wurde ein von Arachnoidea umgebenes Hämatom ersichtlich. Die Arachnoidea wurde vorsichtig mit einer Saphir-



Abbildung 2: Axiales Bild einer intraoperativen, epiduralen Sonographie vor Durotomie, das ein hyperechogenes Hämatom auf der linken dorsolateralen Seite zeigt (Pfeil). (RM = Rückenmark)

klinge eröffnet und das Hämatom wurde mittels Absaugung und mikrochirurgischer Dissektion vollständig entfernt, bis die darunter liegenden neurologischen Strukturen vollständig sichtbar waren (Abbildung 3). Nach weiterer Inspektion wurde eine Hyperämie des Myelons ohne erkennbare aktive Blutung, Gefäßmalformation oder Tumorerkrankung festgestellt. Die Dura wurde mittels einer fortlaufenden Naht verschlossen, anschließend wurde eine dorsale Stabilisierung von C3–C6 unter Verwendung von Massa-lateralis-Schrauben durchgeführt.

Am ersten postoperativen Tag zeigte sich in der neurologischen Untersuchung keine Veränderung. Die MRT-Untersuchung, die zwei Tage nach der Operation durchgeführt wurde, zeigte eine ausreichende Dekompression des Spinalkanals mit einem leicht rückläufigen Rückenmarksödem, ohne verbleibendes Resthämatom (Abbildung 4).

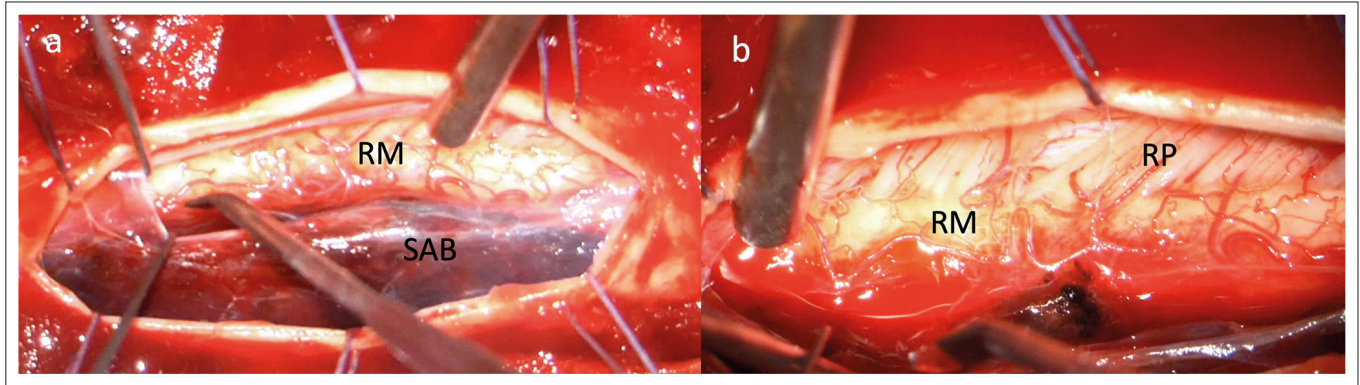


Abbildung 3: Intraoperative Bilder nach Duraeröffnung. Das linksseitige Hämatom ist von der Arachnoidea bedeckt und verdrängt das Rückenmark zur Seite (a). Es erfolgt eine vorsichtige Öffnung der Arachnoidea. Nach Entfernung des Hämatoms ist eine Hyperämie des Myelons sichtbar (b). (SAB: Subarachnoidalblutung; RM: Rückenmark, RP: Radix posterior [hintere Nervenwurzeln]).

Eine erneute MRT-Untersuchung zwei Monate später zeigte eine vollständige Regression des Rückenmarksödems sowie einen Abriss der linken C6- und C7-Nervenwurzeln. Die elektromyographischen Befunde waren vereinbar mit einer linksseitigen Plexus-brachialis-Läsion. Die neurologische Untersuchung zeigte eine linksseitige Besserung der Fingerflexion und -adduktion mit einer Kraftgradeinteilung von $\frac{3}{5}$ sowie $\frac{4}{5}$ für die ulnarseitige Fingerflexion und -abduktion. Zusätzlich entwickelte der Patient neue Dysästhesien im linken C6-Dermatom. Es bestanden weiterhin sensible Defizite, mit Ausnahme des C8-Dermatoms, ohne weitere neurologische Beeinträchtigungen.

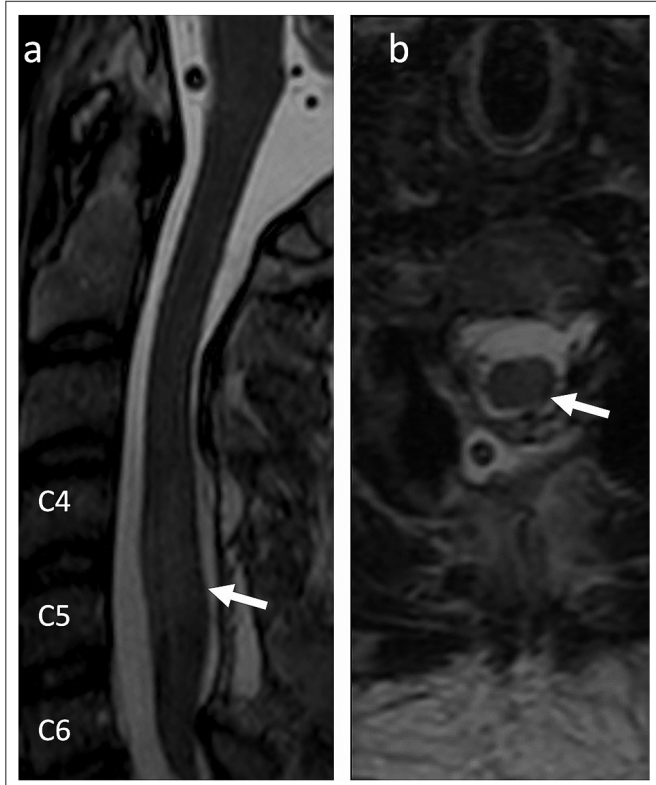


Abbildung 4: Das postoperative MRT der HWS zeigt ein sagittales T2-gewichtetes Bild (a) und ein axiales T2-gewichtetes Bild (b), das eine adäquate Dekompression des Spinalkanals mit einem rückläufigen Rückenmarksödem von C4 bis C6 zeigt (Pfeil). Es sind keine Anzeichen einer Restblutung erkennbar.

(MRT: Magnetresonanztomographie; HWS: Halswirbelsäule)

Diskussion

Das Auftreten einer SSAB nach einem spinalen Trauma ist ein äußerst seltenes Ereignis. In diesem Fallbericht wird ein Patient mit SSAB beschrieben, der nach einem Sturz erhebliche motorische und sensible Defizite im linken Arm aufwies und eine chirurgische Hämatom-Evakuierung und Dekompression des Rückenmarks erhalten hat.

Die Pathophysiologie der traumatischen SSAB ist bisher nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass eine SSAB aufgrund der Ruptur radikulärer Blutgefäße im Subarachnoidalraum infolge eines plötzlichen Druckanstiegs im Bauch- und Brustraum aufgrund des Traumas entsteht. Dieser Druckanstieg führt wiederum zu einer Erhöhung des intravaskulären Drucks [16]. Russell und Kollegen haben den Fall einer SSAB beschrieben, der auf den Abriss zervikaler Nervenwurzeln zurückzuführen war [12]. Dieser Mechanismus erscheint auch in unserem Fall wahrscheinlich, obwohl wir intraoperativ keine rupturierte Nervenwurzel identifizieren konnten.

Die Blutansammlung führt zur Bildung eines Koagels, das eine Kompression des Rückenmarks und der Nervenwurzeln verursacht. In der Regel wird die Bildung von Blutgerinnseln durch den kontinuierlichen Verdünnungseffekt des Liquors verhindert. Schwere Blutungen oder ein verminderter Liquorfluss in dem betreffenden Subarachnoidalraum können jedoch diesen Prozess stören [5]. Weitere Forschung ist notwendig, um die genauen Mechanismen und Ursachen der traumatischen SSAB besser zu verstehen.

Die radiologische Diagnose einer SSAB kann herausfordernd sein und in der Mehrheit der Fälle erfolgt die Diagnose durch chirurgische Exploration oder Autopsie. Frager und Kollegen identifizierten ein charakteristisches myelographisches Merkmal, das sie als „Capping“ bezeichneten [17]. Domenicucci und Kollegen konnten eine SSAB im CT und MRT von einem SSDH unterscheiden, da das intraspinale Hämatom von einem Liquorsaum umgeben war und somit von der Dura getrennt vorlag [5]. Eine charakteristische Blutansammlung bei der SSDH ist durch die subdurale Kompartimentenbildung aufgrund des lateralen Ligamentum denticulatum zu beiden Seiten und des medianen Septum dorsale erklärbar, welches als „umgekehrtes Mercedes-Benz-Zeichen“ bezeichnet wird [18].

Tabelle 1: Literaturübersicht Fallberichte traumatischer Subarachnoidalblutung.

Autoren, Jahr	Alter (J)	Geschlecht	Etage	Ursache	Klinik	Symptombeginn	Behandlung	Genesung
Andrada Pereira u. a., 2022 [8]	83	W	C3–5	Häuslicher Sturz	Brown-Séquard	~ 8 h*	Laminektomie, Stabilisierung	keine
Di Rienzo u. a., 2013 [9]	71	M	C1–3	Verkehrsunfall	Hemiparese	~ 24 h*	Laminektomie, Duraplastik	partiell
Domenicucci u. a., 2005 [5]	70	W	C2–4	Häuslicher Sturz	Nackenschmerz	N/V	konservativ	gut
Mori u. a., 1987 [10]	43	M	C2–3	Hyperextensions-trauma	Brown-Séquard	N/V	operativ	partiell
Rascón-Ramírez u. a., 2018 [11]	83	W	C3–5	Treppensturz	Brown-Séquard	N/V	Hemilaminektomie	partiell
Russell u. a., 1980 [12]	19	M	C1–6	Hyperextensions-trauma	Tetraplegie	N/V	Laminektomie	keine
Wolfe u. a., 2017 [6]	67	M	C6–7	Häuslicher Sturz	Brown-Séquard	~ 24 h*	konservativ	gut
Jang u. a., 2005 [13]	66	M	Th11–12	Fall aus 3 m Höhe	Paraplegie	~ 3 h*	Hemilaminektomie	verstorben
Chang u. a., 2012 [7]	63	W	C1	Häuslicher Sturz	Tetraparese	~ 72**	Laminektomie	keine
Kim u. a., 2015 [14]	17	M	C4–5	Fahrradsturz	Hemiparese	~ 8–12 h*	Laminektomie	partiell
Gupta u. a., 1997 [4]	7	M	Th10–L2	Auffahrunfall	Paraplegie	unmittelbar	Laminektomie	keine
Lee u. a., 2009 [15]	78	W	L1–2	Verkehrsunfall	Paraparese	unmittelbar	Laminektomie, Stabilisierung	partiell
Vorliegender Fall	53	M	C4–6	Fall aus 6 m Höhe	Monoparese	unmittelbar	Laminektomie, Stabilisierung	partiell

Legende: W: weiblich, M: männlich, J: Jahre, N/V: nicht verfügbar. *Die Zeit in Stunden bezieht sich auf den Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme.

**Die Zeit in Stunden bezieht sich auf den Zeitpunkt des Unfalls.

Bisher wurden lediglich zwölf Fälle einer SSAB nach Rückenmarksverletzungen in der englischsprachigen Literatur dokumentiert, welche in Tabelle 1 aufgeführt sind. In den meisten Fällen bestand eine Hemiparese, Paraparese oder ein Brown-Séquard-Syndrom. Viele der beschriebenen Fälle wiesen neurologische Symptome erst nach mehreren Stunden oder sogar Tagen nach Unfallgeschehen auf, was in zehn Fällen zu einer chirurgischen Intervention führte. Es kam häufig entweder zu einer partiellen Besserung der neurologischen Defizite oder es trat keine Besserung ein. Letztlich hätte eine frühzeitige Erkennung der traumatischen SSAB und eine rasche chirurgische Intervention neurologische Defizite verhindern können. Im Gegensatz dazu zeigte ein Fall eine spontane Remission nach einigen Tagen unter konservativer Behandlung [6]. In unserem Fall erlitt der Patient eine Plexus-brachialis-Läsion, zeigte jedoch keine Anzeichen einer klinischen Myelopathie. Dennoch wurden in der MRT-Bildgebung Signalveränderungen im Bereich des Myelons auf Höhe des Hämatoms ersichtlich, was auf eine Myelonschädigung hindeutet.

Eine chirurgische Dekompression des Spinalkanals sollte nach einer Rückenmarksverletzung durchgeführt werden, um sekundären Myelonschaden zu minimieren. Die STASCIS-Studie zeigte eine bessere neurologische Prognose, wenn die Operation innerhalb von 24 Stunden nach dem traumatischen Ereignis durchgeführt wurde, einige Studien empfehlen sogar eine noch frühere Dekompression [19].

Nach einem akuten spinalen Trauma wird ein MAD von 85–90 mmHg für 5–7 Tage empfohlen, um eine ausreichende Blutversorgung des Rückenmarks zu gewährleisten. In unserem Fall wurde ein MAD von 85–90 mmHg unmittelbar vor der Operation aufrechterhalten und für weitere 5 Tage beibehalten. Die Operation wurde etwa 38 Stunden nach dem Unfallereignis aufgrund einer verzögerten konsiliarischen Vorstellung durchgeführt. Es wurde eine Laminektomie durchgeführt, das intradurale Hämatom entfernt und eine dorsale Stabilisierung mittels Massa-lateralis-Schrauben angeschlossen. Der Patient hatte keine absolute Indikation für eine dorsale Stabilisierung der Halswirbelsäule, da keine instabilen Knochenfrakturen vorlagen, sodass auch eine alleinige Laminektomie hätte durchgeführt werden können. Aufgrund der erforderlichen Laminektomie über mehrere Etagen und der individuellen Entscheidung des Wirbelsäulenspezialisten fiel die Wahl auf eine zervikale Fusion. Es gibt Evidenz, die für eine Spinalfusion nach einer mehrstufigen Laminektomie spricht, um schwere Deformitäten, wie beispielsweise eine Postlaminektomie-bedingte Kyphose, zu verhindern [20].

In der aufgeführten Literaturübersicht in Tabelle 1 wurde bei den meisten Patienten keine Wirbelsäulenversteifung durchgeführt, nur zwei Patienten wurden konservativ behandelt. Das neurologische Ergebnis war variabel und zeigte hauptsächlich eine partielle Verbesserung. Einflussfaktoren sind hier sicherlich die initialen neurologischen Defizite, die Myelonkompressionsdauer und das Volumen des Blutgerinnsels.

Relevanz für die Praxis

- Eine MRT-Untersuchung sollte bei Patienten nach einem Wirbelsäulentrauma zeitnah durchgeführt werden.
- Die Differenzierung zwischen spinaler Subarachnoidalblutung und Subduralblutung erfolgt in der Regel durch chirurgische Exploration, da die bildmorphologischen Merkmale oft nicht eindeutig sind.
- Bei nachgewiesener Kompression des Rückenmarks sollte zeitnah eine Dekompression des Spinalkanals durchgeführt werden, um sekundäre Rückenmarksverletzungen zu vermeiden.
- Aufgrund mangelnder wissenschaftlicher Evidenz dieser Fälle ist zusätzliche Forschung erforderlich.

Dr. med. Melanie Buchta

Von 2011 bis 2014 Biologie Bachelorstudium mit dem Schwerpunkt Neurophysiologie an der Universität Hamburg. Promotion an der Medizinischen Universität Innsbruck im August 2020. Basisjahr und Beginn der Turnusausbildung im Landeskrankenhaus Feldkirch 2021–2022. Seit Mai 2022 Assistenzärztin für Neurochirurgie an der Christian-Doppler Universitätsklinik. März 2024 Beginn eines PhD-Studiums an der Paracelsus Medizinischen Privatklinik.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W. Spinal hematoma: a literature survey with meta analysis of 613 patients. *Neurosurg Rev* 2003; 26: 1–49.
- Shaban A, Moritani T, Al Kasab S, Sheharyar A, Limaye KS, Adams HP. Spinal cord hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 1435–46.
- Plotkin R, Ronthal M, Froman C. Spontaneous spinal subarachnoid haemorrhage. Report of 3 cases. *J Neurosurg* 1966; 25: 443–6.
- Gupta SK, Dhir JS, Khosla VK. Traumatic spinal subarachnoid hematoma: report of a case with MRI. *Surg Neurol* 1997; 48: 189–92.
- Domenicucci M, Ramieri A, Paolini S, Russo N, Occhiogrosso G, Di Biasi C, Delfini R. Spinal subarachnoid hematomas: our experience and literature review. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 741–50.
- Wolfe AR, Farouqi RM, Visvikis GA, Mantello MT, Perel AB, Tewari SO. Spinal subarachnoid and subdural hematoma presenting as a Brown-Séquard-like myelopathy following minor trauma in a patient on dabigatran etexilate. *Radiol Case Rep* 2017; 12: 257–60.
- Chang CC, Hung YC, Lee EJ. Cervical spinal subarachnoid hematoma caused by head injury. *Formos J Surg* 2012; 45: 164–6.
- De Andrada Pereira B, Meyer BM, Alvarez Reyes A, Orenday-Barraza JM, Brasiliense LB, Hurlbert RJ. Traumatic cervical spine subarachnoid hemorrhage with hematoma and cord compression presenting as Brown-Séquard syndrome: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons* 2022; 4: 10.3171/CASE22431.
- Di Rienzo A, Iacoangeli M, Alvaro L, et al. Subarachnoid hematoma of the craniocervical junction and upper cervical spine after traumatic cerebral contusion: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53: 620–4.
- Mori H, Terabayashi T, Kitazawa T, Sugiyama Y, Tsukada Y. Traumatic spinal subarachnoid hematoma presenting with Brown-Séquard syndrome [Article in Japanese]. *No Shinkei Geka* 1987; 15: 427–32.
- Rascón-Ramírez F, Avecillas-Chasín JM, Trondin A, Arredondo Montero J. Brown-Séquard syndrome and cervical post-traumatic subarachnoid hematoma. *Neurocirurgia (Astur)* 2018; 29: 209–12.
- Russell NA, Mangan MA. Acute spinal cord compression by subarachnoid and subdural hematoma occurring in association with brachial plexus avulsion. Case report. *J Neurosurg* 1980; 52: 410–3.
- Jang WY, Lee JK, Moon KS, et al. Traumatic acute spinal subarachnoid hematoma. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 71–3.
- Kim BJ, Kim SH, Lim DJ, Ha SK. Traumatic subarachnoid hemorrhage originating from mid-cervical arterial injury. *World Neurosurg* 2015; 84: 1177.e13–6.
- Lee SH. Spinal subarachnoid hematoma with hyperextension lumbar fracture in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case report. *Spine* 2009; 34: E673–6.
- Pau A, Brambilla M, Cossu M, Francaviglia N, Siccardi D, Silvestro C. Spinal subarachnoid hematoma of unknown etiology. A case report. *Neurochirurgia* 1991; 34: 151–3.
- Frager D, Zimmerman RD, Wisoff HS, Leeds NE. Spinal subarachnoid hematoma. *Am J Neuroradiol* 1982; 3: 77–9.
- Pierce JL, Donahue JH, Nacey NC, et al. Spinal hematomas: what a radiologist needs to know. *Radiographics* 2018; 38: 1516–35.
- Grassner L, Wutte C, Klein B, et al. Early decompression (< 8 h) after traumatic cervical spinal cord injury improves functional outcome as assessed by spinal cord independence measure after one year. *J Neurotrauma* 2016; 33: 1658–66.
- Deutsch H, Haid RW, Rodts GE, Mummaneni PV. Postlaminectomy cervical deformity. *Neurosurg Focus* 2003; 15: E5.

Das Endocannabinoidsystem bei Schizophrenie – neue Einblicke und mögliche Therapieansätze

C. M. Diendorfer, U. Sauerzopf, N. Prashak-Rieder, M. Willeit, A. Weidenauer

Kurzfassung: Das menschliche Endocannabinoidsystem spielt eine vielseitige Rolle bei neurophysiologischen Prozessen wie Schmerzwahrnehmung, Motivation, Immunantwort und vielem mehr. Die zwei bekanntesten endogenen Cannabinoide sind Anandamid und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG). Sie entfalten ihre Wirkung über die beiden Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2. CB1- und CB2-Interaktionen beeinflussen zahlreiche weitere Neurotransmitter und sind von entscheidender Bedeutung für die Funktion neuronaler Netzwerke. Die mögliche Rolle von Endocannabinoiden bei psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen, posttraumatischen Belastungsstörungen, aber auch bei psychotischen Störungen wird mittlerweile intensiv diskutiert. So zeigten Studien bei an Schizophrenie Erkrankten

eine erhöhte Konzentration von endogenen Cannabinoiden und veränderte Cannabinoidrezeptoren im Gehirn, woraus sich neue Therapieansätze ergeben könnten.

Schlüsselwörter: Endocannabinoidsystem, Cannabinoide, Psychose, Schizophrenie

Abstract: The Endocannabinoidsystem in Schizophrenia. The human endocannabinoid system plays a versatile role in various neurophysiological processes such as pain perception, motivation, immune response, and much more. The two best-known endogenous cannabinoids are Anandamide and 2-Arachidonoylglycerol (2-AG). They exert their

effects through the two cannabinoid receptors CB1 and CB2. These CB1 and CB2 interactions influence the transmission of various neurotransmitters and are crucial for controlling neuronal networks. The discussion regarding the role of endocannabinoids in psychiatric disorders such as anxiety disorders, posttraumatic and psychotic disorders is currently gaining momentum. Studies indicate an increased expression of endogenous cannabinoids and altered brain cannabinoid receptors in schizophrenia, suggesting potential therapeutic avenues. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2024; 24 (4): 109–13.

Key words: Endocannabinoid system (ECS), cannabinoids, psychosis, schizophrenia

■ Einleitung

Die politische Debatte um Cannabis hat in Österreich und Deutschland in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Während Deutschland bereits seit 2017 die medizinische Nutzung von Cannabis unter strengen Auflagen erlaubte, wurde im Jahr 2023 ein Gesetzesentwurf zur schrittweisen Legalisierung von Cannabis auch für den Freizeitgebrauch verabschiedet [1]. In Österreich ist Cannabis, bis auf den medizinischen Einsatz unter bestimmten Umständen, weiterhin illegal.

Epidemiologisch betrachtet gehört Cannabis zu den am häufigsten konsumierten illegalen Substanzen. In Österreich hat jede(r) Fünfte bereits einmal im Leben Cannabis konsumiert [2]. Trotz der Legalisierungsbestrebungen ist der Missbrauch von Cannabis nach wie vor eine zentrale gesundheitspolitische Herausforderung. Langfristiger Konsum kann zu Abhängigkeit, kognitiven Beeinträchtigungen und einem erhöhten Risiko für psychische Störungen wie Depressionen und Psychosen führen, insbesondere bei Jugendlichen und Personen mit genetischer Prädisposition [3]. Diese Entwicklungen verdeutlichen die Notwendigkeit einer kritischen Auseinandersetzung mit den Risiken und Vorteilen von Cannabis sowie den zugrunde liegenden Mechanismen des Endocannabinoidsystems.

■ Die Endocannabinoide und ihre Signalwege

Das Endocannabinoidsystem (ECS) erfüllt im menschlichen Organismus zahlreiche unterschiedliche Funktionen. So spielt es beispielsweise eine Rolle bei Nozizeption, Motivation und bei der Immunantwort [4].

Die endogenen Cannabinoide N-Arachidonylethanolamid (AEA; Anandamid) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) zählen hierbei zu den bekanntesten Vertretern ihrer Art [4–7]. Als sogenannte Eicosanoide können sie vom Körper selbst gebildet werden [4, 8–10]. Anandamid und die verwandten Substanzen N-Palmitoylethanolamid (PEA) und Oleoylethanolamid (OEA) werden durch die N-Acyl-Phosphatidylethanolamin-Phospholipase D (NAPE-PLD) synthetisiert und primär über die Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) katabolisiert [11]. 2-AG hingegen wird durch die Diacylglycerol-Lipase (DAGL) synthetisiert und schließlich durch die Monoacylglycerol-Lipase (MAGL) abgebaut [4, 11, 12].

Ihre Wirkung entfalten Cannabinoide hauptsächlich über die beiden Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 [4]. Bei diesen handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, deren Aktivierung zu einer Hemmung der Adenylylcyclase und schließlich im weiteren Verlauf zu einer intrazellulären Blockade von Kalzium- bzw. Aktivierung von Kalium-Kanälen führt. Die Aktivierung der Cannabinoidrezeptoren führt dadurch zu einer Inhibition der Ausschüttung weiterer Neurotransmitter, wie Glutamat, GABA (Gamma-Aminobuttersäure) oder Dopamin [13]. Das ECS spielt daher eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der Neurotransmission via negativer Feedbackmechanismen in Form einer retrograden Neurotransmission. Endocannabinoide werden vom post-synaptischen Neuron ausgeschüttet, diese binden an prä-synaptische CB1-Rezeptoren, was wiederum eine Reduktion der Neurotransmitter-Ausschüttung aus dem prä-synaptischen Neuron bewirkt [9, 10, 14].

Neben diesen genannten Effekten dürfte die Wirkung der Cannabinoidrezeptoren jedoch noch vielschichtiger und komplexer sein, da unter Delta-9-Tetrahydrocannabinol- (THC-) Konsum bei Gesunden beispielsweise eine erhöhte Dopaminausschüttung im Striatum nachgewiesen werden konnte [15], was wiederum für dessen psychoaktive Wirkkomponente mitverantwortlich sein dürfte.

Eingelangt am: 12.07.2024, angenommen nach Revision: 10.10.2024

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: Dr. Ana Weidenauer, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, AKH, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-mail: ana.weidenauer@meduniwien.ac.at

Tabelle 1a: Endocannabinoide und ihre Rezeptoren (nach [4, 19, 25])

Endocannabinoid	Rezeptor(en)
N-Arachidonylethanolamid (AEA; Anandamid)	CB1R (hohe Affinität, partieller Agonist)
2-Arachidonoylglycerol (2-AG)	CB1R (moderate Affinität, voller Agonist) CB2R (voller Agonist)

Tabelle 1b: Endocannabinoidrezeptoren und ihre Verteilung (nach [4, 19, 25])

Rezeptor	Lokalisation
CB1R	ZNS Gastrointestinaltrakt Leber Kardiovaskuläres System Skelettmuskel Reproduktionssystem
CB2R	Immunzellen Kardiovaskuläres System Gastrointestinaltrakt Leber Fettgewebe Knochen Reproduktionssystem

Die beiden Endocannabinoide Anandamid und 2-AG dürften sich hinsichtlich ihrer jeweiligen Rezeptorselektivität unterscheiden. Anandamid scheint als partieller Agonist eine hohe Affinität für den CB1-Rezeptor zu besitzen und am CB2-Rezeptor nahezu inaktiv zu sein. Dagegen bindet 2-AG als voller Agonist an beide Rezeptoren, jedoch mit wesentlich geringerer Affinität (siehe Tabelle 1a) [4].

Im menschlichen Gehirn findet sich eine fast 1000-mal höhere Konzentration von 2-AG im Vergleich zu Anandamid. Im Rahmen von pharmakologischen Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden, dass vor allem Veränderungen im Metabolismus von 2-AG Auswirkungen auf die ECS-vermittelte Signaltransduktion haben. Daraus wurde gefolgert, dass 2-AG möglicherweise der primäre Ligand der Cannabinoidrezeptoren innerhalb des zentralen Nervensystems sein dürfte [4, 9, 16, 17].

Innerhalb des zentralen und peripheren Nervensystems findet sich vor allem eine hohe Expression von CB1-Rezeptoren. CB2-Rezeptoren scheinen dagegen überwiegend in Zellen der Immunantwort angesiedelt zu sein [4, 18]. Die höchste Dichte an CB1-Rezeptoren befindet sich im Hippokampus, den Basalganglien und dem Zerebellum. Aber auch im Bereich des zerebralen Kortex, Amygdala und Hypothalamus ist eine niedrige bis moderate Anzahl an CB1-Rezeptoren vorhanden (siehe Tabelle 1b) [19].

Zum besseren Verständnis, in welcher Weise Endocannabinoide nun in Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen stehen, wurden zahlreiche präklinische Untersuchungen durchgeführt. So dürfte das ECS unter anderem im Rahmen der Neuroplastizität eine Rolle spielen und durch Modulation neurotropher Faktoren sowie diverser Signalwege die Organi-

sation neuronaler Netzwerke beeinflussen [20–22]. Im Rahmen von Tierstudien konnte außerdem gezeigt werden, dass eine pränatale Exposition gegenüber exogenen Cannabinoiden zu einer Veränderung der Gehirnentwicklung führt und dies wiederum mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer neuropsychiatrischen Erkrankung assoziiert sein könnte [23].

Durch Modulation inflammatorischer Signalwege sind Endocannabinoide außerdem an der Schmerzwahrnehmung beteiligt [24]. Einige Studien deuten auch darauf hin, dass Endocannabinoide neben den genannten CB1- und CB2-Rezeptoren noch an weitere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren im Gehirn binden [4, 10, 18].

■ **Phytocannabinoide**

Auch die aus Pflanzen gewonnenen sogenannten Phytocannabinoide wirken über CB1- und CB2-Rezeptoren. Sie stammen aus der Cannabispflanze *Cannabis sativa*, besser bekannt als „Marihuana“. Aufzeichnungen über die medizinische Verwendung der Cannabispflanze reichen bis in das alte China vor 8000 Jahren zurück [4]. Insgesamt wurden bisher rund 70 unterschiedliche Phytocannabinoide in der Cannabispflanze identifiziert [4, 7]. Die wohl bekanntesten Stoffe darunter sind THC und das nun zunehmend an Bekanntheit gewinnende Cannabidiol (CBD). Beide dürften an CB1- und CB2-Rezeptoren wirken, wenn auch auf unterschiedliche Weise [26].

Phytocannabinoide wie Cannabidiol haben eine antiemetische, analgetische, antikonvulsive und antiinflammatorische Wirkung. Aufgrund des Risikos einer missbräuchlichen Anwendung erfolgte die therapeutische Verwendung bis dato jedoch nur mit großer Zurückhaltung. Bis auf THC dürfte die überwiegende Mehrheit von Phytocannabinoiden jedoch frei von einer psychoaktiven Wirkkomponente sein [4]. Psychotomimetische Effekte unter THC-Konsum können in Form von Halluzinationen, paranoiden Wahninhalten oder Denkstörungen auftreten. Unter Umständen kann es sogar zu einer Cannabis-induzierten Psychose kommen [26]. Derartige Risiken dürften bei CBD allerdings wesentlich geringer sein [27].

■ **Psychotische Erkrankungen und Cannabinoide**

Cannabiskonsum und Schizophrenie

Im Rahmen einiger klinischer Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Cannabinoiden und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Psychose gezeigt werden [27]. Außerdem dürfte Cannabiskonsum zu einem früheren Krankheitsausbruch und in weiterer Folge schwererem Krankheitsverlauf führen [28]. Das Risiko, eine Psychose zu entwickeln, ist bei regelmäßigem Gebrauch von Cannabis um das Zwei- bis Vierfache gegenüber Nichtnutzern erhöht [29, 30]. Auch haben sogenannte „Heavy User“ ein bis zu sechsfach erhöhtes Risiko für eine stationäre psychiatrische Aufnahme [31].

Vor allem bei THC dürfte eine größere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten psychotischer Symptome bestehen, wohingegen bei CBD eher ein protektiver Effekt beobachtet werden konnte [32, 33]. CBD kann THC am CB1-Rezeptor verdrängen und dadurch dessen Effekte zu einem gewissen Grad antagonisieren. So

kann CBD beispielsweise durch THC verursachte Tachykardien oder Anspannungszustände reduzieren [34, 35]. Eine Pilotstudie konnte sogar die Aufhebung von THC-induzierten psychotischen Symptomen durch CBD zeigen [36]. Dieses Ergebnis konnte jedoch bislang noch nicht repliziert werden [37, 38].

Dysregulation des Endocannabinoidsystems bei Schizophrenie

Während der Einfluss des Konsums von Phytocannabinoiden auf das Risiko der Entstehung von Psychosen bereits lange diskutiert wird, steht nun zunehmend auch die Beteiligung des ECS bei der Pathophysiologie der schizophreniformen Erkrankungen im Fokus. Liquor- oder bildgebende Untersuchungen deuten darauf hin, dass Patienten mit Schizophrenie erhöhte Werte von endogenen Cannabinoiden im Gehirn aufweisen [39, 40]. Unter anderem fand man im Blut von an Schizophrenie erkrankten Patienten erhöhte Konzentrationen von Anandamid [41–43]. Bei medikamentennaiven Patienten führte eine erstmalige antipsychotische Therapie zu einer Remission der Symptome und in weiterer Folge zu einer Normalisierung der peripheren Anandamid-Werte [41, 43]. Interessanterweise waren erhöhte Anandamid-Konzentrationen in Blut und Liquor schizophrener Patienten mit einem geringeren Schweregrad der psychotischen Symptome assoziiert [44]. Außerdem fanden sich bei (antipsychotisch behandelten) Patienten mit „First Episode Psychosis“ (FEP) erhöhte Serum-Konzentrationen der FAAH, jenem Enzym, das für den Abbau von Anandamid zuständig ist, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe [45]. Im Rahmen einer Studie konnte auch ein Rückgang der FAAH-messenger-RNA-Expression nach erfolgter antipsychotischer Behandlung im Vergleich zum unbehandelten Zustand gezeigt werden [43].

Liquor-Untersuchungen zeigten ebenfalls erhöhte Konzentrationen des endogenen Cannabinoids Anandamid bei Patienten mit Schizophrenie, welche entweder unbehandelt oder für sieben Tage medikationsfrei waren [39]. Während etliche Studien bisher ihre Aufmerksamkeit vor allem auf die Untersuchung von Anandamid und CB1-Rezeptoren legten, rückte zuletzt auch FAAH als relevanter Marker zunehmend in den Vordergrund. Bildgebungsstudien mit Positron-Emissions-Tomographie (PET) zeigten beispielsweise, dass die Dichte an CB1-Rezeptoren und die FAAH-Aktivität mit dem Schweregrad der Symptome und dem Erkrankungsstadium assoziiert sein dürften. So war eine niedrigere FAAH-Aktivität mit ausgeprägteren psychotischen Symptomen und kürzerer Erkrankungsdauer assoziiert [46, 47]. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden auch wiederholt CB1-Antagonisten für den therapeutischen Einsatz diskutiert.

CB1-Rezeptoren spielen zudem eine entscheidende Rolle im Rahmen der Appetit-Regulation [48]. Rimonabant, ein inverser CB1-Agonist, der als medikamentöse Therapie gegen Adipositas 2006 zugelassen wurde, musste jedoch aufgrund von Nebenwirkungen wie ein erhöhtes Risiko für Suizidalität wieder vom Markt genommen werden. Dies führte in weiterer Folge zu einer allgemeinen Zurückhaltung hinsichtlich der weiteren Entwicklung und des Einsatzes neuer inverser CB1-Agonisten. Eine im Jahr 2024 durchgeführte Neu-Analyse der damaligen Daten zeigte jedoch keine signifikant erhöhte Suizidalität unter Rimonabant im Vergleich zu Placebo. Unter

Einbeziehung epidemiologischer Daten und psychiatrischer Komorbiditäten fanden die Autoren auch in einer Analyse von Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Rimonabant bei Nikotin- und Alkoholgebrauchsstörung und einer Analyse von Post-Marketing-Daten zur Appetitregulation keine klaren Hinweise darauf, dass Rimonabant Suizidalität bzw. einer Intensivierung vorbestehender Suizidgedanken auslöst [49]. Angesichts des möglichen Nutzens plädieren die Autoren daher für eine Wiederaufnahme der Forschung zu CB1-Rezeptor-modulierenden Substanzen.

■ Cannabinoide: Zielstrukturen für die Entwicklung neuartiger Therapeutika

Angesichts der Involvierung des ECS in zahlreiche neurophysiologische Prozesse scheint es naheliegend, dieses zukünftig auch als potenzielles Ziel für die Entwicklung innovativer Therapeutika zur Behandlung der Schizophrenie in Betracht zu ziehen. Die medizinische Verwendung von Cannabis datiert bereits Jahrtausende zurück. Die Komplexität im Rahmen seiner Anwendung ergibt sich hierbei allerdings aus seiner Zusammensetzung aus dutzenden unterschiedlichen Phytocannabinoiden, die wiederum untereinander verschiedene Wirkungen innerhalb des menschlichen Organismus entfalten [4]. So kann der Konsum von Cannabis, insbesondere bei höheren THC-Konzentrationen, zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Angstzuständen, Paranoia und psychotischen Symptomen führen, wohingegen einige Studien positive Effekte, vor allem für CBD, auf die Symptome psychischer Erkrankungen nahelegen.

Bisherige Forschungsergebnisse zeigen zudem, dass die gezielte Modulation des ECS, insbesondere durch Hemmung von FAAH, therapeutische Ansätze für schizophrene Erkrankungen bieten könnte. Durch die Inhibition von FAAH wird der Abbau von Endocannabinoiden verlangsamt, wodurch es zu einer erhöhten Verfügbarkeit von Anandamid kommt, das mit der Regulation von Angst und Stress in Verbindung steht. So kamen präklinische Studien beispielsweise zu dem Ergebnis, dass FAAH-Inhibitoren im Rahmen von Angstzuständen oder auch bei posttraumatischer Belastungsstörung anxiolytische Effekte erzielen können [50, 51]. Auch der Substanz CBD wird eine hemmende Wirkung auf FAAH zugeschrieben, was mitunter dessen positive Effekte im Rahmen von Angststörungen erklären könnte [52].

■ Fazit und Ausblick

Das ECS ist ein komplexes Netzwerk von Rezeptoren und endogenen Cannabinoiden, das eine Vielzahl von Funktionen im menschlichen Organismus reguliert, von der Schmerzwahrnehmung über die Motivation bis hin zur Immunantwort. Ein zentraler Aspekt ist die Interaktion mit den Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2, die hauptsächlich im zentralen und peripheren Nervensystem exprimiert werden [4]. Durch die Aktivierung dieser Rezeptoren beeinflussen endogene Cannabinoide wie Anandamid und 2-AG die Neurotransmission und spielen eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle neuronaler Netzwerke.

Die Diskussion über die Rolle von Cannabinoiden bei psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere bei psychotischen

Störungen, gewinnt zunehmend an Bedeutung. Erste Studien zeigen eine erhöhte Expression von Anandamid bei Patienten mit Schizophrenie, insbesondere im Blut und in der zerebrospinalen Flüssigkeit [41–44]. Interessanterweise zeigen Behandlungen mit Antipsychotika eine Normalisierung der Anandamid-Spiegel [41, 43], was auf eine mögliche zukünftige therapeutische Rolle von Endocannabinoiden oder anderen das ECS beeinflussenden Substanzen hinweisen könnte.

Aufgrund der bekannten psychoaktiven Komponente von THC könnte nun daraus der Schluss gezogen werden, dass auch Endocannabinoide das Risiko einer Psychose erhöhen. Insgesamt wird ihnen jedoch tendenziell eine protektive Wirkung zugeschrieben. Somit könnten die beobachteten erhöhten Konzentrationen im Rahmen der genannten Studien möglicherweise nicht die Ursache, sondern viel mehr die protektive Reaktion des Organismus auf die Erkrankung sein [53].

Um diese Interaktionen konkreter benennen und verstehen zu können, bedarf es auf jeden Fall noch weiterer klinischer Studien. Die Bildgebungstechniken wie die Neurorezeptor-Positionen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglichen es, die Aktivität von CB1 und der Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) zu untersuchen, die mit dem Schweregrad der Symptome bei psychotischen Erkrankungen assoziiert sein dürften [46, 47]. Diese Ergebnisse werfen ein Licht auf potenzielle therapeutische Ansätze, wie die Verwendung von FAAH-Inhibitoren und CBD, die in präklinischen Studien durchaus positive Effekte bei der Behandlung von Angststörungen zeigen konnten [54]. Jedoch können angesichts der nur kleinen Stichproben und geringen Datenqualität aktuell lediglich eingeschränkte Empfehlungen ausgesprochen werden.

Insgesamt zeigen diese Erkenntnisse die komplexe Rolle des Endocannabinoidsystems bei schizophrenen und psychotischen Erkrankungen und legen den Grundstein für weiterführende Forschung, die das Verständnis dieser Krankheiten vertiefen und neue Behandlungsansätze ermöglichen könnte.

Literatur:

- Kotz D, Kastaun S, Manthey J, Hoch E, Klosterhalfen S. Cannabis use in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2024; 121: 52–7. doi:10.3238/arztebl.m2023.0237
- Hojni M, Delcour J, Strizek J, Uhl A. ESPAD Österreich 2019. January 2020. <https://jasmin.goeg.at/id/eprint/1138/> [Accessed September 10, 2024].
- Fischer B, Russell C, Sabioni P, et al. Lower-risk cannabis use guidelines: A comprehensive update of evidence and recommendations. *Am J Public Health* 2017; 107: e1–e12. doi:10.2105/AJPH.2017.303818
- Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 833. doi:10.3390/ijms19030833
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, et al. 2-Arachidonoylglycerol: A possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 215: 89–97. doi:10.1006/bbrc.1995.2437
- Devane WA, Hanuš L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946–9. doi:10.1126/science.1470919
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 389–462. doi:10.1124/pr.58.3.2
- Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron* 2012; 76: 70–81. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.020
- Katona I, Freund TF. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med* 2008; 14: 923–30. doi:10.1038/nm.f1869
- Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev* 2009; 89: 309–80. doi:10.1152/physrev.00019.2008
- Hillard CJ. The Endocannabinoid signaling system in the CNS: a primer. *Int Rev Neurobiol* 2015; 125: 1–47. doi:10.1016/bs.im.2015.10.001
- Ueda N, Tsuboi K, Uyama T. Metabolism of endocannabinoids and related N-acyl ethanolamines: Canonical and alternative pathways. *FEBS J* 2013; 280: 1874–94. doi:10.1111/febs.12152
- Pertwee RG, Ross RA. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 101–21. doi:10.1054/plef.2001.0341
- Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol* 2006; 147 (Suppl 1): S163–S171. doi:10.1038/sj.bjp.0706406
- Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, et al. Δ9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 759–66. doi:10.1038/npp.2008.138
- Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2012; 367: 3216–28. doi:10.1098/rstb.2011.0382
- Murataeva N, Straiker A, Mackie K. Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 1379–91. doi:10.1111/bph.12411
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 161–202. doi:10.1124/pr.54.2.161
- Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. In: Pertwee RG (ed). *Cannabinoids*. Springer, 2005; 299–325. doi:10.1007/3-540-26573-2_10
- Keimpema E, Tortorello G, Alpar A, et al. Nerve growth factor scales endocannabinoid signaling by regulating monoacylglycerol lipase turnover in developing cholinergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 1935–40. doi:10.1073/pnas.1212563110
- Keimpema E, Calvigioni D, Harkany T. Endocannabinoid signals in the developmental programming of delayed-onset neuropsychiatric and metabolic illnesses. *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 1569–76. doi:10.1042/BST20130117
- Harkany T, Mackie K, Doherty P. Wiring and firing neuronal networks: Endocannabinoids take center stage. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 338–45. doi:10.1016/j.conb.2008.08.007
- Beiersdorf J, Hevesi Z, Calvigioni D, et al. Adverse effects of Δ9-tetrahydrocannabinol on neuronal bioenergetics during postnatal development. *JCI Insight* 2020; 5: e135418. doi:10.1172/jci.insight.135418
- Harkany T, Zeilhofer HU, Cattaneo A. Neurotrophin and endocannabinoid interaction.

Relevanz für die Praxis

Modulatoren des ECS gelten als neue Möglichkeit für die zukünftige Therapie der Schizophrenie. Cannabidiol (CBD) wird ein positiver Effekt auf psychiatrische Symptome zugeschrieben. Inhibitoren der FAAH zeigten ebenfalls positive Effekte im Rahmen von Angststörungen. Die derzeitige Studienlage zu CBD ist aber noch nicht überzeugend.

Interessenkonflikt

Cornelia Marion Diendorfer, Ulrich Sauerzopf und Nicole Praschak-Rieder erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht. Matthäus Willeit gibt an, ohne Relevanz für diese Arbeit, Vortragshonorare und Beratungshonorare von der Janssen-Cilag Pharma GmbH, Österreich, erhalten zu haben. Ebenso hat Ana Weidenauer, ohne Relevanz für diese Arbeit, Vortragshonorare von Janssen und Boehringer Ingelheim erhalten.

Dr. Cornelia Marion Diendorfer



Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien von 2015 bis 2021. Ab 2022 Doktoratsstudium der angewandten Medizinischen Wissenschaft an der Medizinischen Universität Wien im Doktoratsprogramm der „Clinical Neurosciences“ sowie Dissertation an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie unter der Supervision von Herrn Professor Willeit zum Thema „Ketamine for the treatment of depressive and negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized controlled cross-over pilot study.“

Seit 2023 Ärztin in Facharztausbildung im Sonderfach „Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin“ an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien. Seit 2023 Durchführung von Elektrokonvulsionstherapien und Erfahrungen im Rahmen der Innendienstleistungen an der Univ. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Seit 2024 Psychotherapeutische Ausbildung an der „Akademie für Psychotherapeutische Medizin“ mit Schwerpunkt Verhaltenstherapie. Mitglied in mehreren Fachgesellschaften, Lehrtätigkeit an der Medizinischen Universität Wien sowie Studienärztin bei mehreren wissenschaftlichen Studien an der Medizinischen Universität Wien.

- tions in the neurobiology of pain. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 331–3. doi:10.1111/ejn.12483
25. Hillard CJ. Circulating endocannabinoids: From whence do they come and where are they going? *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 155–72. doi:10.1038/npp.2017.130
26. Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. In: Pertwee RG (ed). *Cannabinoids*. Springer, 2005; 1–51. doi:10.1007/3-540-26573-2_1
27. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, et al. Opposite effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 764–74. doi:10.1038/npp.2009.184
28. Ringen PA, Nesvåg R, Helle S, et al. Pre-morbid cannabis use is associated with more symptoms and poorer functioning in schizophrenia spectrum disorder. *Psychol Med* 2016; 46: 3127–36. doi:10.1017/S0033291716001999
29. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319–28. doi:10.1016/S0140-6736(07)61162-3
30. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016; 42: 1262–9. doi:10.1093/schbul/sbw003
31. Schubart CD, Boks MPM, Breetvelt EJ, et al. Association between cannabis and psychiatric hospitalization. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 368–75. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01640.x
32. Schubart CD, Sommer IEC, van Gastel WA, Goetteguber RL, Kahn RS, Boks MPM. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* 2011; 130: 216–21. doi:10.1016/j.schres.2011.04.017
33. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 306–7. doi:10.1192/bjp.bp.107.046649
34. Murray RM, Quigley H, Quattrone D, Englund A, Di Forti M. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry* 2016; 15: 195–204. doi:10.1002/wps.20341
35. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeifferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol* 1974; 28: 172–7. doi:10.1016/0014-2999(74)90129-0
36. Winton-Brown TT, Allen P, Bhattacharyya S, et al. Modulation of auditory and visual processing by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI Study. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 1340–8. doi:10.1038/npp.2011.17
37. Hallak JEC, Dursun SM, Bosi DC, et al. The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: Preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 198–202. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.11.002
38. Englund A, Morrison PD, Nottage J, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2013; 27: 19–27. doi:10.1177/0269881112460109
39. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Pionelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *NeuroReport* 1999; 10: 1665.
40. Eggen SM, Hashimoto T, Lewis DA. Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 772–84. doi:10.1001/archpsyc.65.7.772
41. Wang D, Sun X, Yan J, et al. Alterations of eicosanoids and related mediators in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Res* 2018; 102: 168–78. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.04.002
42. Koethe D, Pahlisch F, Hellmich M, et al. Familial abnormalities of endocannabinoid signaling in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2019; 20: 117–25. doi:10.1080/15622975.2018.1449966
43. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis* 2003; 2: 5. doi:10.1186/1476-511X-2-5
44. Garani R, Watts JJ, Mizrahi R. Endocannabinoid system in psychotic and mood disorders, a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021; 106: 110096. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110096
45. Bioque M, Garcia-Bueno B, MacDowell KS, et al. Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 2568–77. doi:10.1038/npp.2013.165
46. Borgan F, Laurikainen H, Veronese M, et al. In vivo availability of cannabinoid 1 receptor levels in patients with first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 1074–84. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1427
47. Watts JJ, Jacobson MR, Lalang N, et al. Imaging brain fatty acid amide hydrolase in untreated patients with psychosis. *Biol Psychiatry* 2020; 88: 727–35. doi:10.1016/j.biopsych.2020.03.003
48. Cooper ME, Nørregaard PK, Höglberg T, et al. Efficacy in diet-induced obese mice of the hepatotropic, peripheral cannabinoid 1 receptor inverse agonist TM38837. *Br J Pharmacol* 2024; 181: 3926–43. doi:10.1111/bph.16401
49. Cohen Y, Kolodziej A, Morningstar M. Seventeen years since rimonabant's downfall: reassessing its suicidality risk profile. *Obesity* 2024; 32: 1235–44. doi:10.1002/oby.24019
50. Hill MN, Haney M, Hillard CJ, Karhson DS, Vecchiarelli HA. The endocannabinoid system as a putative target for the development of novel drugs for the treatment of psychiatric illnesses. *Psychol Med* 2023; 53: 7006–24. doi:10.1017/S0033291723002465
51. Mangiatordi GF, Cavalluzzi MM, Delre P, et al. Endocannabinoid degradation enzyme inhibitors as potential antipsychotics: A medicinal chemistry perspective. *Biomedicines* 2023; 11: 469. doi:10.3390/biomedicines11020469
52. Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 845–52. doi:10.1038/sj.bjp.0704327
53. Minichino A, Senior M, Brondino N, et al. Measuring disturbance of the endocannabinoid system in psychosis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 914–23. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0970
54. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 825–36. doi:10.1007/s13311-015-0387-1

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

■ Psycho-pharmacomicrobiomics: a systematic review and meta-analysis

Minichino A, Preston T, Fanshawe JB, Fusar-Poli P, McGuire P, Burnet PWJ, Lennox BR. *Biol Psychiatry* 2024; 95: 611–28

Abstract

Background: Understanding the interactions between the gut microbiome and psychotropic medications (psycho-pharmacomicrobiomics) could improve treatment stratification strategies in psychiatry. In this systematic review and meta-analysis, we first explored whether psychotropics modify the gut microbiome; second, we investigated whether the gut microbiome affects the efficacy and tolerability of psychotropics.

Methods: Following PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, we searched (November 2022) for longitudinal and cross-sectional studies that investigated the effect of psychotropics on the gut microbiome. The primary outcome was the difference in

diversity metrics (alpha and beta) before and after treatment with psychotropics (longitudinal studies) and in medicated compared with unmedicated individuals (cross-sectional studies). Secondary outcomes included the association between gut microbiome and efficacy and tolerability outcomes. Random effect meta-analyses were conducted on alpha diversity metrics, while beta diversity metrics were pooled using distance data extracted from graphs. Summary statistics included standardized mean difference and Higgins I² for alpha diversity metrics and F and R values for beta diversity metrics.

Results: Nineteen studies were included in our synthesis; 12 investigated anti-psychotics and 7 investigated antide-

pressants. Results showed significant changes in alpha (4 studies; standard mean difference: 0.12; 95% CI: 0.01–0.23; $p = .04$; I²: 14%) and beta ($F = 15.59$; $R^2 = 0.05$; $p < .001$) diversity metrics following treatment with anti-psychotics and antidepressants, respectively. Altered gut microbiome composition at baseline was associated with tolerability and efficacy outcomes across studies, including response to antidepressants (2 studies; alpha diversity; standard mean difference: 2.45; 95% CI: 0.50–4.40; $p < .001$, I²: 0%).

Conclusions: Treatment with psychotropic medications is associated with altered gut microbiome composition, and the gut microbiome may in turn influence the efficacy and tolerability of these medications.

Psycho-Pharmakomikrobiomik: Eine systematische Übersicht und Metaanalyse

Hintergrund: Das Verständnis der Wechselwirkungen zwischen dem Darmmikrobiom und Psychopharmaka (Psycho-Pharmakomikrobiomik) könnte die Behandlungsstrategie in der Psychiatrie verbessern. In dieser systematischen Übersicht und Metaanalyse wurde zunächst untersucht, ob Psychopharmaka das Darmmikrobiom verändern; zweitens wurde untersucht, ob das Darmmikrobiom die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Psychopharmaka beeinflusst.

Methoden: Gemäß den PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) suchten wir (November 2022) nach Längsschnitt- und Querschnittstudien, die die Wirkung von Psychopharmaka auf das Darmmikrobiom untersuchten. Das primäre Ergebnis war der Unterschied in den Diversitätsmetriken (Alpha und Beta) vor und nach der Behandlung mit Psychopharmaka (Längsschnittstudien) bei medikamentös behandelten im Vergleich zu nicht medikamentös behandelten Personen (Querschnittstudien). Sekundäre Ergebnisse umfassten den Zusammenhang zwischen Darmmikrobiom und Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnissen. Es wurden Zufallseffekt-Metaanalysen an Alpha-Diversitätsmetriken durchgeführt, während Beta-Diversitätsmetriken mithilfe von aus Diagrammen extrahierten Distanzdaten gepoolt wurden. Zusammenfassende Statistiken umfassten standardisierte Mittelwertdifferenzen und Higgins I² für Alpha-Diversitätsmetriken und F- und R-Werte für Beta-Diversitätsmetriken.

Ergebnisse: Neunzehn Studien wurden in unsere Synthese aufgenommen; 12 untersuchten Antipsychotika und 7 untersuchten Antidepressiva. Die Ergebnisse zeigten signifikante Veränderungen in den Alpha- (4 Studien; Standard-Mittelwertdifferenz: 0,12; 95 % KI: 0,01–0,23; $p = 0,04$; I²: 14 %) und Beta-Diversitätsmetriken ($F = 15,59$; $R^2 = 0,05$; $p < 0,001$) nach der Behandlung mit Antipsychotika bzw. Antidepressiva. Eine veränderte Darmmikrobiomzusammensetzung zu Studienbeginn war in allen Studien mit Verträglichkeits- und Wirksamkeitsergebnissen verbunden, einschließlich der Reaktion auf Antidepressiva (2 Studien; Alpha-Diversität; Standard-Mittelwertdifferenz: 2,45; 95 % KI: 0,50–4,40; $p < 0,001$, I²: 0 %).

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit Psychopharmaka ist mit einer veränderten Zusammensetzung des Darmmikrobioms verbunden, dieses kann wiederum die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Medikamente beeinflussen.

■ Fazit

Die Studie von Minichino et al. (2024) ist die erste Metaanalyse über die Auswirkungen psychotroper Medikamente auf das Darmmikrobiom in klinischen Populationen. Die wichtigsten Erkenntnisse sind:

(A) Die Behandlung mit Antipsychotika und Antidepressiva ist mit signifikanten Veränderungen der Diversitätsindizes, der Taxonomie und der Funktionalität des Darmmikrobioms verbunden.

(B) Diese Darmmikrobiomparameter zu Beginn waren mit der nachfolgenden therapeutischen Reaktion auf Antidepressiva und Antipsychotika verbunden.

(C) Es gab geschlechtsspezifische Unterschiede im Darmmikrobiom, die mit der Exposition gegenüber Antipsychotika in Zusammenhang standen, wobei weibliche Teilnehmerinnen im Vergleich zu männlichen Teilnehmern eine geringere Alpha-Diversität aufwiesen, allerdings weisen die meisten der aufgenommenen Studien erhebliche methodische Einschränkungen auf.

Diese Arbeit zeigt, dass Psychopharmaka mit einem veränderten Darmmikrobiom bei Patienten mit psychotischen und affektiven Störungen assoziiert sind und dass die Wechselwirkung zwischen Psychopharmaka und Darmbakterien möglicherweise Aufschluss über die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei psychiatrischen Erkrankungen geben kann.

Die Erforschung der Wechselwirkung zwischen Psychopharmaka und dem Mikrobiom ist ein relativ neues Feld: Davey et al. (2013) untersuchten die Wirkung des atypischen Antipsychotikums Olanzapin auf das Mikrobiom und den Stoffwechsel von Mäusen. Jiang et al. (2015) zeigten die Wirkung von Antidepressiva (insbesondere SSRIs wie Fluoxetin) auf das Mikrobiom von Mäusen. Zhu et al. (2020) untersuchten den potenziellen Einsatz von Probiotika zur Unterstützung der Wirkung von Antidepressiva bei Patienten

mit Depressionen. Cussotto et al. (2019) gaben einen Überblick über Mikrobiomveränderungen durch Psychopharmaka. Vich Vila et al. (2020) untersuchten, wie verschiedene Arten von Antidepressiva das Mikrobiom von Menschen beeinflussen. Die Forscher fanden, dass bestimmte Klassen von Antidepressiva, wie SSRI (z. B. Citalopram), mit einer Veränderung in der bakteriellen Zusammensetzung des Darms assoziiert sind. Diese Studie lieferte wichtige Daten über die Mikrobiomveränderungen in Menschen, die Antidepressiva einnehmen, und trägt dazu bei, die möglichen Langzeitwirkungen auf die psychische und körperliche Gesundheit zu verstehen. Krause et al. (2021) konzentrierten sich darauf, wie Antipsychotika, insbesondere Risperidon, über Veränderungen im Mikrobiom zur Neuroinflammation beitragen können. Diese Studien verdeutlichen, dass Psychopharmaka wie Antidepressiva und Antipsychotika tiefgreifende Auswirkungen auf das Darmmikrobiom haben können. Die Erkenntnis, dass das Mikrobiom nicht nur beeinflusst wird, sondern möglicherweise auch die Wirkung und Nebenwirkungen dieser Medikamente moduliert, führt zu einem wachsenden Interesse an der Entwicklung neuer Behandlungsansätze. Psychobiotika könnten in Zukunft eine vielversprechende Ergänzung zur traditionellen Psychopharmakotherapie darstellen.

Vergleiche dazu auch: News-Screen Psychiatrie 2023; 24 (4): 134–6.

Korrespondenzadresse:

Prim. Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Martin Aigner

Abteilung für Psychiatrie und psycho-therapeutische Medizin, Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psycho-Therapie
Universitätsklinikum Tulln, Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10

E-Mail: martin.aigner@tulln.lknoe.at



13. DREILÄNDERTAGUNG 2025 | SALZBURG

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

26.–29. März 2025 | Salzburg
www.epilepsie-tagung.de

FRÜHBUCHER-DEADLINE: 31.12.2024

■ Efficacy and safety of intranasal agents for the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis

Li G et al. *J Headache Pain* 2023; 24: 129

Zusammenfassung

In der zusammengefassten Netzwerk-Metaanalyse [1] wurden die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von fünf intranasal verabreichten Wirkstoffklassen zur Behandlung akuter Migräneattacken untersucht. Die Untersuchung basierte auf Daten von 19 randomisierten kontrollierten Studien, die insgesamt 9738 erwachsene Probanden mit akuter Migräne einschlossen.

Die Ergebnisse ermöglichten einen umfassenden Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und ihres Nebenwirkungsprofils. Zolmitriptan 5 mg (Zomig®) zeigte im Vergleich zu den anderen untersuchten Medikationen die beste therapeutische Wirksamkeit in Bezug auf die Schmerzfreiheit nach 2 Stunden und die anhaltende Schmerzfreiheit über 24 Stunden.

Hintergrund

Die Migränebehandlung umfasst eine Akut- und eine präventive Behandlung. Die Akutbehandlung zielt auf eine rasche und anhaltende Linderung der Kopfschmerzen und anderer damit verbundener Symptome ab.

Laut den evidenzbasierten Vorschlägen der American Headache Society zur akut-pharmakologischen Behandlung von Migräne werden Triptane, Ergotderivate, NSAR, Opioide und Kombinationspräparate zur Behandlung von Migräne empfohlen [2]. Aufgrund der schnelleren Wirksamkeit können intranasale Formulierungen eine ideale Möglichkeit für Migränapatienten sein, die unter starker Übelkeit, Erbrechen,

Gastroparese, schnell fortschreitenden Kopfschmerzen, einer hohen Rezidivrate, unzureichendem Ansprechen auf eine orale Therapie oder invasiveren parenteralen Therapien leiden.

Ziel

Viele intranasale Medikamente zeigten in einer Reihe von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) eine positive Wirksamkeit und Sicherheit bei der Akutbehandlung von Migräne. Die Medikamente wurden aber nicht direkt miteinander verglichen. Die relative Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen Nasensprays sind deshalb ungewiss.

Die Zielsetzung der Netzwerk-Metaanalyse (NMA) bestand darin, relative Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener intranasaler Medikamente für die Akutbehandlung von Migräne bei erwachsenen Patienten systematisch zu bewerten.

Methoden

Empfehlungen der PRISMA-Checkliste (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [3]: Insgesamt 19 Studien wurden in die endgültige Netzwerk-Metaanalyse aufgenommen [4–22] (21 RCTs, die 12 pharmakologische Behandlungen miteinander oder mit einem Placebo verglichen).

Fünf Klassen von Akutmedikamenten gegen Migräne wurden aufgenommen:

- Triptane:
Zolmitriptan Nasenspray 2,5 bzw. 5 mg
Sumatriptan Nasenspray 10 bzw. 20 mg

Sumatriptan 10 mg mit Permeationsverbesserer (DFN-02 Nasenspray)
Sumatriptan 22 mg Pulver in Arzneimittel-Geräte-Kombination (AVP-825)

- Gepant: Zavegepant Nasenspray 10 mg
- NSAR:
Ketorolac Nasenspray 31,5 mg
- Ketorolac 31,5 mg mit 6 % Lidocain (ROX-828)
- Ergotderivate:
Dihydroergotamin-Nasenspray 2 mg
Dihydroergotamin-Inhalator 1 mg (MAP0004)
- Opioide: Butorphanol-Nasenspray 1 mg

Primärer Wirksamkeitsendpunkt

Schmerzfreiheit nach 2 Stunden gemäß den Empfehlungen der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS).

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Anhaltende Schmerzfreiheit für 24 Stunden
- Freiheit von Übelkeit nach 2 Stunden
- Freiheit von Photophobie nach 2 Stunden
- Freiheit von Phonophobie nach 2 Stunden
- Schmerzfreiheit nach 1 Stunde

Primäre Endpunkte für Sicherheit und Verträglichkeit:

- Alle registrierten unerwünschten Wirkungen (AEs) innerhalb von 48 Stunden nach der Verabreichung
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)
- Abbruch der Behandlung aufgrund von SAEs
- Häufigkeit von SAEs

Ergebnisse

1. Primäre Endpunkte

Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Schmerzfreiheit nach 2h

Behandlung	Random Effects Model	OR	95% CI	p-Wert
Zolmitriptan 5 mg		4.64	(3.51–6.12)	<0.0001
Ketorolac 31.5 mg*		3.81	(1.68–8.62)	0.0013
MAP0004 1 mg*		3.68	(2.19–6.19)	<0.0001
Butorphanol 1 mg*		3.67	(1.25–10.77)	0.0179
Sumatriptan 20 mg		3.47	(2.28–5.29)	<0.0001
Zolmitriptan 2.5 mg		3.08	(1.93–4.91)	<0.0001
AVP-825 22 mg*		3.03	(1.63–5.63)	0.0005
DFN-02 10 mg*		2.68	(0.98–7.31)	0.0543
ROX-828 31.5 mg*		1.99	(0.69–5.75)	0.2042
Sumatriptan 10 mg		1.91	(1.16–3.12)	0.0104
Zavegepant 10 mg*		1.69	(1.20–2.37)	0.0028

0 5 10 15
Favors Placebo Favors Active Drug

Alle spezifischen intranasalen pharmakologischen Behandlungen, außer DFN-02 10 mg und ROX-828 31,5 mg, hatten statistisch höhere ORs im Vergleich zu Placebo, wobei Zolmitriptan 5 mg das höchste hatte. Dabei war das OR von Zolmitriptan 5 mg z. B. signifikant höher als Sumatriptan 10 mg.

Zolmitriptan 5 mg zeigte die höchste Wirksamkeit bei der Schmerzfreiheit nach 2 Stunden.

Primärer Sicherheitsendpunkt: Unerwünschte Wirkungen (AEs)

Behandlung	Random Effects Model	OR	95% CI	p-Wert
DFN-02 10 mg*		10.51	(0.54–203.3)	0.1195
Dihydroergotamine 2 mg*		9.65	(4.39–21.22)	<0.0001
Ketorolac 31.5 mg*		9.08	(3.46–23.86)	<0.0001
AVP-825 22 mg*		6.98	(3.14–15.54)	<0.0001
Sumatriptan 20 mg		3.61	(2.57–5.07)	<0.0001
Zolmitriptan 5 mg		3.38	(2.46–4.63)	<0.0001
Sumatriptan 10 mg		2.35	(1.62–3.41)	<0.0001
Zavegepant 10 mg*		2.04	(1.37–3.03)	0.0005
Zolmitriptan 2.5 mg		2.04	(1.18–3.54)	0.0108
MAP0004 1 mg*		1.40	(0.82–2.38)	0.2213
ROX-828 31.5 mg*		1.21	(0.54–2.73)	0.6489

0 10 20 30
Favors Placebo Favors Active Drug

Der Netzwerk-Metaanalyse zufolge war die Wahrscheinlichkeit von AEs bei den Behandlungen signifikant höher als bei Placebo (kein statistisch signifikanter Unterschied bei DFN-02, MAP0004 und ROX-828).

Triptane waren mit einer höheren OR für AEs verbunden, mit einem Trend zu einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, einschließlich Sumatriptan 10, 20 mg und Zolmitriptan 2,5 und 5 mg. Zolmitriptan 2,5 mg zeigte im Vergleich zu den anderen untersuchten Triptanen das geringste Auftreten von AEs.

In den meisten Studien waren die Nebenwirkungen leicht bis mittelschwer. Dysgeusie war die am häufigsten berichtete AE für Triptane.

2. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte

Anhaltende Schmerzfreiheit für 24h

Behandlung	Random Effects Model	OR	95% CI	p-Wert
Zolmitriptan 5 mg		5.49	(3.58–8.42)	<0.0001
DFN-02 10 mg*		4.59	(1.41–14.96)	0.0116
MAP0004 1 mg*		3.92	(2.16–7.13)	<0.0001
Ketorolac 31.5 mg*		3.88	(1.28–11.82)	0.017
AVP-825 22 mg*		2.95	(1.26–6.91)	0.0128
ROX-828 31.5 mg*		2.91	(1.18–7.16)	0.0204
Sumatriptan 20 mg		2.07	(0.64–6.64)	0.2221
Zavegepant 10 mg*		1.74	(1.15–2.64)	0.009

0 5 10 15 20
Favors Placebo Favors Active Drug

Alle pharmakologischen Behandlungen, außer Sumatriptan 20 mg, zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Schmerzfreiheit für 24h gegenüber Placebo. Zolmitriptan 5 mg war assoziiert mit dem höchsten OR.

Freiheit von Übelkeit nach 2h

Behandlung	Random Effects Model	OR	95% CI	p-Wert
DFN-02 10 mg*		4.95	(1.29–19.01)	0.0198
Ketorolac 31.5 mg*		3.55	(1.02–12.27)	0.0458
Sumatriptan 20 mg		2.69	(1.86–3.90)	<0.0001
Zolmitriptan 5 mg		2.37	(2.02–2.78)	<0.0001
ROX-828 31.5 mg*		2.32	(0.81–6.65)	0.1173
Sumatriptan 10 mg		2.19	(1.49–3.21)	<0.0001
Zolmitriptan 2.5 mg		1.85	(1.43–2.38)	<0.0001
MAP0004 1 mg*		1.46	(1.10–1.93)	0.0093
Zavegepant 10 mg*		1.08	(0.87–1.35)	0.4716

0 5 10 15 20
Favors Placebo Favors Active Drug

Für die Freiheit von Übelkeit nach 2 Stunden wurde gezeigt, dass die meisten Interventionen signifikant höhere ORs aufwiesen als Placebo (keine statistische Signifikanz bei ROX-828 und Zavegepant 10 mg).

Freiheit von Photophobie nach 2h

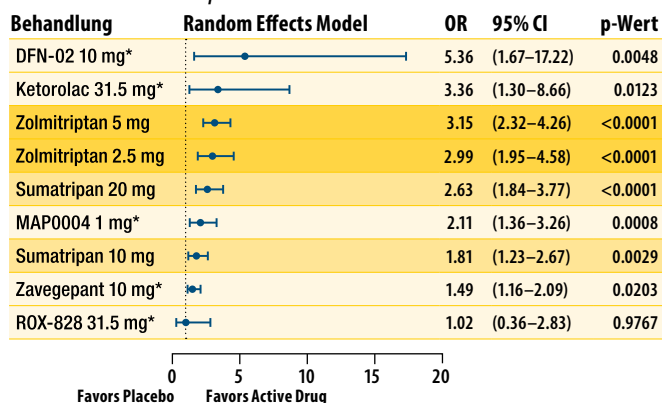
Behandlung	Random Effects Model	OR	95% CI	p-Wert
ROX-828 31.5 mg*		4.03	(1.66–9.81)	0.0021
DFN-02 10 mg*		4.00	(1.48–10.83)	0.0064
Zolmitriptan 5 mg		3.20	(2.54–4.03)	<0.0001
Sumatriptan 20 mg		2.97	(2.18–4.05)	<0.0001
Ketorolac 31.5 mg*		2.53	(1.13–5.69)	0.0246
MAP0004 1 mg*		2.28	(1.58–3.29)	<0.0001
Zolmitriptan 2.5 mg		2.25	(1.59–3.17)	<0.0001
Sumatriptan 10 mg		1.78	(1.27–2.51)	0.0009
Zavegepant 10 mg*		1.38	(1.06–1.79)	0.0153

0 5 10 15
Favors Placebo Favors Active Drug

Alle pharmakologischen Behandlungen zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, nach 2 Stunden frei von Photophobie zu sein, im Vergleich zu Placebo, wobei die ORs von Zolmitriptan 5 mg bzw. 2,5 mg höher waren als jene von Sumatriptan 20 mg bzw. 10 mg.

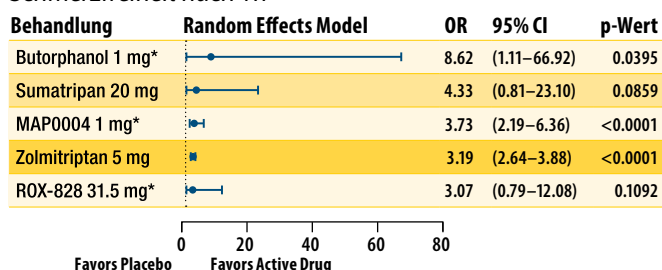
* Ist in Österreich nicht zur Migränebehandlung freigegeben.

Freiheit von Phonophobie nach 2h



Die Befreiung von Phonophobie nach 2 Stunden wurde für alle Behandlungen im Vergleich zu Placebo erreicht (außer ROX-828). Dabei waren die ORs von Zolmitriptan 5 mg und 2,5 mg höher als jenes von Sumatriptan 10 mg. Der Unterschied von Zolmitriptan 5 mg zu Sumatriptan 10 mg war dabei signifikant.

Schmerzf়reiheit nach 1h



Sumatriptan 20 mg zeigte das höhere OR im Vergleich zu Zolmitriptan 5 mg. Bei Zolmitriptan 5 mg war der Unterschied im Vergleich zu Placebo signifikant, bei Sumatriptan 20 mg nicht.

Schlussfolgerung zu Zolmitriptan

Zolmitriptan Nasenspray 5 mg war im Vergleich mit den anderen untersuchten intranasalen Arzneimitteln und neuartigen Techniken zur Behandlung von Migräne die effektivste Medikation für Schmerzf়reiheit nach 2 Stunden und anhaltenden Schmerzf়reiheit nach 24 Stunden.

* Ist in Österreich nicht zur Migränebehandlung freigegeben.

Fachinformation untenstehend

Weitere Information:

Grünenthal Informationsservice

E-mail: Info.AT@grunenthal.com

Literatur:

- Li G et al. Efficacy and safety of intranasal agents for the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. J Headache Pain 2023; 24: 129.
- Marmura MJ et al. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. Headache 2015; 55: 3–20.
- Moher D et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis. the PRISMA statement. PLoS 2009; 6: e1000097.
- Lipton RB et al. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase-3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial. Lancet Neurol 2023; 22: 209–17.
- Croop R et al. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: a phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. Headache 2022; 62: 1153–63.
- Lipton RB et al. DFN-02 (Sumatriptan 10 mg with a permeation enhancer) nasal spray vs placebo in the acute treatment of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. Headache 2018; 58: 676–87.
- Rao AS et al. A randomized trial of ketorolac vs. sumatriptan vs. placebo nasal spray (KSPN) for acute migraine. Headache 2016; 56: 331–40.
- Cady RK et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of breath powered nasal delivery of sumatriptan powder (AVP-825) in the treatment of acute migraine (the TARGET study). Headache 2015; 55: 88–100.
- Pfaffenrath V et al. Intranasal ketorolac tromethamine (SPRIX®) containing 6% of lidocaine (ROX-828) for acute treatment of migraine: safety and efficacy data from a phase II clinical trial. Cephalalgia 2012; 32: 766–77.
- Aurora SK et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. Headache 2011; 51: 507–17.
- Djupestrand PG and Docekal P. Intranasal sumatriptan powder delivered by a novel breath-actuated bi-directional device for the acute treatment of migraine: a randomised, placebo-controlled study. Cephalalgia 2010; 30: 933–42.
- Aurora SK et al. A randomized, double blind, placebo-controlled study of MAP0004 in adult patients with migraine. Headache 2009; 49: 826–37.
- Wang SJ et al. Intranasal sumatriptan study with high placebo response in taiwanese patients with migraine. J Chin Med Assoc 2007; 70: 39–46.
- 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: 125–36.
- 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: 7–16.
- Charlesworth BR et al. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebocontrolled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. CNS Drugs 2003; 17: 65367.
- Peikert A et al. Sumatriptan nasal spray: a dose-ranging study in the acute treatment of migraine. Eur J Neurol 1999; 6: 43–9.
- Diamond S et al. Multiple-attack efficacy and tolerability of sumatriptan nasal spray in the treatment of migraine. Arch Fam Med 1998; 7: 234–40.
- Ryan R et al. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. Neurology 1997; 49: 1225–30.
- Gallagher RM. Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. Dihydroergotamine Working Group. Arch Neurol 1996; 53: 1285–91.
- Hoffert MJ et al. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. Headache 1995; 35: 65–9.
- Salonen R et al. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. International Intranasal Sumatriptan Study Group. J Neurol 1994; 241: 463–9.

Fachpersonen können bei Grünenthal Pharma AG eine vollständige Kopie der zitierten Referenzen anfordern.

Fachkurzinformation zu obigem Text

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 zerebrovaskulären 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: NO2C-CO3. Inhaber der Zulassung: Grünenthal Österreich GmbH, 1060 Wien. **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: Februar 2024

M-ZOM-AT-10-24-0002 – 1000480

Zomig® Nasenspray bei Migräne

15

Schnell

Wirkeintritt nach
10–15 Min. möglich¹⁻³



Einfach

Direkt anwendbar,
auch unterwegs^{2,3}



Vorteilhaft

Auch bei migräne-
bedingter Übelkeit³⁻⁵



Zomig® Nasenspray
ZOLMITRIPTAN



www.gruenenthalhealth.at



Referenzen: 1 Gaweil 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 Zomig® nasal (Zolmitriptan) Fachinformation Stand Februar 2024. 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 Invest. 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. **Fachpersonen können bei Grünenthal Österreich GmbH eine vollständige Kopie der zitierten Referenzen anfordern.**

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 Österreich GmbH, 1060 Wien. **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:** Februar 2024

EEC 2024 – Mehr als nur Anfälle reduzieren: Therapie von „Developmental Epileptic Encephalopathies“ (DEEs)

Beim diesjährigen Europäischen Epilepsie-Kongress (EEC) in Rom standen einmal mehr seltene und schwer zu behandelnde entwicklungsbedingte epileptische Enzephalopathien (DEEs) wie das Lennox-Gastaut- (LGS) bzw. Dravet-Syndrom (DS) und die Tuberöse Sklerose (TSC) im Mittelpunkt einiger Sessions. Im Rahmen des Jazz Pharmaceuticals Symposiums zu diesem Thema¹⁾ wurde erstmals der komplexe Zusammenhang zwischen Anfallskontrolle und nicht-anfallsbedingten Symptomen auf genetischer Ebene und darüber hinaus erläutert. Ebenso ging es um die Übersetzung dieser Erkenntnisse in eine maßgeschneiderte Therapie mit besonderem Blick auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen. Die Bedeutung des Cannabidiol-haltigen Fertigarzneimittels Epidyolex® in Studien und Praxis wurde präsentiert und von den zahlreichen Teilnehmern diskutiert.

Menschen mit einer DEE, von denen es derzeit ca. 118 verschiedene Erkrankungen gibt, wie **Dr. Susana Boronat, Barcelona** (Spanien), berichtete, leiden häufig unter einer Entwicklungsbeeinträchtigung, die durch die epileptische Enzephalopathie allein nicht erklärt werden kann [1]. Krampfanfälle sind nach wie vor eine große Herausforderung für die Patienten. Jedoch verändert sich die sich aus ihnen ergebende Last im Laufe des Lebens [2].

Nicht-anfallsbedingte Symptome können bei manchen Patienten die Anfälle als höhere Behandlungspriorität verdrängen [2]. Das Spektrum an nicht-anfallsbedingten Symptomen ist breit und reicht von Schlafstörungen über kognitive und kommunikative Beeinträchtigungen bis hin zu motorischen Störungen und Verhaltensauffälligkeiten [3, 4]. Wie **Dr. Nicola Specchio, Rom** (Italien), Chair des Jazz-Symposiums, erläuterte, gibt es ein komplexes Zusammenspiel zwischen Anfällen und nicht-anfallsbedingten Symptomen bei DEEs, das bidirektional sei. So könne ein schlechter Schlaf Anfälle provozieren, Anfälle führten wiederum zu Schlafunterbrechungen [2, 3].

Tiefe Einblicke in die genetischen Zusammenhänge zwischen Anfällen und nicht-anfallsbedingten Symptomen gewährte **Prof. Stéphane Auvin, Paris** (Frankreich). Am Beispiel von Dravet-Syndrom-Knockout-Mäusen konnte er zeigen, dass der vollständige Defekt im SCN-1A-Gen (homozygote Mäuse) zu einer verkürzten Lebenszeit führt [5]. Beeinträchtigt seien alle Funktionen, die von GABAergen Interneuronen gesteuert werden. Eine gentherapeutische Behandlung dieser Strukturen führe zu einer Verbesserung des Phänotyps dieser Mäuse und damit vermutlich zu einer geringeren Krankheitslast. Allerdings, so Auvin weiter, sei der genetische Defekt am SCN-1A-Gen nicht allein für die Symptome verantwortlich. Unterschiedliche Mäuse wiesen verschiedene Phänotypen auf [6]. Das genetische Umfeld spiele ebenso eine bedeutsame Rolle, so Auvin.

Dass Anfälle dennoch wichtig für das Outcome seien, zeigten weitere Untersuchungen an Mäusen. Bei Mäusen – gesunden wie Knockout-Mäusen – wurden hyperthermisch Anfälle provoziert. Dies führte bei den Dravet-Mäusen zu einer kürzeren Lebenszeit. Im Vergleich zu Dravet-Kontrolltieren, bei denen keine Anfälle provoziert wurden, erlitten die Dravet-Mäuse in der Provokationsgruppe zur Hälfte spontane generalisierte Anfälle [7]. Gedächtnis-Tests fielen schlechter aus, wie Auvin erklärte. Er folgerte daraus, dass Anfälle zu Verschlechterungen der nicht-anfallsbedingten Symptome führen können.

Auvin legte auch dar, dass kognitive und Verhaltensbeeinträchtigungen mit dem Alter der Patienten zunehmen. Gleiches gelte bei DS für die Therapie mit Natriumkanalblockern. Auch sie habe Einfluss auf Kognition und Verhalten.

Ein spannendes Experiment zum räumlichen Gedächtnis bei DS wurde in einer weiteren Studie untersucht: Bei Mäusen wurde die Expression des SCN-1A-Gens unterdrückt. Dadurch wurde ihre räumliche Erkennung beeinträchtigt. Sie erkannten neue Objekte in einem Raum, nicht aber räumlich anders angeordnete bekannte Objekte [8]. Anders als für das Dravet-Syndrom gibt es für das Lennox-Gastaut-Syndrom kein Tiermodell, so Auvin weiter. Es sei noch immer schwer zu beurteilen, wann welche Therapie die besten Ergebnisse für die Patienten ergebe. Für diese Erkrankung sei der Forschungsbedarf hoch.

Was die Untersuchung der Ursachen von und Einflussfaktoren auf DS, LGS und TSC für die klinische Praxis bedeutet, beleuchtete **Dr. Susana Boronat**. Sie stellte einige praktische therapeutische Ansätze aus ihrer Klinik in Barcelona vor. Die Neuropädiaterin betonte, dass die komplexen DEE einen holistischen Therapieansatz erfordern, der sich zwischen Anfallsreduktion und Behandlung nicht-anfallsbedingter Symptome bewege. So sei soziale Kompetenz seitens der Ärzteschaft nötig, um eine Bindung zu den Familien aufzubauen. Die Neuropädiaterin empfahl, sich die für den individuellen Patienten ergebenden sozialen Aspekte in der Patientenakte zu notieren und sich auf dem neuesten Wissensstand über DEEs zu halten. Zeit für die Familien und Patienten, Erreichbarkeit, Flexibilität – dies alles sei immens wichtig und oft vom Gesundheitssystem nicht abgedeckt. Die Therapie sollte nicht nur die Anfälle, sondern auch andere Aspekte wie Schlafqualität und Verhalten adressieren.

Eine der neueren Therapieoptionen, mit der dies geschehen kann, sei das hochrei-

¹⁾ **Quelle:** Symposium von Jazz Pharmaceuticals im Rahmen des 15. Europäischen Epilepsie Kongresses (EEC) 2024: „DEEs from Brain to Clinical Practice: Personalised patient management to consider more than seizure outcomes“, Rom (Italien), 8. September 2024. PA vom 8.10.2024

ne Cannabidiol-haltige Fertigarzneimittel Epidyolex®. **Prof. Adam Strzelczyk, Frankfurt am Main**, stellte die Herausforderungen bei der Therapie von DS, LGS und TSC vor. Diese seien nicht nur für die Patienten, sondern besonders auch für deren Betreuer groß. Eine effektive Epilepsie-Therapie sei mit einer besseren Lebensqualität assoziiert [9]. Das hochreine Cannabidiol sei wirksam und würde gut toleriert, führte Strzelczyk aus und präsentierte die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien, Verlängerungsstudien und Real-World-Auswertungen [10–18]. Er hob ebenso die Ergebnisse der BECOME-Studie hervor, bei der es sich um eine Befragung von Betreuern, meist Eltern, von Patienten mit DS oder LGS handelt [19]. Die BECOME-Studie hebe Bereiche der LGS- und DS-Krankheitslast hervor, die für Pflegekräfte wichtig seien, so Strzelczyk. Bei einem beträchtlichen Teil der Patienten habe sich in einer Reihe von Parametern (darunter Kognition, Sprache und Kommunikation sowie emotionale und soziale Funktionen) das Outcome in Bezug auf nicht-anfallsbedingte Symptome gebessert. Somit biete Epidyolex® eine Möglichkeit, sowohl Anfälle als auch nicht-anfallsbedingte Symptome zu adressieren.

Literatur:

1. Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy”. *Eur Pediatr Neurol* 2020; 24: 11–4.
2. Marchese F et al. Correction to: Comorbidities in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2021; 3: 2167–79.
3. 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.
4. Raga S et al. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord* 2021; 23: 40–52.
5. Yu FH et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature Neuroscience* 2006; 9: 1142–9.
6. Mistry AM et al. Strain- and age-dependent hippocampal neuron sodium currents correlate with epilepsy severity in Dravet syndrome mice. *Neurobiol Dis* 2014; 65: 1–11.
7. Salgueiro-Pereira AR et al. A two-hit story: Seizures and genetic mutation interaction sets phenotype severity in SCN1A epilepsies. *Neurobiol Dis* 2019; 125: 31–44.
8. Bender AC et al. Focal Scn1a knockdown induces cognitive impairment without seizures. *Neurobiol Dis* 2014; 54: 297–307.
9. Strzelczyk A et al. The burden of illness in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18: 42.
10. Devinsky O et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011–20.
11. Miller I et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 613–21.
12. Devinsky O et al. Effect of cannabidiol on drop seizure frequency in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888–97.
13. 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.
14. Patel AD et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2228–39.
15. Scheffer IE et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2505–17.
16. Thiele EA, et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 285–92.
17. Thiele EA et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: an open-label extension trial. *Epilepsia* 2022; 63: 426–39.
18. Strzelczyk A et al. Real-world experience of cannabidiol in conjunction with clobazam for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome: Results from a retrospective multicenter study in Germany. DGE-Kongress 2024, Offenburg: Posterpräsentation eP01.
19. Berg AT et al. Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Res* 2024; 200: 107280.

Weitere Information:

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 obigem 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 Flaschenadaptern verpackt. Die 5-ml-Spritzen sind in Schritten von 0,1 ml und die 1-ml-Spritzen in Schritten von 0,05 ml unterteilt.

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

AT-EPX-2300018 V3.0

Am 5. September war Welt-Kopfschmerztag – Migräne immer ernst nehmen!

Diagnosestellung ist erster Schritt zur erfolgreichen Behandlung

Eine besonders quälende Form von Kopfschmerz ist die Migräne. Weltweit leiden rund 13 % der Bevölkerung daran [1]. In Österreich ist rund eine Million Menschen von dieser komplexen neurologischen Erkrankung betroffen, die die Lebensqualität enorm einschränkt – oft mit weitreichenden Auswirkungen auf das berufliche und soziale Leben. Dennoch machen Betroffene häufig die Erfahrung, mit ihrer Erkrankung nicht wirklich verstanden bzw. ernst genommen zu werden.



Dr. Sonja-Maria Tesar
(Fotocredit: Gernot Gleiss)

Kassandra Steiner, Leiterin der Selbsthilfeorganisation Kopfweh, und **Dr. Sonja-Maria Tesar**, Präsidentin der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft, nahmen den Welt-Kopfschmerztag am 5. September zum Anlass, um auf die Situation von Menschen mit der Erkrankung Migräne aufmerksam zu machen. Und sie weisen darauf hin, dass Migräne immer ernst genommen werden sollte: sowohl von den Betroffenen als auch von ihrem Umfeld.

Immer funktionieren müssen ...

„Der Wecker läutet viel zu früh! Ich bin abgeschlagen und die Nachwirkungen meiner gestrigen Migräne sind deutlich zu spüren. Meine Augen möchte ich schließen, im Bett bleiben und mich erholen – aber ich muss zur Arbeit; es waren schon zu viele Krankenstandstage in diesem Jahr und ich kann es mir nicht leisten, wieder zu Hause zu bleiben. Was denken meine Kolleginnen, meine Vorgesetzten – nein, es muss gehen ... Ich muss funktionieren!“ Kassandra Steiner gibt Einblick in die Lebensrealität von Menschen mit Migräne. Sie weiß, wovon sie spricht. „Meine migränebedingten Ausfälle versuche ich zu kompensieren, indem ich sonst bei der Arbeit enorm perfektionistisch bin. Jahrzehntlang habe ich meine Krankheit sogar verschwiegen, fand Ausreden, wenn es mir nicht gut ging. Ich konnte und wollte nicht darüber reden, denn mir schien,

ich wurde von niemandem verstanden“, so die Leiterin der Selbsthilfeorganisation Kopfweh.

... und die Krankheit verstecken

„Das ist ganz typisch: Da die Erkrankung von Außenstehenden oft nicht ernst genommen wird, thematisieren viele Betroffene ihre Migräne nicht – gehen sie doch davon aus, dass weder Arbeitgeber noch Familienangehörige ihre Erkrankung verstehen oder nachvollziehen können, worunter sie leiden“, so Dr. Sonja-Maria Tesar, die als medizinische Direktorin des LKH Wolfsberg und Leiterin der Kopfschmerzambulanz am Klinikum Klagenfurt die Situation vieler Betroffener kennt.

Unbehandelte Migräne – negative Folgen

„Wer seine Migräne versteckt, nimmt sie nicht ernst. Man begibt sich dann auch nicht in fachärztliche Behandlung. Man versucht, die Schmerzattacken mit einer Eigenmedikation in den Griff zu bekommen“, berichtet Steiner.

Ein Umstand, der sich als ungünstig erweist, denn: Migräne gehört diagnostiziert und behandelt. Bleibt sie unbehandelt, fördert dies ein Fortschreiten der Erkrankung und aus einer episodischen 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 Begleitsymptomik auftreten“, bekräftigt Dr. Tesar [2] und fasst zusammen: „Aus all diesen Gründen ist es wichtig, dass Migräne-Patienten möglichst frühzeitig diagnostiziert und ausreichend, also wirksam, behandelt werden.“

Bei Symptomen – sofort fachärztlichen Rat einholen

Wer Symptome^{*)} hat, die auf das Vorliegen einer Migräne hindeuten, sollte daher umgehend eine Fachärztin bzw. einen Facharzt für Neurologie aufsuchen und danach gegebenenfalls eine Spezialambulanz. Denn nur nach Diagnosestellung und adäquater Therapie kann die Erkrankung, wenn nicht geheilt, so doch massiv eingedämmt werden.

„Ich rate all jenen, die öfter Kopfschmerzen haben, sogar gezielt eine Neurologin oder einen Neurologen aufzusuchen, die bzw. der auf Migräne spezialisiert ist“, so Kassandra Steiner.

Mehrsäulige Therapie

Mit der Diagnose ist der erste Schritt getan. Eine effektive Therapie basiert dann auf mehreren Säulen, erläutert Dr. Tesar: „An erster Stelle steht eine wirksame medikamentöse Akuttherapie. Unterstützend dazu ist es sinnvoll, diverse nicht-medikamentöse Maßnahmen zu kombinieren, wie beispielsweise eine Verhaltenstherapie, Entspannungsübungen, Biofeedback, ausreichende Bewegung und das Vermeiden von Auslösern wie Stress und bestimmten Substanzen in der Ernährung. Und bei höherer Attackenfrequenz, also wenn die Migräne an mehreren Tagen pro Monat auftritt, ist auch eine medikamentöse Prophylaxe angeraten.“

Prophylaxe – wichtiger Bestandteil der Migränetherapie

„Für uns Betroffene sind nicht nur die Migräneanfälle selbst qualvoll. Auch die Angst vor der nächsten Attacke beeinträchtigt unser Leben – beruflich wie privat – mitunter massiv. Eine wirkungsvolle prophylaktische Therapie, auf die wir vertrauen können, ist daher von großer Wichtigkeit“, erklärt Frau Steiner.



Kassandra Steiner
(Foto: privat)

^{*)} **Migräne-Symptome:** in Attacken wiederkehrende, pulsierend-pochende Kopfschmerzen, meist ein-, aber auch beidseitig auftretend, die sich bei körperlicher Anstrengung verstärken, oft begleitet von Übelkeit bis zum Erbrechen hin, Licht-, Lärm- und/oder Geruchsüberempfindlichkeit, manchmal von einer „Aura“ mit typischen Seh- oder Empfindungsstörungen und/oder dem Heißhunger („Craving“) nach hochkalorischen Speisen wie Süßem; die Anfälle können von wenigen Stunden bis zu Tagen (72 Std) dauern.

Heute kommen hier moderne Antikörpertherapien“) zum Einsatz, die gezielt in das Krankheitsgeschehen eingreifen und höchst wirksam sowie gut verträglich sind. Dr. Tesar: „Für die gesamte Klasse dieser sogenannten CGRP-Antikörper konnte eine ausgezeichnete Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit gezeigt werden. Frequenz und Intensität der Attacken nehmen ab, die Lebensqualität nimmt zu, der Bedarf an Akutmedikation sinkt.“ Daher die Empfehlung, bei diagnostizierter Migräne mit zumindest vier Migränetagen pro Monat beim Facharzt oder der Fachärztin für Neurologie nachzufragen, ob man für eine Antikörper-Migräneprophylaxe in Frage käme.

Die Verabreichung dieser Prophylaxe erfolgt mittels Fertipen zumeist einmal monatlich oder als Infusion, die nur vier

Mal pro Jahr verabreicht wird. Somit gibt es für Betroffene unterschiedliche Möglichkeiten der Behandlung, die auch gut in den Alltag passen.

„Man muss gewisse Parameter erfüllen, wie eine bestimmte Anzahl an Migräne-Tagen pro Monat, und braucht die Verschreibung einer Neurologin bzw. eines Neurologen, um diese Medikamente von der Krankenkassa bezahlt zu bekommen. Nach der Erstverschreibung können sie dann auch von der Hausärztin bzw. vom Hausarzt weiterverschrieben und verabreicht werden“, weiß Frau Steiner.

Anlässlich des Welt-Kopfschmerztages am 5. September appellierte die Kopfschmerz-Spezialistin Dr. Tesar: „Bei Kopfschmerzen bzw. Migräne immer ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen! Ihre Ärztin bzw. Ihr Arzt wird Ihnen, basierend auf einer fundierten Diagnose, die für Sie und Ihren Kopfschmerz adäquate Therapie empfehlen.“

Aufklärung ist wichtig: Kopfweh Österreich

Wie wichtig Aufklärung, valide, auch für Laien verständliche Information und „auch einfach darüber reden kön-

nen“ beim großen Thema Kopfschmerz ist, betont Cassandra Steiner, die bei der österreichweit agierenden Selbsthilfeorganisation Kopfweh für Wien zuständig ist. „Unser Anliegen ist es, sowohl in persönlichen Gesprächen als auch mit Fachvorträgen zu aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen, das ‚Schattenthema‘ Kopfweh transparenter und verständlicher zu machen und dadurch Betroffene und deren Angehörige zu unterstützen.“

Informationen rund um das Thema Kopfschmerzen und Migräne sind auch zu finden unter: <https://www.shgkopfweh.at>

Literatur:

1. Brössner G et al. DFP-Literaturstudium: Migräne. Österreichische Ärztezeitung 2021; Nr. 9 (10.05.2021).
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.

Weitere Information:

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

“) CGRP-Antikörper (Calcitonin Gene-Related Peptide) sind monoklonale Antikörper, die gezielt in die Pathophysiologie der Migräneentstehung eingreifen. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) ist ein Protein, das aus Nervenzellen freigesetzt wird. Es ist der stärkste Vasodilatator und spielt bei der Migräneentstehung eine zentrale Rolle. CGRP-Antikörper können auf zwei Arten wirksam werden: Entweder sie neutralisieren CGRP direkt (Ligandenbinder) oder sie blockieren den CGRP-Rezeptor.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. VYEPTI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Eptinezumab. ATC-Code: N02CD05. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 100 mg Eptinezumab pro ml. VYEPTI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 300 mg Eptinezumab pro 3 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 und 0,15 mg Polysorbat 80 pro ml. Sonstige Bestandteile: Sorbitol (E 420), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80 (E 433), 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. **Warnhinweise:** Patienten mit kardiovaskulären, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen: Für diese Patienten liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor. VYEPTI® kann schwerwiegende allergische Reaktionen hervorrufen. Diese Reaktionen können sich schnell und bereits während der Verabreichung des Arzneimittels entwickeln. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Weitere Hinweise:** Weitere Angaben u.a. zu 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, 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: September 2024

Circadin® – Melatonin retard: Zurück in den natürlichen Schlaf

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

- Erster Vertreter seiner Klasse zur Behandlung der primären Insomnie [1].
- Schnell einschlafen, erholsam durchschlafen, erfrischt erwachen [2–4].
- Circadin® verbessert die Schlafqualität signifikant [5].
- Gut verträglich, kein Abhängigkeitspotenzial, kein Rebound [2, 5, 6].

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her [7].

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 Wahl [8].

Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung

- Schlechte Schlafqualität führt zu kognitiver Verschlechterung, sowohl bei gesunden, kognitiv beeinträchtigten als auch dementen Personen [9].
- Circadin® fördert den Schlaf und verbessert die kognitive Leistungsfähigkeit [10].

Literatur:

1. Circadin® Fachinformation Österreich Stand 05/2023
2. EPAR Circadin 2010, www.ema.europa.eu
3. Wade AG et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Res Opin* 2011; 27: 87–98.
4. 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: 2597–605.
5. Wade A et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Medicine* 2010; 8: 51.

6. Lemoine P et al. 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* 2007; 16: 372–80.

7. Grossman et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006; 119: 898–902.

8. Wilson SJ et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1577–601.

9. Vitiello MV et al. Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1990; 45: M131–8.

10. Wade A et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 947–61.

Weitere Information:

SANOVA Pharma GesmbH
A-1110 Wien, Haidestraße 4
www.sanova.at

Stand der Information: Oktober 2024,
CIR_2024_004

Fachkurzinformation zu obigem Text und zum Inserat auf Seite 113

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

2023_002

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche, männliche und diverse Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen, externe Links

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wur-

den. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweispfeilen kennzeichnen.

- Für die Inhalte von verlinkten Seiten sind ausschließlich deren Betreiber verantwortlich. Bei passwortgeschützten Seiten obliegt die Erbringung des Passwortes dem Leser.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

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 123

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