

Neuro Depesche

Schnellinformationen zu wissenschaftlichen Studien für Neurologen und Psychiater



AAN 2017 in Boston

Multiple Sklerose, Kopfschmerz, Demenz und mehr: Beim 69. AAN-Kongress wurden 13 000 Besuchern die neuesten Entwicklungen in der Neurologie vorgestellt.

Kongressbericht

22



ADHS: Woran leiden die Angehörigen?

Diese Frage wurde in der europäischen Befragung CAPPA umfassend beantwortet. Trotz Therapie ist das Leid groß ...

Neuropsychiatr Dis Treat

27

Parkinson-Syndrom

H. pylori und Ansprechen auf L-Dopa: Die Eradikation hilft *J Clin Neurol*

12

Restless Legs

RLS-Patienten mit Augmentation: gehäuft irrationale Entscheidungen *PLoS One*

14

Multiple Sklerose

Klinisch isoliertes Syndrom: Kognitive Defizite und Hirnatrophie *J Neurol*

15

Epileptische Anfälle bei MS: Welche Risikofaktoren gibt es? *J Neurol Sci*

16



1 x täglich

AUBAGIO®
teriflunomid 14 mg
Tabletten

Mehr Ruhe vor MS.

 AUBAGIO® – damit das
Leben wieder den Ton
angibt.

- ✓ **53 %** Reduktion der Schübe
mit Residuen^{#,a,b,1}
- ✓ **46 %** Reduktion der Behinderungs-
progression bei aktiverer MS^{*,b,c,2}
- ✓ **80 %** Reduktion der Gd+
aufnehmenden T1-Läsionen^{b,3}

#Die Schubratenreduktion als primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 31,5% bzw. 36,3%.^{3,4} Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung. *Bei Patienten mit ≥ 2 Schüben im Jahr vor Studienbeginn. Die Reduktion der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt in den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER betrug 29,8% bzw. 31,5%.^{3,4} Unterschiedliche Werte zwischen Zulassungsstudien und Subgruppen-Analyse der gepoolten Daten beider Zulassungsstudien aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen und statistischer Voraussetzung. ^aSchübe, die zu einer nicht vollständigen neurologischen Regenerierung führen (beurteilt durch den Prüfarzt) ^bim Vergleich zu Placebo ^cBehinderungsprogression: über 3 Monate anhaltende Verschlechterung des EDSS um mindestens 1,0 Punkte (mindestens 0,5 Punkte bei EDSS $\geq 5,5$).

1 Macdonell R et al., Mult Scler 2013;19(S1):74–558, P1095. 2 Kappos L et al., Mult Scler 2013;19(S1):74–558, P618. 3 O'Connor P et al., N Engl J Med 2011;365(14):1293–1303. 4 Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014;13(3):247–256.

AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. **Wirkst.:** Teriflunomid. **Zusammens.:** 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. Sonst. Bestandt.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hypromellose, Mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Teriflunomid od. sonst. Bestandt., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C), Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter oh. zuverläss. Empfängnischutz, stillende Frauen, schwer beeinträcht. Immunstatus (z.B. b. Aids), signifikant eingeschr. Knochenmarksfkt od. signifik. Anämie, Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie, schwere aktive Infektion bis diese sich zurückgebildet hat, schwere dialysepflicht. Niereninsuff., schwere Hypoproteinämie (z.B. b. nephrot. Syndrom). **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Sicherh. u. Wirksamk. b. Kdr. v. 10-18 J. nicht erwiesen. Kein relevanter Nutzen b. Kdr. v. 0-10 J. Vor Behandl.-beginn RR, ALT/SGPT, großes BB inkl. Diff-BB bestimmen, währ. Behandl. Überwach. v. RR, ALT/SGPT u. b. Anzeich. u. Sympt. (z.B. Infekt) großem BB. **Wirkst.:** wird langsam aus Plasma eliminiert, Verfahren z. beschleun. Elimination s. Fl. Erhöht. d. Leberenzyme wurde beobachtet, ALT (SGPT) desh. vor Beg. u. währ. d. ersten 6 Mo. alle 2 Wo. kontrollieren, anschließend alle 8 Wo. od. b. klin. Anzeichen, bei Erhöht. der ALT (SGPT) zwischen 2- bis 3-fach der oberen Normgrenze wöchentliche Kontrollen, bei V. a. Leberschädigung Ther. abbrechen, b. ALT > 3 -fache ULN ein Absetzen erwägen, möglw. erhöhtes Risiko b. Pat. m. vorbest. Lebererkr., Vors. b. Pat. m. erheb. Alkoholkonsum. RR-Erhöhung mögl., regelmäB. Kontrolle u. angemessene Ther. empf. B. schw. aktiver Infekt. Beg. d. Behandl. verschieben, bis zurückgebildet. B. Auftr. v. schwerwieg. Infekt. Abbruch d. Behandl. erwäg., vor Wiederaufn. Nutzen/Risiko u. ggf. beschleunigte Elimination erwägen. B. latenter Tbc-Infekt. angemess. Standardther. vor Beg. d. Behandl. m. Aubagio durchführen. Es traten Fälle schwerer Hautreakt. unter Teriflunomid- (z.B. SJS, tox. epiderm. Nekrolyse) und Leflunomid-Behandl. (DRESS) auf. B. Auftr. v. Lungensympt. ggf. Abbruch d. Ther. u. weitergeh. Diagnostik! B. Auftr. schwerer hämatolog. Reakt. Gabe beenden u. beschleun. Elim. erwägen. B. Auftr. v. ulzerat. Stomatitis od. Haut-/Schleimhautreakt., d. V. a. SJS, TEN, Lyell-Syndrom begründ., Ther. unverzögl. abbrechen, unverzögl. beschleun. Elim. einleiten, keine erneute Gabe! Berichte über periph. Neuropathie, b. Auftr. Absetzen u. beschleun. Elim. erwägen. Anw. attenuierter Lebendimpfstoffe vermeiden (Risiko f. Infekt.). Gleichzeit. Anw. m. Leflunomid nicht empf. LZ-Sicherheit d. Komb. m. Interferon beta od. Glatirameracetat nicht bek. (cave erhöht. NW-Ratel). Vors. b. Wechsel v. Natalizumab od. Fingolimod zu Aubagio, ebenso b. Beg. and. Ther. nach Absetz. v. Aubagio (lange HWZ, mögl. additive Wirkung auf d. Immunsyst., ggf. therapiefreien Zeitraum einhalten). Enth. Lactose, nicht einnehmen b. heredit. Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption. **Schwangersch. u. Stillz.:** Kontraindiziert. Frauen i. gebärfähigem Alter müssen während u. nach e. Behandl. (bis Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l) zuverlässige Verhütung anw. Subst. geht i. d. Muttermilch über. **Nebenw.:** Infektionen u. parasitäre Erkr.: Häufig Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. Häufigkeit nicht bekannt: schwere Infekt. einschl. Sepsis. **Blut, Lymphsyst.:** Häufig Neutropenie, Anämie. Gelegentl. leichte Thrombozytopenie (< 100 G/l). **Immunsyst.:** Häufig leichte allerg. Reakt. Häufigkeit nicht bekannt: sofortige oder verzögerte Überempf.reakt., Anaphylaxie, Angioödem. **Psyche:** Häufig Angst. **Nerven:** Sehr häufig Kopfschmerzen. Häufig Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. Gelegentl. Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. **Herz:** Häufig Palpitationen. **Gefäße:** Häufig Hypertonie. **Atemw., Brust, Mediast.:** Sehr selten interstit. Lungenerkrankg. (basierend auf Leflunomid-Daten). **GIT:** Sehr häufig Diarrhoe, Übelk. Häufig Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Zahnschm. Häufigkeit nicht bekannt: Pankreatitis, Stomatitis. **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig Alopecie. Häufig Exanthem, Akne. Häufigkeit nicht bekannt: schwere Hautreakt. **Skelettsk., Bindegew., Knochen:** Häufig Schm. d. Mskl- u. Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie. **Niere, Harnwege:** Häufig Pollakisurie. **Geschlechtsorg.:** Brustdrüse: Häufig Menorrhagie. **Allgemein:** Häufig Schmerz. **Untersuch.:** Sehr häufig ALT erhöht. Häufig GGT u. AST erhöht, Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/Leukozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatinin-Phosphokinasewerte im Blut. **Verletz., Vergift. u. d. Eingr. bed. Komplik.:** Gelegentl. posttraumat. Schmerzen. **Hinw.:** Impf. mit inaktivierten Neo- od. Recall-Antigenen mögl. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: **sanofi-aventis groupe**, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Deutscher Vertreter des Zulassungsinhabers erreichbar unter Tel.: 0800-0436996 (kostenfrei). **Stand:** Oktober 2015 (GZDE.AUBA.16.03.0333)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Neurologischer Boom – und was macht die Psychiatrie?

Liebe Leserin, lieber Leser,

in der Psychiatrie dreht es sich derzeit weniger um Innovationen als um die Optimierung bestehender Therapien, insbesondere auf dem Gebiet der psychotherapeutischen/psychosozialen Interventionen. Im Gegensatz dazu boomt die Neurologie geradezu. Nicht nur bei dem mit Abstand stärksten „Zugpferd“ Multiple Sklerose wurden und werden neue Therapieansätze entwickelt (auch zu den schwer behandelbaren primär und sekundär progredienten MS-Formen), auch beim Kopfschmerz, bei der Epilepsie und anderen neurologischen Krankheitsbildern tut sich viel.



Dies zeigte u. a. auch der 69. AAN-Kongress in Boston (S. 22/23) mit Neu-entwicklungen bei der Migräneprophylaxe, der spinalen Muskelatrophie und vielen anderen Krankheitsbildern. Ungeachtet dieser „Imbalance“ möchten wir natürlich auch die psychiatrischen Themen nicht zu kurz kommen lassen und verweisen auf unsere Rubriken ADHS, affektive Störungen und Schizophrenie.

Eine Anekdote möchte ich Ihnen am Ende nicht vorenthalten, sie stammt tatsächlich aus der psychiatrischen Sphäre und betrifft u. U. das Schicksal der Welt: Der frühere Präsident der American Psychiatry Association (APA) *Jeffrey A. Lieberman* wurde wiederholt von Journalisten gebeten, sich zur psychischen Gesundheit des US-Präsidenten *Donald Trump* zu äußern. Wenn ich richtig zwischen den Zeilen lese, widerstand er der Versuchung und bat darum, diese Anfragen einzustellen. Er berief sich dabei auf die Section 7.3 des Ethikkodexes der APA (die sog. „Goldwater rule“), nach der sich die öffentliche Beurteilung einer Person des gesellschaftlichen Lebens ohne vorherige persönliche Untersuchung verbietet. Allerdings glaubt der renommierte Psychiater, dass es notwendig sein könnte, die Standards zu verändern: Nachdem medizinische Untersuchungen Voraussetzung für Sportler, Soldaten, viele andere Jobs und sogar den Abschluss einer Versicherung sind, sollte doch die physische und geistige Gesundheit eines Menschen in einer derartigen Machtposition keine Ausnahme bilden.

Mit einem Schmunzeln wünscht Ihnen das Team der Neuro-Depesche eine interessante Lektüre. Wie immer würden wir uns sehr freuen, Sie auch auf www.neuro-depesche.de begrüßen zu dürfen.

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

Diese Anzeige ist in
der PDF-Version nicht
verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de



Schäden der weißen Substanz bei Frühchen: MRT-Auswertungen zeigen jetzt die Risiken für spätere Entwicklungsstörungen auf.

Seite 10

Guo T S et al.: Quantitative assessment of white matter injury in preterm neonates. *Neurology* 2017 [Epub 18. Jan.; doi: 10.1212/WNL.0000000000003606]



Wie ist das neuropsychologische und motorische Outcome nach einer frontalen Lobektomie? Dies untersuchten Epileptologen aus Cleveland anhand einer größeren Kohortenstudie.

Seite 20

Busch RM et al.: Neuropsychological outcome following frontal lobectomy for pharmacoresistant epilepsy in adults. *Neurology* 2017; 88(7): 692-700]

DIE DRITTE SEITE

Chemiewaffenangriffe in Syrien: Das Regime verhindert Antidot-Lieferung der WHO

6

Suizidgedanken bei Jugendlichen: Durch Alkohol und Online-Aktivität gefördert?

6

KOPFSCHMERZ

CAVE Carotis-Endarteriektomie: Neuer Cluster-Kopfschmerz nach Eingriff

8

► **CME:** Menstruelle Migräne: Hilft ein multidisziplinärer Ansatz besser?

8

VARIA

Schäden der weißen Substanz bei Frühchen: MRT-Auswertung zeigt Risiken für spätere Entwicklungsstörungen

10

Behandlung von zervikaler Dystonie und Spastik: Flexibler durch komplexproteinfreies BoNT/A?

11

PARKINSON-SYNDROME

► **CME:** Interessanter Zusammenhang: Spielt *H. pylori* beim Ansprechen auf L-Dopa eine Rolle?

12

► **CME:** Konsensus-Definition: Wann ist ein Parkinson-Syndrom wirklich fortgeschritten?

12

Atypische Parkinson-Syndrome versus IPS: Diagnostischer Marker Ganzhirnatrophie?

13

CAVE Psychiatrische Komplikationen der THS: Kognitive Probleme und Depression sind häufig

13

RESTLESS-LEGS-SYNDROM

► **CME:** RLS-Patienten mit Augmentation: Gehäuft irrationale Entscheidungen

14

► **CME:** Komorbidität: RLS-Prävalenz bei Patienten mit Spannungskopfschmerz

14

MULTIPLE SKLEROSE

Klinisch isoliertes Syndrom (KIS): Frühe kognitive Defizite und Hirnatrophie?

15

Epileptische Anfälle bei MS:

6

Welche Risikofaktoren gibt es?

16

AAN 2017: Teriflunomid in der TOPIC-Studie: Positive Effekte auf die kortikale Atrophie

16

EPILEPSIE

► **CME:** Frontale Lobektomie bei Pharmakoresistenz: Wie ist das neuropsychologische und motorische Outcome?

20

► **CME:** Erwachsene mit refraktärem Status epilepticus: Tod und Behinderung nach einem Jahr?

20

KONGRESS

69th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), 22.–28. April 2017 in Boston

22

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

► **CME:** Screening auf eine Major Depression: Eignet sich die Messung der Herzraten-Variabilität?

24

Mit CBT und Analyse verglichen: Psychosoziale Kurzintervention unterlegen?

24

DAS BEDEUTEN DIE SYMBOLE AM ANFANG DER QUELLE

A Anwendungsbeobachtung

M Metaanalyse

C Fall-Kontroll-Studie

R Randomisiert-kontrollierte Studie

F Fallbericht

S Sonstige Studienarten

K Kohortenstudie

U Übersicht



Verändert eine auf psychotische Patienten ausgerichtete kognitive Verhaltenstherapie (KVT) bei Schizophrenie-Patienten auch das Hypophysen-Volumen?

Seite 30

Premkumar P et al.: Pituitary volume reduction in schizophrenia following cognitive behavioural therapy. *Schizophr Res* 2017; pii: S0920-9964(17)30222-0 [Epub 20. April; doi: 10.1016/j.schres.2017.04.035]

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

► **CME:** Ischämischer Schlaganfall bei Kindern: Inzidenz epileptischer Anfälle und die wichtigsten Risikofaktoren 26

ADHS

Europäische Befragung CAPPA zur ADHS: Worunter leiden die Eltern besonders? 27

ADHS und Komorbiditäten: Depression und Sucht erschweren Diagnose und Therapie 27

SCHIZOPHRENIE

Zwillingsstudie bei Schizophrenie: Familiäre und Umwelteinflüsse auf das Hirnvolumen 28

Stress-assoziierte Veränderungen: Lässt die KVT die Hypophyse schrumpfen? 30

Therapie mit Aripiprazol-Depot: Ziel ist die anhaltende symptomatische und funktionelle Remission 30

DEMENZIELLE SYNDROME

► **CME:** α-Synucleinopathien: Neuropathologie beeinflusst Demenz-Entstehung und das Überleben 32

IM FOKUS 10

SITE-SEEING 15

STENO 26

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 28

BESTELLCOUPON 11

IMPRESSUM 32

MED-INFO 34

► **CME:** Zertifizierte Fortbildung: der Fragebogen 35

Neuro-Depesche

erspart die Lektüre umfangreicher Originalarbeiten aus mehr als 30 wissenschaftlichen Journalen und bringt das Wesentliche auf den Punkt.

Sichern Sie sich jetzt Ihr persönliches „Gehirn-Doping“,

und investieren Sie in qualifizierte Fachinformationen und zertifizierte Fortbildungseinheiten.

Mit einem Abo der Neuro-Depesche erhalten Sie zusätzlich Zugriff auf die **größte deutschsprachige Datenbank** von Studienzusammenfassungen und Kongress-Reviews im Bereich der Neurologie und Psychiatrie.



Ja, ich möchte acht Ausgaben der Neuro-Depesche zum Bezugspreis von € 65,- (zzgl. Porto)/Jahr abonnieren:

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Fax-Coupon:
oder online:

089 / 43 66 30-210
www.neuro-depesche.de/abo

Chemiewaffenangriffe in Syrien

Das Regime verhindert WHO-Antidot-Lieferung

Im The Lancet „World Report“ wurde über den Chemiewaffen-Einsatz im syrischen Khan Shaykhun/Idlib am 4. April berichtet. Wie WHO-Mitarbeiter jetzt schildern, haben die syrischen Behörden die Auslieferung von Gegengiften durch Hilfskonvois verhindert. Dies geschieht im Umfeld systematischer Angriffe auf medizinische Einrichtungen.

WHO-Angaben zufolge starben bei der Attacke auf ein Lager syrischer Rebellen am 4. April 89 Menschen, davon 33 Kinder. 541 wurden verletzt. Auch wenn sehr vieles darauf hindeutet, fehlt bei diesem und anderen Giftgas-Angriffen der schlagende Beweis, dass sie durch Syriens Regierungstruppen – und nicht durch die Rebellen bzw. den IS – ausgeführt wurden.

Einige Stunden nach der Attacke wurde mit dem Rahma Hospital in Darkush das letzte in der Region noch arbeitende Krankenhaus von Fassbomben getroffen, berichtet *Tawfik Chamaa*, Präsident der Schweizer Sektion der Union of Medical Care and Relief Organizations (UOSSM). Und zwei Tage zuvor war das Maarat al-Nu'man Hospital angegriffen und funktionsuntüchtig gemacht worden – das einzige Krankenhaus, das für die Behandlung von

Giftgasopfern ausgestattet war, sagte *Chamaa*.

Das Land wird seit sechs Jahren von dem grausam geführten Bürgerkrieg erschüttert. Seit 2013 hat die WHO 665 Personen, Ärzte und Ersthelfer in der Notfallbehandlung von Chemiewaffen-Opfern geschult, berichtete *Elizabeth Hoff*, Damaskus, WHO-Repräsentantin in Syrien. 2016 und 2017 lieferte die WHO Chemiewaffen-Gegengifte, darunter 134 000 Ampullen mit Atropinsulfat an 77 Orte, auch in neun schwer erreichbare Regionen wie Idlib und Hama. Außerdem erfolgten, wie der Repräsentant der WHO in der Türkei *Dr. Pavel Ursu*, Gaziantep, berichtete, Notsendungen von Pralidoxim und anderem medizinischen Bedarf, die für die Behandlung von Chemiewaffen-Opfern gebraucht werden, aus der Türkei nach Idlib. Dies hat die syrische Regierung zu



KOMMENTAR

Laut UN-Regionalkoordinator *Kevin Kennedy* wurden 2016 in Syrien nicht weniger als 338 Angriffe auf medizinische Einrichtungen gezählt – und im ersten Vierteljahr 2017 nach WHO-Angaben schon 30. Der Organisation für das Verbot chemischer Waffen zufolge wurden diese sowohl von Syrien als auch vom „Islamischen Staat“ eingesetzt. Die UN Independent International Commission of Inquiry on the Syrian Arab Republic hat zwischen März 2013 und Januar 2017 25 Chemiewaffenangriffe dokumentiert, von denen 19 mutmaßlich durch syrische Truppen erfolgten, einschließlich des belegten Sarin-Angriffs in Ghouta am 21. August 2013 mit 1400 Toten. Syrien bestreitet.

verhindern versucht: 2016 wurde aus 12 internationalen Hilfskonvois u. a. das Atropin entfernt, schilderte *Hoff*. Schon 2017 erreichten neun der 40 Tonnen medizinisches Material aus neun (von elf) Konvois ihr Ziel nicht. Alle Proteste haben an diesem perfiden Vorgehen bislang nichts geändert. **JL**

S Zarocostas J: Syria chemical attacks: preparing for the unconscionable. *Lancet* 2017; 389(10078): 1501 [Epub 15. April; doi: 10.1016/S0140-6736(17)30997-2]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170723

Suizidgedanken bei Jugendlichen

Durch Alkohol und Online-Aktivität gefördert?

In einer großen spanischen Studie wurde die Prävalenz von Suizidgedanken bei Jugendlichen untersucht. Inwieweit hängen diese – außer mit einer vorbestehenden Psychopathologie – mit Substanzkonsum und dem Ausmaß der Internetaktivitäten zusammen?

Die aktuelle Auswertung ist Teil des mit EU-Mitteln geförderten Projektes „Saving and Empowering Young Lives in Europe“ (SEYLE). An zwölf staatlichen Schulen im rezessionsgeplagten Asturien wurden 1026 Jugendliche (530 männlich, 496 weiblich) zwischen 14 und 16 Jahren befragt.

Suizidversuche hatten in der Vergangenheit schon elf Jungen (2,08%) und 21 Mädchen (4,23%)

verübt. Aktuelle Suizidgedanken nach der Paykel Suicide Scale (PSS) berichteten 77 Befragte, 37 Jungen (6,98%) und 40 Mädchen (8,06%).

Nach dem Beck Depression Inventory (BDI-II) waren 29 (5,47%) bzw. 40 (8,06%) depressiv. Und nach dem Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) lagen bei etlichen Jungen und Mädchen u. a. emotionale Symptome (1,70% bzw. 11,29%), Verhaltensprobleme (6,04% bzw. 3,83%) und Hyperaktivität (20,00% bzw. 11,49%) vor, Probleme mit Kameraden (Peers) berichteten 2,83% bzw. 2,82%.

Dem Global School-based Student Health Survey (GSHS) zufolge tranken 11,89% der Jungen und 7,86% der Mädchen Alkohol, 4,15% und 5,44% rauchten Tabak, 6,98% und 4,44% nahmen andere Drogen. Eine unangepasste oder pathologische Internetnutzung (nach dem

Young's Diagnostic Questionnaire, YDQ) lag bei 14,53% der Jungen und 20,77% der Mädchen vor.

Suizidgedanken wurden in der logistischen Regressionsanalyse am besten und mit Signifikanz prädiziert durch vorangegangene Suizidversuche (Odds Ratio: 8,45) und Depression (OR: 9,26). Doch auch die übrigen Merkmale hatten einen deutlichen Einfluss: Erhöht war das Risiko für Suizidgedanken bei Problemen mit Gleichaltrigen nach dem SDQ (OR: 3,88), bei Alkoholkonsum (OR: 3,44) und bei übermäßiger Internetnutzung (OR bei unangepasster vs. angepasster Online-Aktivität: 2,37 bzw. OR bei pathologischer vs. unangepasster Aktivität: 2,56). **HL**

S Bousoño Serrano M et al.: Substance use or abuse, internet use, psychopathology and suicidal ideation in adolescents. *Adicciones* 2017; 29(2): 97-104

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170714

KOMMENTAR

In dieser Stichprobe spanischer Jugendlicher waren Substanzkonsum, übermäßige Online-Aktivität, Depression und Verhaltensprobleme untereinander und mit der Prävalenz von Suizidgedanken verbunden. Präventionsmaßnahmen sollten nach Möglichkeit alle diese Aspekte zugleich umfassen.

Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:

www.neuro-depesche.de/newsletter

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

CAVE: Carotis-Endarteriektomie

Neuer Cluster-Kopfschmerz nach Eingriff

Ein Cluster-Kopfschmerz (CK) hat jüngeren Studien zufolge einen zentralen Ursprung und entsteht normalerweise ohne einen signifikanten äußeren Einfluss. Nun berichteten niederländische Ärzte von zwei Schlaganfall-Patienten, die diesen schweren Kopfschmerztyp nach einer Carotis-Endarteriektomie entwickelten. Wie kommt es zu solch einem sekundären CK?

Es handelt sich um einen 67-jährigen Mann mit einem lakunären Hirninfarkt links und einen 63-Jährigen mit linksfrontaler Infarzierung. Bei beiden lag eine > 70%-ige Carotis-interna-Stenose bilateral vor. Die Carotis-Endarteriektomie verlief ohne Komplikationen. Zwei bzw. sieben Tage nach dem Eingriff traten bei ihnen linksseitig erstmals typische CK-Attacken von 30–90- bzw. 15–30-minütiger Dauer auf, die die Kriterien der ICHD-IIIB erfüllten. Beide hatten zuvor unter keinerlei Kopfschmerzen gelitten. MRT und sonstige Untersuchungen ergaben keine anderen CK-Ursachen, insbesondere bestand weder eine Hypothalamus-Schädigung noch ein Hypoperfusionsyndrom.

Die Attacken der beiden sprachen auf die Behandlung mit Sauerstoff und Verapamil an. Bei dem ersten Patienten verschwanden sie nach acht, bei dem zweiten nach zwei Monaten. Beide sind jetzt über zwei Jahre beschwerdefrei.

Die Autoren mutmaßen, dass die Verletzung der Carotis interna bei der Endarteriektomie den trigemino-autonomen Reflex aktivieren und damit die Entstehung von CK-Attacken (möglicherweise bei besonders CK-disponierten Patienten) triggern kann. Nach Ausheilung der arteriellen Läsion scheint auch der CK zu verschwinden.

JL

Dirkx TH, Koehler PJ: Post-operative cluster headache following carotid endarterectomy. Eur Neurol 2017; 77(3-4): 175-79

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170699

KOMMENTAR

Diese Fälle sprechen für einen sekundären CK als (seltene) Folge einer Carotis-Endarteriektomie und darüber hinaus für die Bedeutung externer Einflüsse in der Pathogenese. Weitere Studien sollten die pathophysiologischen Mechanismen näher beleuchten – und könnten dabei auch das Wissen um die Entstehung des primären CK erweitern.

Menstruelle Migräne

Hilft ein multidisziplinärer Ansatz besser?

Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen dem Menstruationszyklus und Migräneattacken. In einer retrospektiven Studie wurde jetzt in den Niederlanden untersucht, inwieweit eine multidisziplinäre Behandlung bei Frauen mit menstrueller Migräne die Symptomatik gegenüber einer Therapie durch Neurologen allein verringern kann.

88 Frauen mit menstrueller Migräne (15 bis 55, durchschnittlich 39 Jahre alt, 21,6% mit Aura) wurden zwischen 2012 und 2014 in einer auf diese Kopfschmerzform spezialisierten Klinik behandelt. Die multidisziplinäre Intervention bestand aus einer kombinierten neurologischen und gynäkologischen Betreuung. Dabei wurden die Frauen hinsichtlich geeigneter hormoneller Therapien (z. B. mit einer nur Progesteron enthaltenden Pille, mit Östrogen-Pflastern um die Menstruation herum etc.) beraten bzw. behandelt. Alle drei Monate erfolgte eine Nachuntersuchung/-beratung. 73 Patientinnen waren auswertbar

Die Ergebnisse der multidisziplinären Intervention wurden mit den Daten einer historischen Kontrollgruppe verglichen, in der 27 Frauen mit menstrueller Migräne (22,2% mit Aura) in derselben Klinik vor dem Jahr 2012 mit einem monodisziplinären Ansatz, d. h. ausschließlich von Neurologen behandelt worden waren. Hier waren noch 22 Patientinnen auswertbar

In der multidisziplinären Interventionsgruppe verbesserte sich der mediane Score der Headache Impact (HIT) Skala nach neun Monaten signifikant von 65 auf 59 Punkte ($p < 0,001$). Außerdem nahm die durchschnittliche Zahl der Kopfschmerztage pro Monat signifikant von 6 auf 3,83 Tage ab ($p = 0,002$); diese Frauen benötigten auch weniger Kopfschmerz-Medikamente als zu Baseline (an median 3 vs. zuvor 5 Tagen pro Monat; $p = 0,003$). Die Lebensqualität nach dem Gesamtscore des SF12 verbesserte sich nicht, aber die Therapiezufriedenheit stieg von drei auf vier Punkte an.

In der historischen Kontrollgruppe ging der HIT-Score zwar ebenfalls, aber deutlich weniger stark zurück (von 65 auf 63,5 Punkte; $p =$

0,005), während die Zahl der monatlichen Kopfschmerztage nicht nur nicht gesunken, sondern sogar gestiegen war (von 6 auf 6,5 Tage). Die Therapiezufriedenheit lag am Anfang und am Ende bei vier Punkten.

In der Kontrollgruppe waren im Übrigen drei Viertel der Frauen (74,1%) im Behandlungsverlauf zu einem Gynäkologen überwiesen und in 20 der 27 Fälle von diesem hormonell behandelt worden.

JL

Witteveen H et al.: Treatment of menstrual migraine; multidisciplinary or mono-disciplinary

approach. J Headache Pain 2017; 18(1): 45 [Epub 17. April; doi: 10.1186/s10194-017-0752-z]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170698

Frage 1: Welche Variablen verbesserten sich unter der multidisziplinären Behandlung über neun Monate nicht(!)?

- ☐ A HIT-Score
- ☐ B Kopfschmerztage pro Monat
- ☐ C Tage mit Medikamenteneinnahme
- ☐ D Lebensqualität
- ☐ E Therapiezufriedenheit

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Die kombinierte neurologische/gynäkologische Behandlung in einer spezialisierten Klinik führte zu deutlichen Verbesserungen der Migräne, die denen in der Vergleichsgruppe überlegen schienen. Wichtige Einschränkungen dieser Studie bestehen im Fehlen einer direkten Vergleichsgruppe, in ihrer retrospektiven Auswertung und der relativ kleinen Zahl von Kontrollen. Festzuhalten ist, dass die meisten Patientinnen mit menstrueller Migräne ohnehin eine zusätzliche gynäkologische Betreuung benötigten.



Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

**Nikotin-Entwöhnung bei Suchtkranken**

Eine zusätzliche Suchterkrankung (SUD) gefährdet den Erfolg einer Nikotinentwöhnung bei psychiatrischen Patienten offenbar nicht: Unter den Teilnehmern zweier randomisierter Studien litt eine Subgruppe von 216 Patienten unter einer komorbiden SUD. Die zehnwöchige Nikotin-Ersatztherapie mittels Pflaster führte gegenüber der „Standardbehandlung“ nach 12 Monaten zu Abstinenzraten von 22% vs. 11% ($p = 0,03$). Die 30-Tages-Abstinenz an Alkohol/Drogen unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht (je 22%), doch die erfolgreiche Nikotinentwöhnung (beider Gruppen) wiesen eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit auf, in den letzten 30 Tagen Cannabis geraucht (18% vs. 42%) oder Alkohol getrunken zu haben (22% vs. 58%) (je $p < 0,05$).

■ Das S et al.: *Treating smoking in adults with co-occurring acute psychiatric and addictive disorders*. J Addict Med 2017 [Epub 24. April; doi: 10.1097/ADM.0000000000000320]

Lichttherapie bei Morbus Parkinson

Schlafstörungen gelten als ein nicht-motorisches Symptom des Morbus Parkinson. Nun führte die 14-tägige Lichttherapie (2 x täglich eine Stunde „Bright light“) in einer Studie an 31 Parkinson-Patienten zu einem signifikanten Rückgang der zuvor starken Tagesmüdigkeit nach Epworth Sleepiness Scale (ESS) (von 15,81 auf 11,19 Punkte). Zudem besserten sich u. a. das abendliche Einschlafen, die Schlaffragmentierung und die Schlafqualität.

■ Videnovic A et al.: *Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson*. JAMA Neurol 2017; 74(4): 411-8

PCT-geleitete Antibiose bei Patienten mit Schlaganfall

Eine Pneumonie als Akutkomplikation nach Schlaganfall beeinträchtigt auch die Langzeitprognose. Procalcitonin (PCT) ist ein aussichtsreicher Biomarker für die frühe Detektion von Pneumonie und Sepsis. Bei 227 Schlaganfall-Patienten wurde nun untersucht, ob die PCT-geleitete antibiotische Behandlung das funktionelle Outcome nach drei Monaten verbessern kann. Das war offensichtlich nicht der Fall: Die PCT-geleitete Antibiose bei 112 Patienten verbesserte die mRS-Werte (Odds Ratio: 0,79; $p=0,47$) gegenüber den Kontrollgruppe ($n = 115$) nicht. Auch die Mortalität war in beiden Gruppen ähnlich. Zudem ergab sich keine kürzere, sondern sogar längere Dauer der Antibiotika-Gabe ($p=0,004$).

■ Utm L et al.: *The randomized controlled STRAWINS-KI trial: procalcitonin-guided antibiotic therapy after stroke*. Front Neurol 2017; 8: 153 [Epub: 24. April; doi: 10.3389/fneur.2017.00153]

Schäden der weißen Substanz bei Frühchen

MRT-Auswertung zeigt die Risiken für spätere Entwicklungsstörungen

Frühgeborene haben nicht selten Schäden der weißen Substanz, die ihre weitere Entwicklung erheblich beeinträchtigen können. Dafür werden sensitive neonatale Risikomarker gebraucht. In einer kanadischen Bildgebungsstudie wurden nun Lokalisation und Ausmaß der Schäden bestimmt und das daraus resultierende Risiko für spätere kognitive, sprachliche und motorischen Probleme kalkuliert.

Im British Columbia's Women's Hospital wurden per MRT Volumen und Ausmaß von Schäden der weißen Substanz (White matter injuries, WMI) bei 216 Neugeborenen mit einem medianen Gestationsalter von 27,9 Wochen bestimmt. 68 Babys (31,5%) wiesen WMI auf. 66 dieser Kinder überlebten, 58 hatten Follow-up-Daten und waren auswertbar.

Die meisten WMI befanden sich in der zentralen periventriculären Region, gefolgt von Läsionen in posterioren und frontalen Arealen. Die geblindete neuroradiologische Bewertung der WMI erfolgte anhand einer 3-Punkte-Skala: 1) minimal: ≤ 3 Läsionen $< 2 \text{ mm}^3$; 2) mittelgradig: > 3 Läsionen oder Läsionen $> 2 \text{ mm}^3$ plus Hemisphären-Beteiligung $< 5\%$; 3) schwer: Läsionen mit einer Hemisphären-Beteiligung $> 5\%$. Die Läsionen hatten ein sehr unterschiedliches Volumen von 4 bis 4801, median 44 mm^3 .

Nach 18 Lebensmonaten wurden 58 der Kinder mit und 124 Kinder ohne WMI als Kontrollen auf ihre motorischen, kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten nach den Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley III) untersucht. Unabhängig von ihrer Lage prognostizierten größere WMI (Grad 3 auf der Skala) schlechte motorische Leistungen nach 18 Monaten signifikant ($p = 0,001$).

In der Auswertung nach Lappen-Lokalisation waren mit späteren motorischen Problemen signifikant verbunden größere WMI-Volumina im Frontal- ($p > 0,001$), Parietal- ($p = 0,006$) und Temporallappen ($p = 0,03$). Spätere kognitive Beeinträchtigungen waren mit dem WMI-Volumen im Frontallappen assoziiert ($p = 0,002$).

In der Voxel-basierten Auswertung unter Berücksichtigung von Läsionsort und -volumen ergab sich bei WMI im Frontallappen eine

massiv erhöhte Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio, OR) für eine beeinträchtigte kognitive bzw. sprachliche Entwicklung von 78,9 bzw. 17,5. Störungen der motorischen Entwicklung wurden dagegen am stärksten durch weit verstreute punktuelle WMI prädiagnostiziert. Hier lag die maximale OR bei 63,8. Insgesamt aber gingen WMI im Frontallappen mit den schwersten motorischen und

kognitiven Beeinträchtigungen der Kinder einher.

GS

■ Guo TS et al.: *Quantitative assessment of white matter injury in preterm neonates*. Neurology 2017; [Epub 18. Jan. 2017; doi: 10.1212/WNL.00000000000003606]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170681

**KOMMENTAR**

Bereits in früheren Studien wurde nachgewiesen, dass bei Frühchen Schäden der weißen Substanz mit einer reduzierten Konnektivität in den Netzwerken für Motorik, Kognition und Aufmerksamkeit verbunden sind. Die aktuellen Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine quantitative Bewertung von Volumen und Ausmaß von Hirnläsionen mittels MRI erfolgreich Beeinträchtigungen der motorischen, sprachlichen und kognitiven Entwicklung nach 18 Monaten vorhersagen kann. Aufgrund dieser Erkenntnisse könnten Neugeborene rascher verschiedenen entwicklungsfördernden Interventionen zugeführt werden. Auch könnten die Eltern dann besser beraten werden.

Behandlung von zervikaler Dystonie und Spastik

Flexibler durch komplexproteinfreies BoNT/A*

Die individuell angepasste Therapie mit höherer Flexibilität der verabreichten Dosis und Injektionsintervalle kann die Behandlung von Patienten mit zervikaler Dystonie (ZD) verbessern. Dafür bietet das einzige Komplexprotein-freie BoNT/A-Präparat Incobotulinumtoxin A (Xeomin®) gute Voraussetzungen, schilderten jüngst renommierte Experten auf einem von Merz unterstützten Satellitensymposium beim 6. Deutschen Botulinumtoxin-Kongress. Bei mehr als zehnjähriger Anwendung wurde kein Fall eines Antikörper-induzierten Therapieversagens bei therapienaiven Patienten beobachtet.

Das Ansprechen der ZD-Patienten auf BoNT ist sehr unterschiedlich ist, berichtete *Prof. Harald Hefter*, Düsseldorf: Die Einzelwerte der TSUI zeigen eine hohe Streuung, die über die Behandlungsjahre noch zunimmt. Eine Langzeituntersuchung in seinem Hause zeigt unter 212 BoNT/A-behandelten ZD-Patienten über zwei bis 22 Jahre eine Prävalenz neutralisierender Antikörper (nAk) von 14,6%. Die Wahrscheinlichkeit, nAk-frei zu bleiben, sinkt mit der Therapiedauer und Zunahme der Dosis, betonte *Hefter*. Er forderte, die Antikörper-Bildung so früh wie möglich zu verhindern.

Wie *Prof. Jörg Wissel*, Berlin, zum „Fine-Tuning der Spastik-Behandlung“ ausführte, besteht bei Patienten mit multifokaler Spastik ein klinischer Bedarf für höhere als bisher zugelassene BoNT/A-Dosen. Dies betrifft insbesondere Patienten mit multifokaler, segmentaler und multisegmentaler Spastik und wenn viele proximale Muskeln betroffen sind.

In der Dosis-Titrationsstudie TOWER an 155 Patienten mit Spastik der oberen Extremität (zumeist nach Schlaganfall) wurden – beginnend mit einer Maximaldosis von 400 U – nach schrittweiser Steigerung Dosen von bis zu 800 U Incobotulinumtoxin A verabreicht (max. 600 U pro Extremität). 88% der Teilnehmer beendeten die Studie regulär.

Mehr als 93% der Patienten erhielten eine Dosis ≥ 700 U, mehr als 82% erhielten 700 U. Bei den Patienten besserten sich im Gruppendurchschnitt sukzessive der Muskeltonus (nach der Resistance to passive Movemant Scale, REPAS) und die funktionellen Beeinträchtigungen am Arm (nach der Disability Assessment Scale, DAS) signifikant. Die Rate an Therapiezielen (nach der Goal Attainment Scale, GAS) nahm zu: Unter 800 U erreichten fast 70% der Patienten mehr als drei der zuvor festgelegten Therapieziele. Die Selbständigkeit /Gehfähigkeit (nach der Functional Ambula-

tion Category, FAC) verbesserte sich ebenfalls signifikant: Die Behandlung der oberen und unteren Extremität führt fast zu einer Verdoppelung des Anteils gehfähiger Patienten (von 24,5% auf 40,6% zu Studienende). Auch die Lebensqualität der Patienten stieg (in allen Dimensionen des EQ-5D) deutlich an, so *Wissel*.

Bis zu 800 U Incobotulinumtoxin A wurden auch gut vertragen, betonte der Experte. Es traten keine kumulativen Effekte auf und die Steigerung der Dosen „führte zu keiner Erhöhung der Nebenwirkungs-Rate“. Auch in TOWER trat unter Incobotulinumtoxin A kein Ak-vermitteltes Therapieversagen auf. Überhaupt wurde, so *Wissel*, unter dem Komplexprotein-freien Präparat in der mehr als zehnjährigen Anwendung kein einziger Fall eines Ak-vermittelten Therapieversagens (bei therapienaiven Patienten) dokumentiert.

Der Vorsitzende des Symposiums *Prof. Jörg Müller*, Berlin, ergänzte, dass ein Drittel der Patienten mit sekundärem Therapieversagen auch auf die tiefe Hirnstimulation nicht anspricht. Auch daher sei „früh zu überlegen welches Präparat zu geben ist, um eine Antikörper-Bildung zu vermeiden“.

JL

SATELLITENSYMPOSIUM

„Patientenorientierte Behandlung mit Xeomin®“ am 5. Mai 2017 im Rahmen des 6. Deutschen Botulinumtoxin-Kongresses, Baden Baden. Veranstalter: Merz Pharmaceuticals

Incobotulinumtoxin A: Xeomin®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170715

LITERATURDIENST

Bestellung der Originalarbeiten

■ Sie können die Kurzfassungen der Originalstudien, die unseren Beiträgen zugrunde liegen, direkt online bei PubMed lesen, wenn Sie dem Link am Ende des Beitrags folgen (z. B. www.neuro-depesche.de/151185).

■ Alternativ schicken wir Ihnen gerne eine Kopie der Volltext-Originalstudie per Post zu. Die Anforderung erfolgt online unter der Adresse <http://www.neuro-depesche.de/zeitschrift/originalarbeiten/>.

■ Gerne können Sie die Kopie der Originalstudie auch unter Angabe der Ausgabe der Zeitschrift (z.B. Praxis-Depesche 1/2016) und der am Ende genannten Nummer (z.B. 151185) per Post beim Verlag anfordern.

GfI. Gesellschaft für med. Information
Leserservice
Paul-Wassermann-Str. 15
81829 München

Bitte schicken Sie uns hierfür 10,- Euro in Briefmarken und einen adressierten Rückumschlag zu.

Abonnenten erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos.

Die Neuro-Depesche regelmäßig lesen

Wenn Sie die **Neuro-Depesche** regelmäßig erhalten möchten, füllen Sie bitte online das Formular www.neuro-depesche.de/abo aus,

oder schicken Sie uns Ihre Bestellung per Fax an 089 / 43 66 30-210

■ Ich möchte die **Neuro-Depesche** abonnieren. Bitte schicken Sie mir alle 8 Ausgaben pro Jahr bis auf Widerruf zum aktuellen Jahresbezugspreis von 65,- Euro (zzgl. 11,50 Inlandsporto) frei Haus. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden und enthält die kostenfreie Kopie einer Originalstudie im Monat.

Name, Anschrift

Datum, Unterschrift

Interessanter Zusammenhang

Spielt *H. pylori* beim Ansprechen auf L-Dopa eine Rolle?

Studien legen nahe, dass die Anwesenheit von *Helicobacter pylori* bei Parkinson-Patienten die benötigte Dosis an Dopaminergika erhöhen kann. Dies und andere Befunde waren Anlass, die klinischen Merkmalen von Parkinson-Patienten mit und ohne *H. pylori*-Infektion zu vergleichen und zu untersuchen, ob sich durch die antibiotische Eradikation des Keimes das Ansprechen auf L-Dopa und die Symptomatik verändern.

In die prospektive indische Studie wurden 36 dopaminerg behandelte Parkinson-Patienten aufgenommen. Eine *H. pylori*-IgG-Positivität lag bei 18 Patienten (50%) vor. Initial und nach drei Wochen – nach Eradikation des Keimes mit einer Triple-Therapie (Amoxycillin, Clarithromycin, Omeprazol) – unterzogen sich alle einer umfangreichen neurologischen Untersuchung und einem L-Dopa-Provokationstest. Besonderes Augenmerk lag dabei auf Veränderungen der On-Parameter.

Unter den Seropositiven fanden sich mit signifikantem Unterschied mehr Männer (72,2% vs. 33,3%), eine längere Erkrankungsdauer (13,8 vs. 12,5 Jahre) und eine höhere L-Dopa-Äquivalenzdosis (824 vs. 707 mg/d) als unter den Patienten ohne IgG-Antikörper (je $p < 0,0001$). Sie brauchten im L-Dopa-Test auch eine signifikant längere Zeit bis zum Erreichen des On. Die seronegativen Patienten (Kontrollgruppe) hatten dagegen eine signifikant längere On-Dauer und tägliche On-Zeit sowie eine bessere Motorik im On (nach UPDRS III).

Nach Keim-Eradikation im Durchschnitt signifikant verbessert hatten sich bei den 18 Patienten der UPDRS-III-Score im On von 22,3 auf 15,3 Punkte ($p = 0,0001$), die Zeit bis zum On von 58,8 auf 45,6 min ($p = 0,007$), die On-Dauer von 104,8 auf 114,1 min ($p = 0,001$) und die tägliche On-Zeit von 461,1 auf 567,4 min ($p = 0,0001$). Nur tendenziell gebessert war der durchschnittliche UPDRS-III-Score im Off (von 54,1 auf 49,6 Punkte; $p = 0,3$). Diese Werte lagen jetzt auf dem Niveau der seronegativen Patienten, waren teilweise sogar besser. **JL**

KOMMENTAR

Das schlechtere Ansprechen auf L-Dopa bzgl. eines motorischen On bei den *H. pylori*-seropositiven Patienten und vor allem die Verbesserungen nach Eradikation sprechen für einen klinisch relevanten Zusammenhang. Dies könnte jeden zweiten Parkinson-Patienten betreffen, denn die weltweite Durchseuchung beträgt immerhin 50%.

■ Mridula KR et al.: Association of *Helicobacter pylori* with Parkinson's disease. J Clin Neurol 2017; 13(2): 181-6

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170700

Frage 2: Was besserte sich nach der Eradikation nicht(!) signifikant?

- ☐ A UPDRS-III-Score im Off
☐ B UPDRS-III-Score im On

Konsensus-Definition

Wann ist ein Parkinson-Syndrom wirklich fortgeschritten?

In der Literatur wird das idiopathische Parkinson-Syndrom durchgängig in „frühe“ und „fortgeschrittene“ Stadien unterteilt. Wie sind letztere aber eigentlich definiert? Dazu wurde im Rahmen der spanischen Delphi-Studie CEPA ein Konsens erarbeitet.

Landesweit wurde die prospektive multizentrische Studie „Consenso sobre la definición de la Enfermedad de Parkinson Avanzada“ (CEPA) nach der Delphi-Methodik in drei Phasen durchgeführt. Zunächst wurde ein Fragebogen mit 33 Punkten zur Relevanz verschiedener klinischer Merkmale im Hinblick auf ein fortgeschrittenes Stadium des Morbus Parkinson entworfen. Dieser wurde 240 Parkinson-erfahrenen Neurologen zugeschickt. Deren Rückmeldungen wurden in den Fragebogen integriert und dieser dann 26 Bewegungsstörungsexperten vorgelegt. Nach deren Feedback wurden alle in Frage kommenden Symptome als „definitiv“, „wahrscheinlich“ und „möglich“ beurteilt. Da viele Symptome mehr oder weniger häufig aber auch schon relativ früh auftreten können, wurden diese nur als „möglich“ oder „wahrscheinlich“ für ein fortgeschrittenes Stadium bewertet. Zuletzt wurde die Klassifizierung erneut den Neurologen vorgelegt. Sie stimmten den Vorschlägen zu 92% vollständig oder weitgehend zu.

Nach diesem Konsens umfassen die „definitiven“ Symptome eines fortgeschrittenen Mor-



☐ C Zeit bis zum On

☐ D On-Dauer

☐ E tägliche On-Zeit

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.



bus Parkinson: a) Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten [Einkaufen, Kochen, Versorgung], die Hilfe durch eine andere Person erfordern, b) Vorliegen motorischer Fluktuationen mit Off-Zeiten > 25%, die die unabhängige Ausübung basaler Alltagsaktivitäten [Waschen, Ankleiden etc.] beeinträchtigen, c) schwere Dysphagie, d) wiederholte Stürze und schließlich e) eine Demenz. **JL**

■ Luquin MR et al.: Consensus on the definition of advanced Parkinson's disease... Parkinsons Dis 2017; 4047392 [Epub 23. Jan.; doi: 10.1155/2017/4047392]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170701

Frage 3: Welches definitive Merkmal ist in der Konsensus-Definition nicht(!) enthalten?

- ☐ A Hilfe bei Alltagsaktivitäten
☐ B schwere Dysarthrie
☐ C schwere Dysphagie
☐ D wiederholte Stürze
☐ E Demenz

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Atypische Parkinson-Syndrome versus IPS

Diagnostischer Marker Ganzhirnatrophie?

Gerade in den Anfangsstadien kann ein idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) einer progressiven supranukleären Blickparese (PSP) oder einer Multisystematrophie (MSA) stark ähneln. Eine chilenische Arbeitsgruppe versuchte nun, die drei Erkrankungen anhand der Ganzhirnatrophie-Rate zu unterscheiden.

20 Parkinson-, 39 PSP- und 41 MSA-Patienten sowie zehn Gesunde wurden initial und nach durchschnittlich einem Jahr erneut untersucht. Alle Patienten waren älter als 60 Jahre und seit weniger als fünf Jahren erkrankt. Die Menschen mit MSA und mit PSP zeigten in der H&Y-Skala größere Einschränkungen als jene mit IPS. Die kognitiven Beeinträchtigungen (nach der Frontal Assessment Battery, FAB) waren in der PSP-Gruppe weit ausgeprägter.

Zudem zeigten sich bei MSA und PSP, nicht jedoch beim IPS, im Follow up ein Jahr später signifikante Verschlechterungen ($p = 0,05$) verschiedener klinischer Bewertungen wie der Kognition nach FAB und der Motorik (nach UPDRS Teil III).

Die Mediziner analysierten die annualisierte Ganzhirnatrophie-Rate (aWBAR) mittels SIE-NA (Structural Imaging Evaluation with Normalization of Atrophy).

Bei den IPS-Patienten und den gesunden Kontrollen fiel die aWBAR relativ ähnlich aus (0,54% vs. 0,37%) und deutlich geringer als bei den Patienten PSP (1,93%) und MSA (1,65%) ($p < 0,001$). Letztere unterschieden sich voneinander allerdings nicht signifikant.

Mit einem aWBAR-Unterschied von 0,6% als Grenzwert ließen sich IPS- von den PSA- bzw. MSA-Patienten gut differenzieren – mit einer hohen Sensitivität von 91% und einer guten Spezifität von 80%. In der Diskriminierung von IPS vs. MSA lag die Sensitivität bei 85% und die Spezifität bei 80%, in der Unterscheidung von IPS und PSP bei 97% bzw. 75%. **NW**

5 Guevara C et al.: Retrospective diagnosis of parkinsonian syndromes using whole-brain atrophy rates. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 99 [Epub 19. April; doi: 10.3389/fnagi.2017.00099]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170695

Psychiatrische Komplikationen der THS

CAVE: Kognitive Probleme und Depression

Die tiefe Hirnstimulation (THS) – zumeist des Nucl. subthalamicus (STN) oder des Globus pallidus - pars interna (Gpi) – verbessert die motorischen Parkinson-Symptome fortgeschritten erkrankter Patienten oft dramatisch, aber Studien zufolge kommt es nicht selten auch zu Nebenwirkungen. Mit den psychiatrischen Problemen im Anschluss an eine THS befassten sich nun US-Psychiater in einer Literaturübersicht.

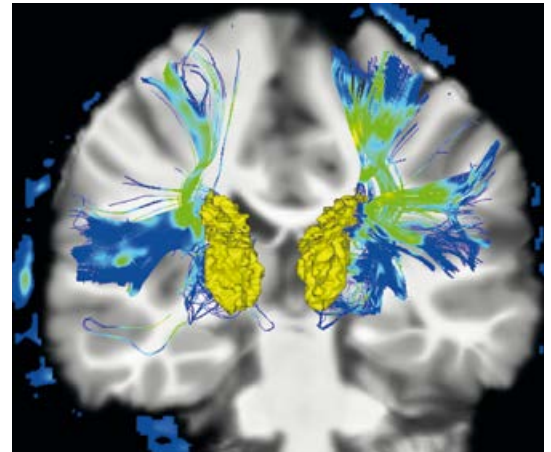
Der STN umfasst dorsolaterale, ventromediale und anteromediale Regionen, die mit den motorischen, assoziativen und limbischen Funktionen in Verbindung stehen. Gerade die THS des ventromedialen STN könnte vermehrt depressive oder manische Symptome hervorrufen.

Die Studienlage ist heterogen. In einem Review von 82 Publikationen an insgesamt 1398 Patienten fand sich nach einer THS vor allem eine beeinträchtigte Kognition (41%). Doch ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten entwickelte auch eine Depression (8%), Hypomanie (4%) oder Angststörung (2%). Darüber hinaus wurden auch Suizidversuche (0,4%) beob-

achtet sowie Persönlichkeitsveränderungen, Hypersexualität, Apathie und aggressives Verhalten (je ca. 0,5%). In einer zweiten Studie an 39 Patienten hatten sich nicht die körperlichen, wohl aber die kognitiv-emotionalen Symptome der Depression verschlechtert.

Unerwünschte Verhaltensänderungen waren in einer prospektiven Vierjahresstudie ($n = 49$) unter einer STN- häufiger als unter einer Gpi-THS (53% vs. 35%). Die Betroffenen hatten eine größere Parkinson-Schwere, vor allem aber mehr psychiatrische Symptome zu Baseline. Und eine Metaanalyse von sechs Studien ($n = 563$) zeigte stärkere Besserungen der Depression unter der Gpi-THS. Andere Studien jedoch ergaben keinen Unterschied zwischen den beiden Verfahren.

Unklar sind auch die Effekte der STN-THS auf vorbestehende Impulskontrollstörungen, die sich in Studien verbesserten, verschlechterten oder gleichblieben. Zunehmenden Ärger auf einer Visuell-Analog-Skala empfanden Parkinson-Patienten in einer open-label Studie (22) nach unilateraler STN-THS ($n = 195$) oder



Gpi-THS ($n = 56$) sowie Patienten mit essenziellem Tremor ($n = 71$) nach einer THS des thalamischen Nucleus ventralis intermedius (VIM) – auch bei abgeschalteter Stimulation, so dass die Läsionierung die Ursache zu sein scheint.

Psychiatrische Vorerkrankungen erhöhen das Risiko psychiatrischer Komplikationen – und relevante Residualsymptome psychischer Krankheiten sind ebenso eine Kontraindikation für die THS wie eine demenzielle Erkrankung. Eine prämorbid Abnahme des IQ um mehr als eine Standardabweichung spricht für einen neurodegenerativen Prozess und eine große Suszeptibilität für eine weitere IQ-Verschlechterung nach der THS. **HL**

5 Davis RA et al.: Disambiguating the psychiatric sequelae of Parkinson's disease, deep brain stimulation, and life events: case report and literature review. *Am J Psychiatry* 2017; 174(1): 11-5

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170716

KOMMENTAR

Für die häufigen Veränderungen von Kognition, Stimmung und Verhalten nach einer THS scheint eine Vielzahl von Faktoren verantwortlich zu sein: Neben Elektroden-Platzierung, Stimulationsparametern, dopaminergener Medikation etc. erhöhen anscheinend vor allem psychiatrische Vorerkrankungen die Risiken.



RLS-Patienten mit Augmentation

Gehäuft irrationale Entscheidungen

Ist die Entscheidungsfindung von (dopaminerg behandelten) RLS-Patienten beeinträchtigt? Hat das Vorliegen einer Augmentation der RLS-Beschwerden darauf einen Einfluss? Die Zusammenhänge untersuchte jetzt eine Innsbrucker Forschergruppe.

Unter 64 mit einer Mono- oder Kombinationstherapie (L-Dopa, Pramipexol, Rotigotin, Ropinirol) behandelten RLS-Patienten wiesen 40 eine Augmentation (AUG) auf, 24 nicht. Unter Symptomen einer Impulskontroll-Störung (ICD) bzw. einer diagnostizierten ICD litten sechs bzw. 13 Patienten der AUG-Gruppe, nur drei Patienten ohne AUG zeigten gewisse ICD-Symptome (keiner mit ICD-Diagnose). Kein Teilnehmer war depressive oder dement.

Neben der signifikant höheren ICD-Prävalenz ($p = 0,006$) hatten die Patienten mit AUG wie erwartet höhere L-Dopa-Äquivalenzdosen ($p = 0,002$), eine größere RLS-Schwere nach der IRLSSG-Skala ($p = 0,001$) und eine längere RLS-Dauer ($p = 0,035$).

Beide Patientengruppen und 21 Gesunde als Kontrollgruppe unterzogen sich dem „Beads Task“, einem simplen Test zur Entscheidungsfindung, in den auch die Impulsivität einfließt.

Alle RLS-Patienten (mit und ohne AUG) trugen im „drawing behavior“ vor einer Entscheidung signifikant weniger Informationen zusammen als die gesunden Kontrollen (11,68 bzw. 11,25 vs. 22,86 „beads“; $p < 0,001$), der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war nicht signifikant ($p = 1,0$).

Darüber hinaus trafen die RLS-Patienten nach dem „Opposite colour choice“ des Beads-Tests auch häufiger irrationale Entscheidungen (die gegen die verfügbare Evidenz sprachen) als die Kontrollen (Score 2,00 bzw. 1,21 vs. 0,33; $p \leq 0,002$). In diesem Punkt kam es bei Patienten mit AUG zu unvorteilhafteren Ergebnissen – sowohl gegenüber ihren Leidensgenossen ohne AUG ($p = 0,037$) als auch gegenüber der Gruppe Gesunder ($p < 0,001$). In beiden Tasks hatten die signifikanten Unterschiede in L-Dopa-Äquivalenzdosis, ICD-Prävalenz sowie RLS-Schwere und -dauer auf das schlechtere Abschneiden der Patienten mit AUG keinen signifikanten Einfluss. JL

KOMMENTAR

Die durchgängig schlechteren und teils signifikant häufigeren schlechteren Leistungen der RLS-Patienten mit Augmentation ähneln, so die Autoren, der Situation bei Patienten mit Substanzmissbrauch, Verhaltenssuchten oder auch Schizophrenie. Dabei war die Mehrzahl der Augmentationen (65%) eher leichtgradig. Es bliebe zu klären, inwieweit die Dopaminagonisten zu dem Phänomen beiträgt und ob dieses auch unter alpha-2-delta-Liganden zu beobachten ist.

Heim B et al.: Haste makes waste: Decision making in patients with restless legs syndrome with and without augmentation. PLoS One 2017; 12(4): e0174793 [Epub 5. April; doi: 10.1371/journal.pone.0174793]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170702

Frage 4: Das schlechtere Abschneiden der RLS-Patienten mit AUG ließ sich zurückführen auf

- ☐ A die höhere L-Dopa-Äquivalenzdosis
- ☐ B die höhere ICD-Prävalenz
- ☐ C die größere RLS-Schwere
- ☐ D die längere RLS-Dauer
- ☐ E keines dieser Merkmale

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Komorbidität

RLS-Prävalenz bei SKS-Patienten

Eine populationsbasierte Studie zeigt für Patienten mit Spannungskopfschmerz (SKS) eine hohe RLS-Prävalenz. Offenbar spielt für diesen Zusammenhang, der mit der Schwere des Kopfschmerzes zunimmt, die Komorbidität an Angst und Depression eine Rolle.

Aus der koreanischen Kopfschmerz-Schlaf-Studie konnten 2695 Teilnehmer (36,3%) ausgewertet werden. Bei 570 (21,2%) wurde ein Spannungskopfschmerz (SKS) diagnostiziert, darunter bei 14 (2,5%) ein chronischer SKS. 113 erfüllten zusätzlich die Kriterien für eine wahrscheinliche Migräne (wM).

Von den 570 SKS-Patienten wiesen deutlich mehr ein RLS auf als bei jenen ohne Kopfschmerzen (6,0% vs. 3,6%, $p = 0,018$). Von den 113 Teilnehmern mit SKS plus wM erfüllten sogar 8,0% die RLS-Kriterien – wenngleich der Unterschied nicht signifikant war. Mit Zunahme der Kopfschmerzhäufigkeit fand sich eine erhöhte, aber nicht signifikante RLS-Prävalenz: 1–10 Tage bzw. > 10 Tage vs. < 1 Tag pro Monat (5,9% bzw. 13,6% vs. 5,5%).

Interessanterweise fand sich eine signifikant höhere RLS-Rate bei den SKS-Patienten mit Angst bzw. Depression im Vergleich zu solchen ohne diese Komorbiditäten (13,0% vs. 5,2%, $p = 0,022$ bzw. 20,8% vs. 5,3%, $p = 0,002$). Umgekehrt betrachtet hatten SKS-Patienten mit RLS eine deutlich höhere Prävalenz von Angst und Depression als jene ohne RLS

(20,6% vs. 8,8%, $p = 0,022$ bzw. 14,7% vs. 3,5%, $p = 0,002$). Sie gaben darüberhinaus auf einer visuellen Analogskala (VAS₀₋₁₀) auch eine signifikant höhere Kopfschmerz-Intensität an als die SKS-Patienten ohne ein RLS (5,1 vs. 4,3, $p = 0,038$).

In den univariaten und multivariaten Analysen erwiesen sich eine Verstärkung der Kopfschmerzen durch Bewegung und eine komorbide Angst als signifikante und unabhängige Prädiktoren für ein RLS. GS

Chung PM et al.: Restless legs syndrome and tension-type headache: a population-based study. J Headache Pain 2017; 18: 47
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170644

Frage 5: Die Prävalenz eines RLS bei SKS-Patienten betrug

- ☐ A 3,6%
- ☐ B 6%
- ☐ C 8%
- ☐ D 13%
- ☐ E 20,8%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Bei SKS-Patienten besteht eine signifikant höhere RLS-Prävalenz. Die doppelt Betroffenen leiden unter stärkeren SKS-Schmerzen sowie vermehrt unter Angst und Depression. Die Beachtung dieser Zusammenhänge könnte zu einer früheren Identifizierung der Gefährdeten beitragen, damit die Belastungen der Patienten verringern und das Patientenmanagement insgesamt verbessern.

Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)

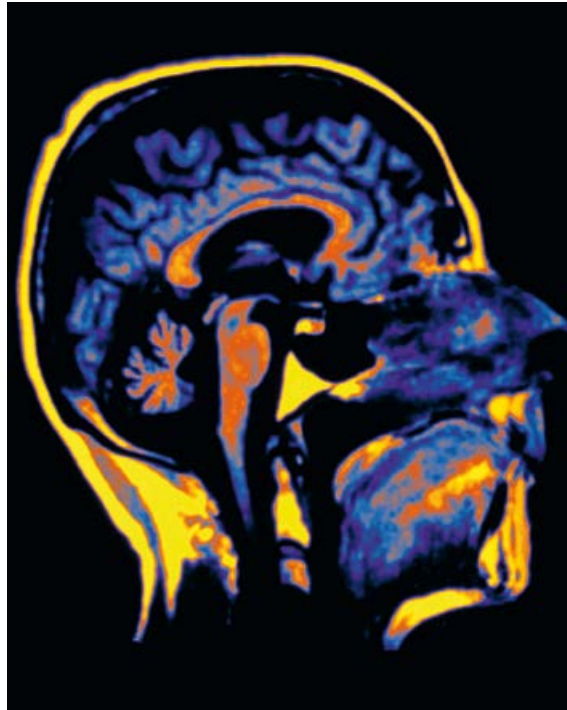
Schon früh kognitive Defizite und Hirnatrophie nachweisbar?

Ein klinisch isoliertes Syndrom (KIS) stellt sich sehr häufig als Erstmanifestation einer schubförmigen MS dar. Nun prüften tschechische Forscher anhand der Voxel-basierten Morphometrie, inwieweit sich auch bei diesen Patienten schon ein spezielles Muster kognitiver Beeinträchtigungen und struktureller Hirnveränderungen finden lässt, und ob es sich von dem bei einer MS unterscheidet.

Die Studienpopulation bestand aus 51 KIS-Patienten mit hohem MS-Risiko (mit Nachweis der räumlichen Dissemination), die mit Interferon-beta behandelt wurden, und 44 alters-, geschlechts- und bildungsgematchten gesunden Kontrollen. Alle unterzogen sich umfassenden neuropsychologischen Tests und wiederholt einer Voxel-basierten Morphometrie (VBM) anhand der MRT-Aufnahmen.

Als Ganzes zeigte die KIS-Gruppe gegenüber den Kontrollen signifikant schlechtere kognitive Leistungen in verschiedenen Domänen: verbales und nonverbales Gedächtnis (nach RAVLT: $p = 0,031$ bzw. BVMT-R: $p = 0,002$), Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis (nach SDMT: $p = 0,006$; bzw. PASAT: $p = 0,008$) sowie exekutive Funktionen (nach TMT B: $p = 0,001$ und COWAT: $p = 0,047$) und visuell-räumliche Funktionen (nach JLO: $p = 0,040$). Die Sprachleistung war jedoch bei den Patienten der KIS-Gruppe nicht betroffen. Je nach verwendeten Kriterien waren 18% bis 37% bzw. 14% bis 26% der KIS-Patienten relevant kognitiv beeinträchtigt.

Bei den KIS-Patienten signifikant gegenüber den Kontrollen reduziert waren die Volumina



des Gesamthirns ($p = 0,006$) sowie der weißen und grauen Substanz ($p = 0,029$ bzw. $p = 0,027$). Dies betraf auch verschiedene kortikale Regionen (insbesondere frontotemporal, aber auch parietal, okzipital und limbisch; je $p \leq 0,019$). Außerdem waren die Volumina des Hippokampus, der Amygdala und besonders des Thalamus in der KIS-Gruppe geringer und die lateralen Ventrikel erweitert (je $p < 0,001$).

Ein signifikanter Zusammenhang fand sich zwischen einem niedrigeren Volumen der weißen Substanz und schlechteren visuell-räumlichen Fähigkeiten nach JLO ($\beta = 0,29$; $p = 0,042$), doch ansonsten korrelierten die strukturellen Hirnveränderungen in der VBM-Auswertung nicht mit den kognitiven Problemen der KIS-Patienten.

JL

S Hyncicová E et al.: Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. J Neurol 2017; 264(3): 482-93

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170717

KOMMENTAR

In dieser Studie zeigte etwa ein Viertel bis ein Drittel der MS-gefährdeten KIS-Patienten ein Befundmuster mit geringeren kognitiven Leistungen und diversen regionalen Hirnatrophien. Diese ähneln prinzipiell dem Muster von MS-Patienten, doch im Unterschied zu diesen war die Variabilität in den neuropsychologischen Leistungen um ein Vielfaches höher und die Hirnveränderungen deutlich geringer.



www.zentrales-adhs-netz.de

Das Netzwerk richtet sich an Experten, Betroffene, Angehörige und Bezugspersonen von Menschen mit ADHS und betreibt ein Infoportal. Aktuell finden Sie hier u. a. Informationen zum Forschungsprojekt der Uniklinik Köln „Smartphone-App gegen Schulversagen“. Hier können Sie auch einen Newsletter für Therapeuten bestellen.



www.psychologie.uni-heidelberg.de/zpp

Das Zentrum für Psychologische Psychotherapie (ZPP) der Uni Heidelberg bietet zahlreiche Weiterbildungsmöglichkeiten. Interessante Initiative: An Eltern richtet sich das Angebot eines Intensivtherapieprogramms (ITP) für Kinder mit ADHS in Form eines Sommertherapiecamp (mit wissenschaftlicher Begleitstudie).



www.adhd-congress.org

Hier gelangen Sie zur Website des 6. World Congress of ADHD Ende April 2017 in Vancouver. Auf der Website haben Sie Zugriff auf das Online-Programm und die Abstracts, u. a. zu den „Best Poster Awards“.

Epileptische Anfälle bei MS

Große Metaanalyse: Welche Risikofaktoren gibt es?

Im Krankheitsverlauf kann es bei MS-Patienten gar nicht so selten auch zu epileptischen Anfällen kommen, doch die Risikofaktoren für diese schwerwiegende Komplikation sind weitgehend unbekannt. Mit dieser Thematik befasste sich nun ein italienisches Teams anhand einer Metaanalyse.

Dazu wurden verschiedene Datenbanken nach Studien durchsucht, die zwischen 1986 und 2014 veröffentlicht worden waren. Insgesamt konnten drei retrospektive Kohorten- und sechs Fall-Kontroll-Studien metaanalytisch ausgewertet werden.

Unter den 2845 MS-Patienten litten 217 (7,6%) zusätzlich unter einer Epilepsie. Die Betroffenen waren zu Beginn der MS signifikant um durchschnittlich 5,42 Jahre jünger ($p < 0,001$). Außerdem wiesen die MS-Patienten mit Epilepsie bei vergleichbarer Krankheitsdauer

zu Beginn der entsprechenden Studien einen tendenziell höheren EDSS-Wert auf als die MS-Kranken ohne Krampfanfälle (durchschnittliche 0,45 Punkte; $p = 0,83$). Keine Rolle spielten dagegen das Alter der Patienten und der klinische Verlaufstyp der MS.

Zwei der neun Studien widmeten sich auch der Frage, ob kortikale Läsionen in der MRT die Entwicklung einer Epilepsie fördern könnten. Diese lagen in der Tat bei MS-Patienten mit epileptischen Anfällen signifikant häufiger vor als bei den restlichen Teilnehmern (Odds

KOMMENTAR

Die hier gefundene Prävalenz epileptischer Anfälle von mehr als 7% ist deutlich höher als die in der Bevölkerung ($< 1\%$) und die in einer jüngeren Untersuchung von MS-Patienten (2,3%–3,1%). Von großer Bedeutung (und biologisch plausibel) sind offenbar Läsionen in Kortexarealen, auch wenn dazu nur Daten aus zwei Studien berücksichtigt wurden. In einer früheren Untersuchungen wiesen ausnahmslos alle MS-Patienten mit Anfällen kortikale Läsionen auf. Hierzu sollten weitere Untersuchungen erfolgen.

Ratio: 7,06; 95%-KI: 2,39–20,8; $p < 0,001$). Dies traf auch auf die kortiko-juxtakortikalen Läsionen der Patienten zu (OR: 1,03; 95%-KI: 1,0–6,5; $p = 0,047$). **GS**

G Gasparini S et al.: Risk factors for unprovoked epileptic seizures. *Neurol Sci* 2017 Epub 04.01.2017; doi: 10.1007/s10072-016-2803-7

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170680

AAN 2017: Teriflunomid in der TOPIC-Studie

Positive Effekte auf die kortikale Atrophie

Eine jetzt auf der 69. Jahrestagung der AAN vorgestellte Auswertung der Phase-III-Studie TOPIC zeigt, dass die einmal tägliche orale Therapie mit Teriflunomid die Atrophie der kortikalen grauen Substanz der Patienten mit einem klinisch isoliertem Syndrom (KIS) positiv beeinflussen kann. Eine kortikale Atrophie scheint u. a. mit der Behinderungsprogression und mit einer Verschlechterung der kognitiven Funktion einherzugehen.

In der TOPIC-Studie wurde als primärer Endpunkt untersucht, ob ein frühzeitiger Therapiebeginn mit 14 mg Teriflunomid ($n = 216$) gegenüber Placebo ($n = 197$) bei Patienten mit einem ersten, MS-verdächtigen Krankheits-

schub einen zweiten klinischen Schub – und damit die Konversion in eine klinisch manifeste MS (CDMS) – verhindern oder verzögern kann. In der Teriflunomid-Gruppe war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CDMS signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,05$; Hazard Ratio: 0,574; $p = 0,0087$)

Die aktuelle Auswertung der Studie TOPIC zeigt, dass die Therapie mit Teriflunomid die Atrophie der kortikalen grauen Substanz (nach den SIENAX-Auswertungen) zu allen Untersuchungszeitpunkten über zwei Jahre gegenüber Placebo konsistent und signifikant verringert. In Monat 6 betrug die relative Risikoreduktion unter Teriflunomid 119,2% ($p = 0,019$) in

Monat 1, 61,4% ($p = 0,036$) in Monat 12, 66,8% ($p = 0,003$) in Monat 18 und 40,2% ($p = 0,042$) in Monat 24.

In weiteren Analysen hatte der jährliche Verlust an der kortikalen grauen Substanz einen signifikanten Einfluss auf die CDMS-Konversion: Für jede CGMV-Abnahme um 1% stieg das Risiko für die Konversion um 14,5% ($p = 0,0004$)

„Eine vermehrte Atrophie der kortikalen grauen Substanz kann sich bereits in frühen Stadien der MS zeigen, was die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen Intervention verdeutlicht“, erläuterte Studienautor Prof. Robert Zivadinov, Buffalo/NY. „Man geht davon aus, dass krankhafte Veränderungen der grauen Substanz zu einer Verschlechterung der MS führen können und eine mögliche künftige Behinderung und Einschränkung der kognitiven Funktion begünstigen können.“ Daher sind die Daten zur Verlangsamung der kortikalen Atrophie-Rate durch Teriflunomid „sehr vielversprechend“. **JL**

POSTERPRÄSENTATION

Zivadinov R et al.: Evaluating the Effect of Teriflunomide on Cortical Gray Matter Atrophy in the Phase 3 TOPIC Study. Poster P6.334, 69th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN), Boston/USA, 28. April 2017. Poster unterstützt von Sanofi Genzyme
Teriflunomid: Aubagio®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170718



Neues zu Glatirameracetat vom AAN 2017 in Boston

„Real World“-Daten: Adhärenz, Kosten und Therapie in der Schwangerschaft

Das seit 20 Jahren eingesetzte Glatirameracetat (GA; Copaxone®/Teva) ist weltweit das meistverordnete MS-Medikament. Beim 69th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) in Boston wurden jetzt neue Studienresultate vorgestellt: So geht der bewährte Immunmodulator in der „Real World“ mit einer höheren Adhärenz einher als orale MS-Medikamente, ist auch in der Schwangerschaft sicher und verursacht vergleichsweise die geringsten Monitoringkosten.

Diese für den Therapiealltag wichtigen Daten wurden in drei Postern präsentiert.

Bessere Adhärenz unter GA40

Die Adhärenz mit der MS-Therapie beeinflusst ganz wesentlich den Nutzen von MS-Medikamenten und das klinische Outcome der Patienten. Die in früheren Studien gegenüber oralen MS-Medikamenten gezeigte bessere Adhärenz und Persistenz unter dreimal wöchentlich 40 mg GA (GA40, Copaxone®) wurde jetzt in einer großen Gruppe von MS-Patienten bestätigt: Nach den Verordnungsdaten eines großen US-Health Care Providers (Feb. 2014 – Juli 2015) erhielten 358 Patienten GA40 und 1170 Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat.¹ Über die ersten sechs Monate war

die Adhärenz in der GA40-Gruppe höher als bei den oral behandelten Patienten: Im Durchschnitt betrug die Medication Possession Ratio (MPR) unadjustiert 0,90 vs. 0,87 ($p = 0,005$) und die Proportion of Days Covered (PDC) 0,80 vs. 0,75 (p

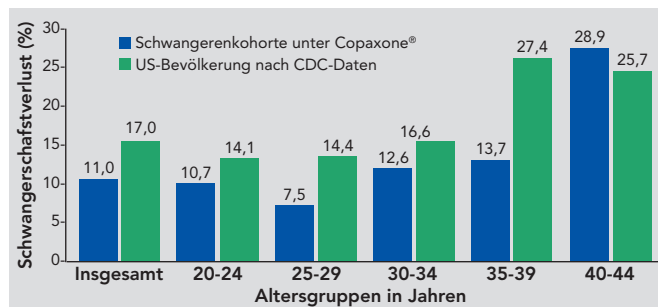


Abb. 1: Schwangerschaftsverlust-Raten (in % der Patienten) nach Altersgruppen unter GA20 im Vergleich mit der US-Bevölkerung³

= 0,004). Auf diverse Variablen adjustiert war die Wahrscheinlichkeit für eine MPR $\geq 0,80$ in der GA40-Gruppe um 60% höher als unter den oralen DMT (Odds Ratio: 1,60; $p < 0,001$). Auch die durchschnittliche (unadjustierte) Therapiepersistenz (i. e. Dauer bis zur ersten Einnahmelücke ≥ 30 Tage) fiel deutlich zugunsten von GA40 aus (149,5 vs 140,4 Tage; $p = 0,008$). Dies könnte, so die Autoren, einen klinisch relevanten Vorteil von GA40 darstellen.

Monitoring-Kosten: GA am günstigen

Bei der wirtschaftlichen Betrachtung von MS-Therapien müssen nicht zuletzt auch die Kosten für das notwendige Monitoring betrachtet werden. Beim AAN wurde nun eine „Real World“-Kostenanalyse anhand der Truven's Commercial Claims and Encounters database (2010–

2014) mit 14 005 Patienten durchgeführt, die eine MS-Therapie begannen.² Die durchschnittlichen Gesamtkosten für die durch die FDA-Zulassung vorgegebenen Laboruntersuchungen und Neurologen-Visiten sowie für MS-assoziierte ambulante Visiten in den ersten drei Monaten waren mit signifikantem Abstand zu allen anderen Medikamenten am höchsten unter Natalizumab (\$ 4567) und am geringsten unter GA (\$ 1643) (je $p < 0,0024$). Die niedrigen Monitoring-Kosten dürften, so die Autoren, das günstige Kosten-Nutzen-Verhältnis von GA noch weiter verbessern.

Sicher in der Schwangerschaft

Da die MS vorwiegend bei Frauen im gebärfähigen Alter auftritt, sind mögliche negative Effekte der immunmodulierenden Medikamente (DMT) in der Schwangerschaft zu beachten, doch die Datenlage dazu ist insgesamt unzureichend. Eine aktuelle Auswertung der globalen Pharmakovigilanz-Datenbank von Teva (1996–2015) befasste sich nun mit der Sicherheit von GA bei 2061 prospektiv erfassten Schwangerschaften.³

Ein Schwangerschaftsverlust (fötaler Tod, Spontanabort, Totgeburt) trat in 227 Fällen (11%) auf, nicht häufiger als im bevölkerungsbasierten Register der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (17%) – dies betraf nahezu alle Altersgruppen (Abb. 1). 46 Lebendgeborene (2,4%) wiesen Missbildungen auf, nach dem Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACD) ebenfalls vergleichbar viele wie in der US-Bevölkerung (3%). Bestätigt wurde die Sicherheit von GA auch durch europäische Schwangerschaftsregister. Dies hat aktuell zu einer Änderung der Fachinformation für beide GA-Formulierungen geführt (s. Textkasten links).

Quellen: Poster-Präsentationen beim 69th Annual Meeting der AAN in Boston/USA; 1) P366 Trenz H et al., Comparison of adherence and persistence to glatiramer acetate 40 mg/ml three-times weekly subcutaneous injections versus oral therapies in multiple sclerosis. 28.04.2017; 2) P401 Lage M, Wu Y: Monitoring costs associated with initiation of disease-modifying therapy among patients with multiple sclerosis. 25.04.2017; 3) P365 Baruch P et al., Pregnancy outcomes in patients with MS exposed to branded glatiramer acetate. 23.04.2017. Mit freundlicher Unterstützung von Teva Deutschland

Fachinfo-Änderung Copaxone®

Während bislang alle zugelassenen MS-Medikamente bei Schwangeren kontraindiziert waren, wird eine eintretende Schwangerschaft seit Dez. 2016 für 1 x täglich 20 mg GA (Copaxone®) laut EMA nicht mehr als Kontraindikation betrachtet. Im März 2017 hat die EMA dieser Änderung der Fachinformation auch für 40 mg 3 x wöchentlich GA (Copaxone®) zugestimmt. GA40 ist ebenso wirksam und sicher wie GA20, die injektionsbedingten Nebenwirkungen sind aber um etwa die Hälfte reduziert.

Von DESITIN gesponsort: Wissenschaftspreis der GNP 2017

Neuropädiatrie-Preis für die Erforschung des mTOR1-Signalwegs bei der Tuberösen Sklerose

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP) verleiht jedes Jahr den von der DESITIN Arzneimittel GmbH in Hamburg gesponserten Wissenschaftspreis. In diesem Jahr wurde Dr. Darius Ebrahimi-Fakhari für die Arbeit „Impaired Mitochondrial Dynamics And Mitophagy In Neuronal Models Of Tuberous Sclerosis Complex“* ausgezeichnet. Die Preisübergabe erfolgte auf der 43. Jahrestagung der GNP in Bad Nauheim am 28.4.2017.

Das Unternehmen DESITIN hat den Wissenschaftspreis ausgelobt, um die Forschung im Bereich Neuropädiatrie und Kinderepilepsie zu fördern. Gewürdigt werden wissenschaftliche Arbeiten, die einen Beitrag zur Früherkennung und Therapie von neurologischen Erkrankungen bei Kindern leisten können. Dies betrifft insbesondere auch Krankheiten, die selten sind und daher nicht unbedingt im Fokus der Wissenschaft stehen. Die Preisverleihung stellt seit langem einen festen Programmpunkt bei der GNP-Jahrestagung dar und wurde in diesem Rahmen jetzt bereits zum 17. Mal verliehen.



Übergabe von Urkunde und GNP-Preis in Bad Nauheim. v. li.: Sonja Walther, Dr. Ulrich Hornung (beide Desitin), Dr. Darius Ebrahimi-Fakhari, Tagungspräsident Prof. Dr. Bernd A. Neubauer und die Präsidentin der GNP, Prof. Dr. Ulrike Schara

Der mit 5000 Euro dotierte Wissenschaftspreis ging an Dr. Darius Ebrahimi-Fakhari für seine Arbeit zum Einfluss des mTOR-Signalwegs auf den mitochondrialen Stoffwechsel und den Umsatz von defekten Mitochondrien in Neuronen bei der Tuberösen Sklerose (TS). Entstanden ist sie in einer Zusammenarbeit zwischen dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg und dem Department of Neurology des Boston Children's Hospital sowie der Harvard Medical School.

Die Tuberöse Sklerose

Die TS (bzw. der Tuberous Sclerosis Complex, TSC) ist eine mit einer Prävalenz von etwa 1 : 8000 Neugeborenen seltene autosomal-do-

minante Erbkrankheit. Sie gehört zur Gruppe der Phakomatosen und ist charakterisiert durch zerebrale Fehlbildungen und Tumoren, Veränderungen der Haut und die Entstehung von (zumeist benignen) Tumoren in anderen Organsystemen. Klinisch imponieren epileptische Anfälle bei etwa 80% der betroffenen Kinder.

Oft therapierefraktäre epileptische Anfälle

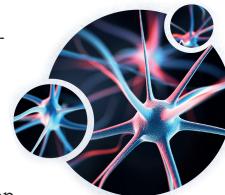
Gerade die TS-assoziierten epileptischen Anfälle stellen die behandelnden Ärzte vor große

Herausforderungen: Etwa 60% dieser Patienten sprechen auf die Therapie mit Antiepileptika nicht (ausreichend) an. Besteht die Anfallsaktivität in dem sich entwickelnden Gehirn fort, kommt es zu kognitiven Beeinträchtigungen, die die gesamte Lebensperspektive der Betroffenen und ihrer Eltern/Angehörigen massiv verschlechtern können.

Genetische Ursachen

Die genetische Ursache der TS ist schon seit mehr als 20 Jahren bekannt. Autosomal-dominante Mutationen in den Genen TSC1 und TSC2 wurden bereits 1997 und 1993 beschrieben. Die krankheitsverursachenden Mutationen, die bei etwa 85% der TS-Patienten vorliegen, finden sich auf zwei Genen (TSC1 auf Chromosom 9 Genlocus q34; TSC2 auf Chromosom 16 Genlocus p13.3). Die beiden von den TSC1- und TSC2-Genen kodierten Proteine gehören zu einem TSC-Proteinkomplex, der ein kritischer negativer Regulator des mTOR-Komplexes 1 ist, der wiederum essenziell für die Regelung von Zellwachstum und -größe ist. Im Ergebnis wirkt der (intakte) TSC-Proteinkom-

plex Wachstums- und Mitose-hemmend und somit indirekt tumorsuppressiv. Bei gestörter TSC-Funktion kommt es zu den beschriebenen Symptomen. Die komplexen neurologischen Manifestationen und Prozesse sind im Detail bislang nicht gut verstanden – hier setzt Dr. Ebrahimi-Fakhari mit seiner Forschungsarbeit an.



Therapeutische Implikationen

Bei TS-Patienten liegen offenbar massive Störungen der mitochondrialen Funktion und des Mitochondrienumsatzes in den Zellen vor. Der Forscher konnte die komplexen Zusammenhänge zwischen dem TSC-mTORC1-Signalweg und den Phänomenen Autophagie und Mitophagie erhellen. Daraus resultiert nicht zuletzt, dass die mitochondriale Homöostase bei diesem schweren Krankheitsbild und anderen mit mTOR assoziierten Krankheiten als neuer Therapieansatz definiert werden konnte. Näheres zu den Details im Interview (re.).

Fazit: Wichtiger Forschungsansatz gefördert

Wie Dr. Ulrich Hornung, Direktor Ressort Markt & Politik bei Desitin, in seiner Laudatio ausführte, konnte Dr. Ebrahimi-Fakhari mit seiner Arbeit über den Einfluss des mTOR-Signalwegs auf den mitochondrialen Stoffwechsel und den Umsatz von defekten Mitochondrien in Neuronen neue Erkenntnisse für die Therapie der Tuberösen Sklerose und zahlreicher weiteren neurodegenerativen Erkrankungen gewinnen. Desitin ist stolz, mit Dr. Ebrahimi-Fakhari auch in diesem Jahr einen jungen Forscher auszuzeichnen, der sich mit hohem persönlichem Einsatz der Grundlagenforschung widmet. „Ich freue mich sehr“, so Dr. Hornung in Bad Nauheim, „für diese Arbeit den Desitin Forscherpreis 2017 überreichen zu dürfen.“

*Publikation

Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Wahlster L, DiNardo A, Turner D, Lewis TL Jr, Conrad C, Rothberg JM, Lipton JO, Köller S, Hoffmann GF, Han MJ, Polleux F, Sahin M: Impaired Mitochondrial Dynamics And Mitophagy In Neuronal Models Of Tuberous Sclerosis Complex. Cell Rep 2016; 17(8): 2162 [Epub: 15. Nov 2016; doi: 10.1016/j.celrep.2016.10.051]. Die Publikation ist online im Volltext zugänglich unter [www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(16\)31293-1.pdf](http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(16)31293-1.pdf)

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß
Redaktion: GFI. Ges. für med. Information mbH, München
Quelle: Verleihung des Wissenschaftspreises 2017 im Rahmen der 43. Jahrestagung der GNP, Bad Nauheim, 28. April 2017
Druck: Vogel Druck, Hockberg
© 2017 GFI
Mit freundlicher Unterstützung der Desitin Arzneimittel GmbH

Interview mit dem Preisträger Dr. Darius Ebrahimi-Fakhari, Boston

Unsere Forschung geht weit über die TS hinaus

Herr Dr. Ebrahimi-Fakhari, herzlichen Glückwunsch zur Auszeichnung mit dem DESITIN-Wissenschaftspreis. Wie kamen Sie darauf, sich der Tuberösen Sklerose (TS) zuzuwenden?

Ebrahimi-Fakhari: Die Auszeichnung ist eine große Ehre und eine Wertschätzung unserer Arbeit im Bereich seltener Erkrankungen. Wir sind der DESITIN-Arzneimittel GmbH, dem Vorstand der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Kongressleitung dankbar für die Möglichkeit, unsere Arbeit zu präsentieren. Persönlich möchte ich meinen Mentoren, Prof. Georg F. Hoffmann, Heidelberg, und Prof. Mustafa Sahin, Boston, für ihre Unterstützung danken und natürlich den zahlreichen Kollegen, die den Erfolg dieser Studie erst möglich gemacht haben, insbesondere cand. med. Afshin Saffari und Dr. Lara Wahlster. Wir haben uns auf die TS konzentriert, da diese ein Paradigma für Erkrankungen darstellt, die mit dem mTOR-Signalweg assoziiert sind.

Können Sie Ihren Forschungsansatz kurz erläutern?

Ebrahimi-Fakhari: Der TSC-Komplex stellt den wichtigsten negativen Regulator des mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1)-Signalkomplexes dar. Der Komplex ist ein zentraler Knotenpunkt für Signalwege, die den metabolischen Status der Zelle erfassen und kontrolliert gleichzeitig wichtige anabole Prozesse wie die Synthese von Ribosomen und Proteinen sowie die Generation von ATP, Lipiden und Nucleotiden. Bei der TS ist der mTORC1-Komplex enthemmt, ständig aktiv und führt zu den bekannten Symptomen. Dabei wird auch die sog. Autophagie blockiert, ein ubiquitärer intrazellulärer Prozess, der den Abbau von Makromolekülen, Lipidpartikeln und Organellen wie Mitochondrien reguliert.

Wie lassen sich Ihre wichtigsten Ergebnisse zusammenfassen?

Ebrahimi-Fakhari: Zunächst fanden wir heraus, dass die mitochondriale Masse in Tsc2-defizienten Neuronen um etwa das 2,5-Fache erhöht ist. Da wir keine Steigerung in der Aktivität von Genen messen konnten, die mit mitochondrialer Biogenese assoziiert sind,

muss ein Defekt im Umsatz vorhandener Mitochondrien vorliegen. Zu unserem Erstaunen fanden wir aber, dass Mitochondrien in Axonen Tsc2-defizienter Neuronen paradoxerweise nicht vermehrt sondern depletiert waren, insbesondere an präsynaptischen Terminalen. Weitere Experimente ergaben Defizite in der Atmungskettenfunktion, und dass defekte Mitochondrien in Dendriten und Axonen durch einen gesteigerten retrograden Transport in den Zellkörper „abgeschoben“ werden. Es resultiert eine Verarmung funktionsfähiger Mitochondrien an der Synapse. Diese kann zu fehlerhaften synaptischen Verbindungen und einer gestörten Neurotransmission führen. Ein weiteres Set von Experimenten zeigte, dass dafür eine pathologisch verringerte lokale axonale Autophagie von Mitochondrien („Mitophagie“) verantwortlich ist. Dann sahen wir, dass eine Korrektur des mTORC1-Signalweges bzw. eine Steigerung der Autophagie die Defekte im mitochondrialen Metabolismus korrigieren kann: Bei Tsc2-defizienten Neuronen und in transgenen Mausmodellen durch die Gabe des mTOR-Inhibitors Rapamycin und des Antiepileptikums Carbamazepin. Beide Ansätze, sowohl die mTOR-abhängige als auch die mTOR-unabhängige Autophagie-Steigerung korrigierten den Umsatz defekter Mitochondrien und führten darüber hinaus zu einer Neupopulation von Axonen und Synapsen mit funktionsfähigen Mitochondrien. Wir glauben, in der Autophagie ein neues, von mTORC1 unabhängiges, viel versprechendes Therapie-Target entdeckt zu haben, das es nun in Mausmodellen weiter zu explorieren gilt.

und den Mitochondriopathien zuordnen lassen. Im Einzelnen sind dies die Gruppe der PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrome, das Megalencephaly-capillary malformation (MCAP)-Syndrom und das Megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus (MPPH)-Syndrom sowie das ultra-seltene Smith-Kingsmore-Syndrom oder das Pretzel-Syndrom. Daneben spielt die mTOR-Überaktivierung wohl auch bei angeborenen Hirnfehlbildungen wie den fokalen kortikalen Dysplasien oder der Hemimegalenzephalie eine Rolle. Endstrecke ist stets ein gestörter mitochondrialer Metabolismus. Darüber hinaus sind die monogenetischen Autophagie-Erkrankungen eine evolvierende Krankheitsgruppe, die auf Mutationen in essenziellen Autophagie-Genen zurückgehen. Diese zeigen sowohl eine gestörte Hirnbildung, z.B. eine Agenesie des



Dr. Darius Ebrahimi-Fakhari, Boston/Massachusetts

Corpus callosum beim Vici-Syndrom, als auch einen neurodegenerativen Phänotyp, wie z.B. im sog. BPAN-Syndrom mit zerebraler Eisenakkumulation. Wir arbeiten aktiv an der Charakterisierung dieses und der Identifizierung weiterer Krankheitsbilder. Unsere Erkenntnisse aus der TS legen nahe, dass die Stimulation der Autophagie durch mTOR vielleicht den Defekt in der Autophagie umgehen könnte. Diese Arbeiten stehen noch ganz am Anfang, könnten aber schnell klinisch relevant werden. Zu guter Letzt sind Defekte in der Autophagie und in Mitochondrien in vielen neurodegenerativen Erkrankungen von Kindern und – weitaus häufiger – von Erwachsenen beschrieben worden, so vor allem beim Morbus Parkinson und bei der Alzheimer-Demenz.

Welche beruflichen Pläne haben Sie jetzt?

Derzeit befinde ich mich in der Weiterbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie am Boston Children's Hospital. Mein erklärtes Ziel ist es, die genetischen und molekularen Grundlagen der neurometabolischen und neurogenetischen Erkrankungen aufzuklären, um neue Therapieansätze zu entwickeln.

Kontakt: Dr. med. Darius Ebrahimi-Fakhari, Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, 300 Longwood Ave., Pavilion 129 – House Staff Lounge, Boston, MA 02115, USA, Tel: +1 857-277-2519, Email: darius.ebrahimi-fakhari@childrens.harvard.edu

Frontale Lobektomie bei Pharmakoresistenz



Wie ist das neuropsychologische und motorische Outcome?

Bei Patienten mit mehrfacher Therapieresistenz werden auch frontale Lobektomien durchgeführt. Nach diversen Berichten über negative Folgen untersuchten Epileptologen aus Cleveland/USA anhand einer größeren retrospektiven Kohortenstudie, welche neuropsychologischen und motorischen Folgen zu erwarten sind.

Zwischen 1989 und 2014 unterzogen sich 90 Epilepsie-Patienten (51% Männer, Alter 16–59 Jahre, Erkrankungsalter 13,4 Jahre, mediane Epilepsiedauer 16 Jahre) einer frontalen Lobektomie. Bei 42 betraf die Resektion die sprachdominante und bei 48 die andere Hemisphäre. Postoperativ wurden Region, Ausmaß und Volumen der Resektion in der Bildgebung dokumentiert.

Outcome-Parameter der Studie waren prä-post-Veränderungen der motorischen Funktionen und der Leistungen in einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie. Die 16 Parameter umfassten u. a. die kognitiven Leistungen, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Sprache, exekutive Funktionen sowie verbales und visuelles Gedächtnis.

Postoperativ waren 70% der Patienten frei von beeinträchtigenden Anfällen (Engel Klasse I). Mit 48% zeigte knapp die Hälfte der Lobektomierten postoperativ keinerlei relevanten kognitiven Beeinträchtigungen. Bei weiteren 42% stellten sich Verschlechterungen in ein oder zwei bzw. bei 10% in drei der 16 kognitiven Domänen ein. Dies betraf gewöhnlich (nonverbale) Intelligenz (Performance IQ) und die kontralaterale manuelle Feinmotorik. Ansonsten hatten Hirnseite und -lokalisation des Eingriffs auf die kognitiven Verschlechterungen keinen maßgeblichen Einfluss.

Mit einigen postoperativen kognitiven Einbußen assoziierte Faktoren waren u. a. ein höheres präoperatives Testleistungsniveau, höheres Lebensalter beim Eingriff, Abwesenheit kortikaler Malformationen im MRT und schlechtere Anfallskontrolle. Allerdings wiesen diese Variablen in der Identifizierung von Risiko-Patienten eine äußerst geringe Sensitivität auf. **JL**

■ Busch RM et al.: Neuropsychological outcome following frontal lobectomy for pharmacoresistant epilepsy in adults. *Neurology* 2017; 88(7): 692-700

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170703

Frage 6: Ohne relevante kognitive Beeinträchtigungen waren postoperativ

- ☐ A 10%
☐ B 31%
☐ C 42%
☐ D 48%
☐ E 70%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Die überwiegende Mehrheit der pharmakoresistenten Epilepsie-Patienten zeigt nach einer frontalen Lobektomie ein erstaunlich gutes kognitives (und motorisches) Outcome. Verschlechterungen in drei kognitiven Domänen erfuhr nur jeder zehnte Patient, praktisch anfallsfrei wurden sieben von zehn Lobektomierten

Erwachsene mit refraktärem Status epilepticus



Tod und Behinderung nach einem Jahr?

Ein refraktärer bzw. superrefraktärer Status epilepticus (rSE bzw. srSE) geht erfahrungsgemäß mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. In einer retrospektiven populationsbasierten Studie prüften finnische Mediziner an erwachsenen, auf einer Intensiv-Station behandelten Patienten, wie das Outcome über ein Jahr ist.

Über drei Jahre wurden auf der Intensivstation des Kuopio University Hospital (KUH) 75 rSE-Patienten im Alter über 16 Jahre (jährliche Inzidenz 3,0/100 000) mit i.v.-Anästhetika behandelt. Sie erhielten leitliniengerecht als Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie zumeist Diazepam (69%), Fosphenytoin (84%) und Propofol als 12-h-Infusion (80%). Der SE von 16 Patienten (21%) wurde als srSE klassifiziert (jährliche Inzidenz 0,6/100 000).

Keiner der Patienten verstarb auf der Intensivstation. Die Krankenhausmortalität über 14 Tage betrug 7% (n = 5) und die Einjahressterblichkeit 23% (n = 17). Die Subgruppe der 16 srSE-Patienten schnitt dabei mit 6% (n = 1) bzw. 19% (n = 3) nicht einmal schlechter ab.

Zusätzlich wurde ein Jahr nach dem Aufenthalt das neurologische Outcome nach dem Score der modifizierten Rankin Scale (mRS) beurteilt. Mit 36 der 75 Patienten hatte in der rSE-Gruppe fast die Hälfte (48%) nach einem Jahr ein gutes Outcome (mRS 0–3: Wiederherstellung auf das vorherige Niveau), und 39 Patienten (52%) hatten ein schlechtes Outcome (mRS 4–6: größere funktionelle Beeinträchtigungen oder Tod). Unter Letzteren wiesen 29%

neurologische Defizite auf, und 23% waren verstorben.

In der srSE-Gruppe hatten elf Patienten (69%) einen mRS-Score von 0–3 und fünf (31%) einen mRS-Score von 4–5. Unter den fünf Patienten hatten zwei Patienten (13%) neurologische Defizite, und drei (19%) waren verstorben.

Als einzige mit einem schlechtem Outcome nach einem Jahr signifikant assoziierte Variable fand sich ein höheres Alter ($p = 0,03$). **JL**

■ Kantanen AM et al.: Long-term outcome of refractory status epilepticus in adults: A retrospective population-based study. *Epilepsy Res* 2017;133: 13-21

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170704

Frage 7: Wie viele der rSE- bzw. srSE-Patienten hatten im Einjahres-Follow-up einen guten mRS-Score (0–3)?

- ☐ A 6% bzw. 9%
☐ B 13% bzw. 19%
☐ C 23% bzw. 48%
☐ D 48% bzw. 69%
☐ E 69% bzw. 48%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Neu nach Zulassungserweiterung

Eslicarbazepinacetat als Monotherapie bei fokalen Anfällen Erwachsener

Der Natriumkanalblocker Eslicarbazepinacetat (ESL, Zebinix®) gehört zu einer neueren Generation von Antikonvulsiva. Es ist seit 2009 zur Zusatztherapie fokaler Anfälle bei Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung zugelassen und seit 2016 in dieser Indikation auch bei Kindern über 6 Jahren. Nun wurde am 28. April 2017 die Zulassung von ESL auf die Monotherapie fokaler Anfälle bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie erweitert.¹

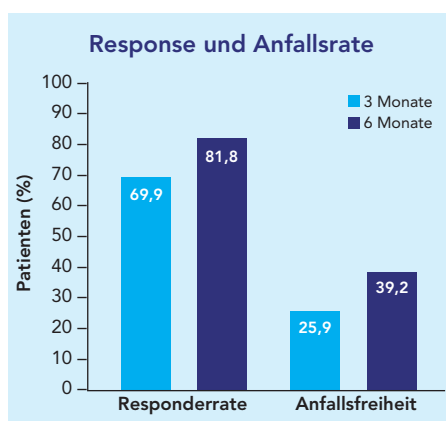
„ESL und Carbamazepin unterscheiden sich in ihrer Wirkweise an spannungsabhängigen Natriumkanälen, wie experimentelle Untersuchungen zeigten“, erklärte Prof. Patricio Soares-da-Silva, Porto, auf einem Pressegespräch in Berlin. „Während CBZ wie andere klassische Antikonvulsiva die schnelle Inaktivierung der Na-Kanäle unterstützt, verstärkt ESL deren langsame Inaktivierung.“²

Erfolgreich als Zusatztherapie

In der Auswertung dreier zulassungsrelevanter Doppelblindstudien (n = 1049) waren Dosen von 800 und 1200 mg/d ESL Placebo signifikant überlegen, die Responderraten betrugen 36% für 800 mg ESL und 44% für 1200 mg ESL.³ Eine open-label-Verlängerung zeigte über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr für die Dosis von 800 mg ESL Responderraten zwischen 48,1% und 53,2% sowie eine Retentionsrate von 76,6%.⁴

Nicht-interventionelle Beobachtungsstudie EPOS

„Die Erfahrungen aus der therapeutischen Praxis decken sich mit den Ergebnissen der klinischen Studien zu ESL“, berichtete Dr. Florian Weissinger, Berlin. In der Beobachtungsstudie EPOS (n = 219) wurde ESL als Zusatztherapie in der Praxis untersucht. Hier betrug die Retentionsrate unter ESL über sechs Monate 82,2%.⁵ Die Responderrate lag bei 81,8%, bei 39,2% der Patienten konnte Anfallsfreiheit erreicht werden, unter Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen sogar



ESL: Responderraten und die Zahl anfallsfreier Patienten nach drei und sechs Monaten in der EPOS-Studie⁵

bei 78,6%.⁶ Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 3,7% der Patienten auf, am häufigsten waren Grand-Mal-Anfälle. In der EPOS-Studie ergab sich nach dem Score des QOLIE-10 (Quality of life in epilepsy inventory-10) unter ESL eine verbesserte Lebensqualität. Dies deckt sich mit dem klinischen Gesamteindruck (CGI-I), der sich ebenfalls verbesserte.

Studiendaten zur ESL-Monotherapie

In der post-hoc-Analyse zweier randomisierter Doppelblindstudien (093-045 u. -046) über 18 Wochen bei Erwachsenen mit nicht ausreichend kontrollierten fokalen Anfällen zeigte sich die Umstellung auf eine Monotherapie mit einmal tägl. 1600 (n = 242) oder 1200 mg (n = 123) ESL als wirksam.⁷ Die Anfallsfrequenz sank um 43,2% für die Tagesdosis von 1600 mg ESL bzw. 35,7% für 1200 mg.

Die Abbruchraten fielen geringer aus als der vordefinierte Grenzwert von 65,3%.

Studie zeigt Nichtunterlegenheit von ESL als Monotherapie

Die Monotherapie-Zulassungserweiterung für ESL basiert auf einer aktiv kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie (NCT01162460) bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter fokaler Epilepsie.⁸ Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Anfallsfreiheit. Über den Beobachtungszeitraum von 26 Wochen wurden Dosen von einmal täglich 800, 1200 bzw. 1600 mg ESL mit Dosen von zweimal täglich retardiertem Carbamazepin (CBZ-CR; 200, 400 bzw. 600 mg) verglichen. Unter der ESL-Therapie konnten 71,1% der Patienten Anfallsfreiheit erreichen gegenüber 75,6% der Patienten unter CBZ-CR. Damit wurde für ESL das Kriterium der Nichtunterlegenheit erfüllt.

Auch nach Erweiterung des Beobachtungszeitraumes auf ein Jahr blieben die Patienten mehrheitlich anfallsfrei: 64,7% der Patienten in der ESL-Gruppe versus 70,3% in der CBZ-CR-Gruppe. Verglichen mit den Daten zur Therapiesicherheit aus den Studien zu ESL als Zusatztherapie konnten keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale festgestellt werden.⁹

Fazit: Eine neue wertvolle Monotherapie-Option

Mit der EU-Zulassungserweiterung von ESL auf die Monotherapie Erwachsener mit fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) erweitern sich nun die Therapiemöglichkeiten um eine wertvolle Option, die auch die Lebensqualität der Patienten verbessern kann. Außerdem können Patienten profitieren, die unter ihrer bisherigen Therapie weiter unter regelmäßigen Anfällen leiden.

Quelle: „Zebinix® für die individualisierte Therapie erwachsener Epilepsiepatienten“, Fachpressekonferenz beim 10. Valentinsymposium®. 17. Feb. 2017, Berlin

1) Fachinformation Zebinix®; Stand: April 2017; 2) Soares-da-Silva P et al., Pharmacol Res Perspect 2015; 3: e00124; 3) Gil-Nagel A et al., Epilepsia 2013; 54(1): 98-107; 4) Halász P et al., Epilepsia 2010; 51(10): 1963-9; 5) Holtkamp F et al., Acta Neurol Scand 2016; 134: 76-82; 6) Holtkamp F et al., IEC 2015, Istanbul; 7) Sperling MR et al., Neurology 2016; 86: 1095-102; 8) Trinka E et al., EAN 2016; Abstract #P31067; 9) Kowacs P et al., EAN 2016; Abstract #P32045

Mit freundlicher Unterstützung der Eisai GmbH

69th Annual Meeting der AAN, 22.–28. April 2017, Boston/USA

Neue Entwicklungen und Therapien

Das 69th Annual Meeting der American Academy of Neurology (AAN) lockte Ende April 2017 13 000 Fachbesucher nach Boston. Neben zahlreichen Veranstaltungen und Postern zur Multiplen Sklerose wurden viele neue Entwicklungen bei Kopfschmerz, Demenz, Epilepsie, Parkinson-Syndrom und anderen, selteneren Krankheiten vorgestellt.

Hier einige auf diversen Plenary- und anderen AAN-Sessions präsentierte Highlights.

CGRP-Antikörper zur Migräneprophylaxe

Auf der Emerging Science Platform Session und der Clinical Trials Plenary Session wurden zwei Phase-III-Studien zu Erenumab (AMG 334) als Prophylaktikum bei Patienten mit episodischer Migräne präsentiert. Der gegen das Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) gerichtete Antikörper wird einmal monatlich subkutan injiziert. Über 24 Wochen wurde die Zahl der Migränetage in der Studie ARISE ($n = 577$) unter 70 mg Erenumab um 2,9 Tage verringert und in STRIVE ($n = 955$) unter 70 mg bzw. 140 mg Erenumab um 3,7 bzw. 3,2 Tage (Placebo jeweils -1,8 Tage). Auch die Responderraten von 40% (70 mg) vs. 30% bzw. 50% (140 mg) und 43,3% (70 mg) vs. 26,6% unter Placebo und andere sekundäre Endpunkte fielen signifikant zugunsten von Erenumab aus. Die Verträglichkeit entsprach weitgehend der von Placebo, häufigste Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Schmerzen am Injektionsort. CGRP ist eines der stärksten gefäßerweiternden endogenen Substanzen. Wie die beiden Referenten *David Dodick*, Scottsdale, und *Peter Goadsby*, San Francisco/London, sowie auf der AAN-Presskonferenz *Natalia Rost*, Boston, betonte, handelt es sich bei der Therapie um eine echte Innovation, doch müssten mögliche (kardio)vaskuläre Langzeitfolgen sorgfältig beobachtet werden.

Fatigue und Beinprobleme begünstigen die Konversion zur SPMS

155 Patienten mit einer RRMS-Dauer > 15 Jahre wurden über fünf Jahre beobachtet, so *Caila B. Vaughn*, Buffalo/NY. In diesem Zeitraum waren 30,3% der Teilnehmer zu einer

SPMS konvertiert. Neben höherem Alter und initial höheren EDSS-Werten (3,5 vs. 2,6; $p < 0,001$) erwiesen sich als Risikofaktoren dafür anfänglich stärkere Beinbeschwerden (53,2% vs. 21,5%, Odds Ratio: 3,4; $p = 0,003$) und Fatigue-Symptome (91,5% vs. 68,2%; OR: 4,2; $p = 0,014$), die zudem eng miteinander korreliert waren ($p = 0,001$). Dies sollte bei therapeutischen Entscheidungen berücksichtigt werden.



NfL: Biomarker für das MS-Langzeit-Outcome?

Bei neurodegenerativen Erkrankungen gilt das neuronale zytoskeletale Protein Neurofilament light chain (NfL) als Marker der neuronalen Schädigung. *Jens Kuhle*, Basel, stellte auf der Scientific Platform Session S50 Studiendaten von 170 langjährig nachbeobachteten MS-Patienten vor. Danach korrelierten die NfL-Liquorwerte zu Baseline und nach zwei Jahren signifikant mit Zahl und Volumen von Gd⁺-Läsionen und dem T2-Volumen sowie mit einer stärkeren Hirnatrophie ($p < 0,01$). Auch die NfL-Serumkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten zeigten diverse enge Korrelationen, z. B. mit der Hirnatrophie. Die Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio) für einen EDSS-Wert $\geq 6,0$ nach acht Jahren war bei NfL-Serumwerten der obersten Tertile (in Jahr 3) verzehnfacht. Da hohe NfL-Serumwerte (in Jahr 3/4) auch ein unabhängiger Prädiktor für einen EDSS $\geq 6,0$ über 15 Jahre waren, könnten sich die NfL-Werte offenbar zur Risiko-/Schweregrad-Stratifizierung eignen.

Mit EBV-spezifischen T-Zellen gegen progressive MS-Formen

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) zeigt etliche Zusammenhänge mit der MS-Erkrankung. U. a. sollen sich EBV-infizierte autoreaktive B-Zellen im ZNS anreichern. Auf der AAN-Presskonferenz wurde eine Interimsanalyse einer ersten, prospektiven Phase-I-Studie zur autologen Transplantation von EBV-spezifischen T-Zellen bei SPMS- und PPMS-Patienten (EDSS 5,0–8,0) hervorgehoben. Die T-Zellen werden ex-vivo stimuliert und entwickeln so eine erhöhte Reaktivität gegenüber EBV nukleärem Antigen-1 sowie latentem Membranprotein 1 und 2 (LMP1, -2). Ihre zweiwöchentliche Infusion in vier Dosisstufen führte bei drei der bislang sechs auswertbaren Patienten zwei bis acht Wochen nach der ersten Gabe zu teils dramatischen, zuvor nicht gesehenen Besserungen. Beispielsweise erfuhr ein SPMS-Patient eine Normalisierung des Muskeltonus der Beine und des Plantarreflexes, seine Gehdistanz (mit Gehhilfe) nahm von 100 auf 1200 m zu. Bei ihm und bei den übrigen zwei Patienten besserten sich u. a. auch Fatigue, Feinmotorik der Hände und Sensibilität der unteren Extremität. Teils wurden auch Gleichgewicht, Harndrang, Farbsehen und Sehschärfe positiv beeinflusst. Über den überblickten 26-Wochen-Zeitraum wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen dokumentiert. Die Ergebnisse sprechen dafür, größere Studien zur EBV-spezifischen T-Zell-Therapie bei SPMS- und PPMS-Patienten durchzuführen.

MS-Behinderung nimmt nach akuten Erkrankungen massiv zu

Ruth Ann Marrie, Manitoba, stellte eine retrospektive Studie an 2104 MS-Patienten (medianer EDSS-Wert: 2,5) vor, bei denen stationäre Akutbehandlungen die Behinderungszunahme stark beschleunigten: Betrug die Progression im Gesamtkollektiv 0,9 EDSS-Punkte pro Dekade, kam es nach einer Klinikbehandlung ($n = 491$) zu einem Anstieg um durchschnittlich 0,23 EDSS-Punkte, also eine Verschlechterung, wie sie erst nach ca. 2,5 Jahren zu erwarten gewesen wäre. Erfolgte die Therapie auf einer Intensivstation, nahm der EDSS-Wert noch dreimal stärker zu (0,65 vs. 0,21). Dieser Effekt war unabhängig davon, ob der Aufenthalt MS-bedingt oder MS-unabhängig war.

Akuterkrankungen bei MS-Patienten stellen damit eine Gefahr für die Langzeitprognose dar.

Auf Demenz und Kognitionsabbau mit DCTclock screenen?

Auf der Data Blitz Session Aging & Dementia stellte *Randall Davis*, Cambridge, die digitale Erfassung der Abläufe beim Uhrenzeichnen-Test mittels Grafiktablet und Digitalisierungs-Pen vor. „DCTclock“ macht u. a. Entscheidungsprozesse und kompensatorische Bewegungen der Probanden detailliert auswertbar. Bei 443 kognitiv gesunden und 492 kognitiv beeinträchtigten Personen (MMST: 25,56 Punkte) war die automatische Zuordnung in eine kognitive Leistungsklasse der optimierten Auswertung des klassischen Uhrenzeichnen-Tests sowie dem Mini Mental State Test (MMST) bei allen Graden der kognitiven Beeinträchtigung überlegen – auch im diagnostisch problematischen Grenzbereich zwischen normaler und gestörter Kognition. Damit ermöglicht DCTclock ein elegantes, sehr sensitives und ressourcenfreundliches Demenz-Screening und außerdem die frühe Identifizierung demenzgefährdeter Menschen. Auch für die kognitive Beurteilung von Parkinson-Patienten liegen schon Erfahrungen vor.

MCI: Verschlechtern Cholinesterase-Hemmer das Outcome?

Als Poster und auf der Emerging Science Session des AAN wurde eine Studie mit 1298 Demenz-Patienten (ADdem) und 966 Personen mit Alzheimer-artigen MCI (MCI-AD) vorgestellt. In beiden Gruppen war der jährliche kognitive Abbau (nach CDR – Sum of the boxes[SB]) nach dem Start der Therapie mit Acetylcholin-Esterase-Inhibitoren (AChEI) bei 72% bzw. 35% überraschenderweise deutlich steiler als im Zeitraum davor (MCI-AD: 0,03 vs. 0,85; ADdem: 0,17 vs. 1,35 Punkte). Im Verlauf verschlechterten sich auch die kognitiven Leistungen (nach CDR-SB) bei den mit AChEI Behandelten stärker (MCI-AD: 0,70 vs. 0,21 Punkte jährlich; ADdem: 1,31 vs. 0,15 Punkte jährlich). Ähnlich unvorteilhaft fielen die Verschlechterungen der MMST-Werte (MCI-AD: -0,09 vs. -1,00 Punkte; ADdem: -0,40 vs. -1,90 Punkte) und anderer Parameter (Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen) aus. Die Autoren räumen ein, dass die bei den AChEI-Behandelten deutlich ausgeprägte-

re Alzheimer-Pathologie die gefundenen Zusammenhänge (zum Teil) beeinflusst haben könnte. Dennoch sollten die Resultate in größeren Studien überprüft werden.

Cannabidiol gegen DS und LSG

In einer zwölfwöchigen Studie (GWPCARE 1) an 120 mehrfach vorbehandelten, durchschnittlich etwa zehn Jahre alten Kindern mit Dravet-Syndrom (DS) war der Cannabis-sativa-Inhaltsstoff Cannabidiol (CBD) als Zusatztherapie zur bisherigen Antiepileptika-Medikation erfolgreich, schilderte *Helen Cross*, London, auf der Clinical Trials Plenary Session beim AAN. Nach vorheriger 14-tägiger Auftriturierung auf 20 mg/d/kg KG ging die monatliche Rate konvulsiver Anfälle (initial ca. 30/Monat) unter CBD um 39% vs. 13% gegenüber Placebo ($p = 0,0123$) zurück. Das ultimative Ziel Anfallsfreiheit erreichten immerhin sieben Kinder in der CBD-, aber keines in der Placebo-Gruppe. Eine zweite beim AAN in der Emerging Science Session vorgestellte Studie (GWPCARE 3) ergab für CBD als Add-on bei 225 Kindern im Alter von durchschnittlich 16 Jahren mit dem therapieschwierigen Lennox-Gastaut-Syndrom (LSG) ebenfalls eine Placebo überlegene Wirksamkeit. Bei einer medianen initialen Anfallsrate von 85/Monat sank die Zahl an „Drop attacks“ unter CBD um 42% (20 mg/d/kg KG) bzw. 37% (10 mg/d/kg KG) vs. 17% unter Placebo ($p = 0,0047$ bzw. $p = 0,0016$). Die – teils dosisabhängigen – Nebenwirkungen von CBD in beiden Studien umfassten hauptsächlich Somnolenz (20,9% bis 36,1%), Diarrhoe (10,4% bis 36,1%) und Appetitmangel (16,4% bis 25,6%) sowie Fatigue (19,7%) in der Dravet-Syndrom-Studie. Außerdem kam es zu transienten Transaminasenanstiegen.

Apomorphin-Infusionen in der TOLEDO-Studie

Wie *Regina Katzenschlager*, Wien, auf der Emergence Science Platform Session schilderte, war subkutan infundiertes Apomorphin in der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie TOLEDO erfolgreich: Die 107 Parkinson-Patienten litten unter medikamentös nur unzureichend beherrschbaren motorischen Fluktuationen (tägl. Off-Zeit mind. 3 h). Unter Apomorphin i.v. (3–8 mg/h) hatte sich die tägliche Off-Zeit in Woche 12 vs. Baseline signifikant um 1,89 h verrin-



gert ($p = 0,0025$). Zugleich hatte die tägliche On-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien um 1,97 h zugenommen ($p = 0,0008$). Bei 44,8% der Patienten kam es zu Hautknötchen an der Infusionsstelle, und je 22,2% berichteten Übelkeit und Somnolenz. Nach Ansicht von *Katzenschlager* wird die hocheffektive invasive Therapieform derzeit zu selten eingesetzt

Neu gegen spinale Muskelatrophie

Das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen ist bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) wirksam, berichtete *Richard Finkel*, Orlando/Florida. In die 15-monatige randomisierte, doppelblinde CHERISH-Studie wurden 126 Patienten (2 bis 12 Jahre alt) eingeschlossen, deren Symptomatik frühestens nach sechs Lebensmonaten eingesetzt hatte. Gegenüber der Scheinintervention führten 12 mg/5 ml Nusinersen (nach Aufsättigung an Tag 1, 29 und 85, Erhaltungsdosis an Tag 274) zu einer signifikant besseren Entwicklung der motorischen Fähigkeiten. Während sich der durchschnittliche Score der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded in der Kontrollgruppe ($n = 42$) um 1,0 Punkte verschlechterte, verbesserte er sich in der Nusinersen-Gruppe ($n = 84$) um 3,9 Punkte ($p = 0,0000001$), die Responderrate betrug 56,8% vs. 26,3% ($p = 0,0006$). Dabei wurden wichtige WHO-definierte Meilensteine (z. B. mit Unterstützung krabbeln oder stehen) von vielen Kindern erreicht. Nusinersen zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil ohne nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche.

Leitlinie zur SUDEP-Prävention

Auf der AAN-Presskonferenz hob *Rost* die auf dem AAN vorgestellte neue US-Leitlinie zur Verhinderung eines „Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)“ vor. Wesentlicher Inhalt ist die Patientenkommunikation: Die Betroffenen sollen unbedingt über die tatsächliche SUDEP-Gefahr (eines von 4500 Kindern, einer von 1000 Erwachsenen) und die Bedeutung der Adhärenz mit der antiepileptischen Therapie aufgeklärt werden. **JL**



Screening auf eine Major Depression

Eignet sich die Herzraten-Variabilität?

Die Herzraten-Variabilität (HRV) ist ein Maß für die Aktivität und Reaktivität des autonomen Nervensystems. Sie hat sich in etlichen Studien als viel versprechender Biomarker depressiver Erkrankungen dargestellt. Nun wurde die HRV in einer aktuellen Studie auf ihre Eignung als Screening-Tool für eine Major Depression geprüft.

Die HRV wird in eine Hochfrequenz (HF)-Komponente (0,15–0,4 Hz) und eine Niedrig („low“)-Frequenz (LF)-Komponente (0,04–0,15 Hz) unterteilt und ins Verhältnis gesetzt (LF/HF). Diese Werte korrespondieren mit der Aktivität des sympathischen und parasympathischen Nervensystems bzw. mit der sympathovagalen Balance. Bei depressiven Patienten zeigt sich generell eine geringere Reaktivität in der HRV.

Die HRV-Werte wurden nun mittels Power-Spektral-Analyse vor, während und nach einer Konzentrationsaufgabe (Mental task paradigm [MT] mit getakteter Aufzählung zufälliger Zahlen) bei 44 medikamentös nicht-vorbehandelten depressiven Männern und Frauen (43 ± 12 Jahre alt) und 47 gesunden Kontrollen durchgeführt. Aus den Daten wurden anhand der mittels logistischer Regressionsanalyse (LRA) erzeugten logit-Scores versucht, eine MD zu klassifizieren bzw. zu präzisieren.

Beim optimalen Cut-off des logit-Scores von 0,28 wurde mit der HRV-LRA eine gute Diskriminierung von MD-Patienten und den Gesunden erreicht: 35 der 44 Patienten wurden richtig, neun fälschlich als gesund klassifiziert. Umgekehrt wurden 37 der 47 Gesunden richtig, zehn fälschlich als depressiv eingestuft. Zu Fehlzusammenhängen kam es nur, wenn der logit-Score dicht am logit-Grenzwert lag. Die korrespondierenden positiven und negativen Vorhersagewerte (PPV bzw. NPV) betrugen 78,0 bzw. 80,4%. Die Sensitivität der Diskriminierung durch die LRA lag bei 80,0% und die Spezifität bei 79,0%.

Ein zusätzlicher Beleg für die klinische Relevanz der HRV-LRA war die signifikante Korrelation der logit-Scores mit der subjektiven Depressivität der Patienten nach den Werten der Zung's self-rating depression scale (SDS) ($p < 0,05$). Im Übrigen fiel die LRA-Diskriminierung bei den falsch-positiven und falsch-negativen

KOMMENTAR

Der Studienhypothese entsprechend scheint sich die LRA der HRV während eines MT als ein zuverlässiges, objektives Instrument zum Screening auf eine Major Depression im psychiatrischen Behandlungsalltag zu eignen – und war der Depressions-Selbstbeurteilungsskala überlegen. Darüber hinaus könnte sich die Methode zur Schweregradbestimmung bei Depressiven eignen.

ven Zuordnungen vorteilhafter aus als die Einteilung nach der SDS. **JL**

S Sun G et al.: An objective screening method for major depressive disorder using logistic regression analysis of heart rate variability data obtained in a mental task paradigm. *Front Psychiatry* 2016; 7: 180 [Epub 4. Nov.; doi: 10.3389/fpsyt.2016.00180]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170705

Frage 8: Die Sensitivität der HRV-LRA-Methode betrug

- ☐ A 80,4%
- ☐ B 80,0%
- ☐ C 79,0%
- ☐ D 78,0%
- ☐ E keine Angabe ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Mit CBT und Analyse verglichen

Psychosoziale Kurzintervention unterlegen?

Patienten mit einer Major Depression können von einer psychotherapeutischen Kurzintervention erheblich profitieren, bis zu 70% remittieren. Nun verglich ein britisches Team anhand der IMPACT-Studie, ob die Effekte einer CBT, Kurzzeit-Psychoanalyse und kurzen psychosozialen Intervention an Jugendlichen mittelfristig erhalten bleiben, und ob sich die drei Therapien darin unterscheiden.

IMPACT ist eine pragmatisch ausgerichtete multizentrische, randomisierte und kontrollierte „Überlegenheits-Studie“ mit geblinder Auswertung. An 15 englischen Kliniken wurden zwischen 2010 und 2013 470 Patienten im Alter zwischen elf und 17 Jahren mit einer mit-

telschweren bis schweren Depression eingeschlossen und zu einer Brief psychosocial intervention (BPSI; $n = 158$), einer kognitiven Verhaltenstherapie (CBT; $n = 155$) oder einer kurzen psychoanalytischen Therapie (PAT; $n = 157$) randomisiert.

Primärer Endpunkt der aktuellen Analyse war die Wirksamkeit in der Aufrechterhaltung der Reduktion depressiver Symptome in den ersten zwölf Monaten nach Behandlungsende.

Die Therapiedauer war mit 27,5, 24,9 und 27,9 Wochen vergleichbar, nicht aber die mediane Zahl absolvierter Sitzungen: sechs in der BPSI-Gruppe, neun in der CBT- und elf in der PAT-Gruppe ($p < 0,0001$).

Die Studienhypothese einer geringeren Wirksamkeit der BPSI wurde widerlegt: Nach Wochen 36, 52 und 86 unterschieden sich die selbstberichteten depressiven Symptome nach dem Mood and Feelings Questionnaire (MFQ) zwischen der CBT und der PAT nicht signifikant voneinander ($p = 0,929$, $p = 0,862$ bzw. $p = 0,748$). Vor allem aber zeigten beide Therapien auch gegenüber der BPSI nach 36, 52 und 86 Wochen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,061$, $p = 0,065$ bzw. $p = 0,219$). Dies war auch für suizidales Verhalten der Fall.

Gleiches galt für die Nebenwirkungen der drei Therapieformen (Schlafstörungen, Müdigkeit, Übelkeit, Schwitzen, Ruhelosigkeit etc.) Im Übrigen waren auch die Therapiegesamtkosten nach 86 Wochen (BPSI: £2678, CBT: £2379, PAT: £3081) und die „QALYs“ zwischen den drei Therapien vergleichbar. **JL**

S Goodyer IM et al.: Cognitive behavioural therapy and short-term psychoanalytical psychotherapy versus a brief psychosocial intervention in adolescents with unipolar major depressive disorder (IMPACT) ... *Lancet Psychiatry* 2017; 4(2): 109-19

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170706

KOMMENTAR

Diese „negative“ Studie bewerten die Autoren sehr positiv: Die vergleichbare Wirksamkeit, Verträglichkeit und die ähnlichen Behandlungskosten erweitern das Spektrum an Kurzinterventionen, aus denen der Patient nach seiner individuellen Präferenz wählen kann.

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de



Zika breitet sich in Kuba aus

18-04-2017: Einer Mitteilung des kubanischen Civil Defense's Department of Disaster Reduction zufolge breiten sich Zika-Infektionen auf der Insel stark aus, inzwischen wurden 1847 Fälle registriert. Bei Schwangeren kann das durch Moskitos übertragene Virus Mikrozephalien und andere angeborene Missbildungen verursachen. Havanna, Guantanamo, Cienfuegos und Camaguey gelten als Hochrisikogebiete. Das Auswärtige Amt empfiehlt Schwangeren und Frauen, die schwanger werden wollen, von vermeidbaren Reisen in Zika-Virus-Ausbruchsgebiete abzusehen.

50 000 Cholera-Fälle im Jemen

19-04-2017: Laut WHO sind im Jemen bereits 50 000 Cholera-Fälle registriert worden und fast 250 Personen gestorben. Die im Oktober 2016 aufgetretene Epidemie hat sich mit den bürgerkriegsbedingten ökonomischen, hygienischen und medizinischen Verschlechterungen immer weiter ausgeweitet. In den nächsten sechs Monaten ist mit bis zu 250 000 neuen Infektionsfällen zu rechnen. Die Mortalität könnte 4%–5% betragen.

Impfzwang in Italien

19-04-2017: Nach einem starken Anstieg an Masern-Erkrankungen (2017 schon fast 2400 Fälle, davon 90% bei Nicht-Geimpften) hat das italienische Parlament ein Gesetz verabschiedet: Eltern sind nun verpflichtet, ihre Kinder im Alter unter sechs Jahren gegen 12 Krankheiten (Masern, Mumps, Röteln, Windpocken, Meningitis B und C, Polio, Diphtherie, Tetanus, Hepatitis B, Keuchhusten und Haemophilus influenzae B) impfen zu lassen. Die Impfung soll Voraussetzung für die Aufnahme in Kindergarten/Vorschule sein, impfunwilligen Eltern droht sogar eine Geldstrafe.

Geschlechtsanpassende Operationen

22-05-2017: Die Zahl geschlechtsanpassender Operationen ist in den USA von 2015 auf 2016 um 19% gestiegen, so die Amerikanische Gesellschaft der plastischen Chirurgen. Weniger als 1,0% betrafen die Genitalien („Gender reassignment surgery“), mehrheitlich wurden die Eingriffe an Gesicht, Brust etc. durchgeführt („Gender confirmation surgery“). Vermutlich ist die Zunahme zumindest teilweise auf die erweiterte Kostenübernahme durch Krankenkassen und die gestiegene gesellschaftliche Akzeptanz in den USA zurückzuführen.

Ischämischer Schlaganfall bei Kindern

Inzidenz epileptischer Anfälle und die wichtigsten Risikofaktoren

Wie häufig kommt es nach einem arteriellen ischämischen Schlaganfall (AIS) pädiatrischer Patienten zu epileptischen Anfällen bzw. zu einer Epilepsie-Erkrankung? Die Studienlage dazu ist mit Inzidenzen von 13% bis 67%, die zudem stark vom Lebensalter abhängen, sehr heterogen. Außerdem ist unklar, welche Prädiktoren es für die oft dramatischen Folgen gibt. Diese Fragen beantworteten jetzt US-Neurologen anhand einer retrospektiven Analyse von mehr als 200 Kindern. Im Fokus stand das Outcome der Patienten nach zwei Jahren.



Die Auswertung umfasste 218 zwischen 2006 und 2014 behandelte Patienten mit einem neonatalen bzw. „probable“ perinatalen AIS (NAIS bzw. PPAIS) bzw. einem AIS im Kindesalter (> 28 Tage; CAIS).

Akut-symptomatische (zumeist klonische) Krampfanfälle (< Tage nach dem Ereignis) ereigneten sich bei 94% (70/74) der NAIS-Patienten und bei 17% (18/105) der CAIS-Gruppe, wurden aber bei keinem PPAIS-Patienten registriert.

Bei einer medianen Follow-up-Dauer in der Gesamtkohorte von 3,4 Jahren betrug die kumulative Inzidenz von unprovozierten Anfällen (später als 7 Tage nach dem Ereignis: Remote symptomatic seizures, RSS) nach zwei Jahren 19% im NAIS-, 24% im PPAIS-, und 7% im CAIS-Kollektiv, die einer manifesten Epilepsie bei 11% (NAIS), 19% (PPAIS) und 7% (CAIS).

Die CAIS-Patienten mit akuten symptomatischen Anfällen waren im Durchschnitt erheb-

lich jünger (median 1,3 vs. 9,3 Jahre) und hatten eine sieben- bzw. neunmal höhere Wahrscheinlichkeit, im Nachbeobachtungszeitraum RSS und eine Epilepsie zu entwickeln (Hazard Ratio: 6,95; $p = 0,003$ bzw. 9,26; $p = 0,002$).

PPAIS-Patienten hatten gegenüber CAIS-Patienten ein drei- bzw. 2,5-fach höheres Risiko für RSS (HR: 3,02; $p = 0,007$) und Epilepsie (HR: 2,5; $p = 0,0038$). Bei NAIS-Patienten war dies vs. CAIS tendenziell auch für das RSS-Risiko der Fall (HR: 2,09; $p = 0,07$), nicht aber für das Epilepsie-Risiko (HR: 1,35; $p = 0,50$).

Im Übrigen war das Outcome aller 34 Patienten, die eine Epilepsie entwickelt hatten, in der Regel gut. Zum letzten Follow up (nach median < 2 Jahren) lag ihre Anfallsfrequenz bei weniger als einem Anfall pro Monat (median Engel-Klasse ≤ 2).

JL

B Billingham LL et al.: Incidence and predictors of epilepsy after pediatric arterial ischemic stroke. *Neurology* 2017; 88(7): 630-7

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170707

KOMMENTAR

RSS und Epilepsien sind bei pädiatrischen Patienten mit akutem Schlaganfall häufig (generell häufiger bei PPAIS > NAIS > CAIS). Besonders gefährdet erscheinen Kinder mit perinatalem Hirninfarkt und solche mit Hirninfarkt in der Kindheit, wenn sie mit akuten symptomatischen Anfällen einhergehen. Bei diesen Patienten sollte nach Biomarkern der Epileptogenese und nach therapeutischen Ansätzen gesucht werden.

Frage 9: Wie viele der NAIS-, PPAIS- und CAIS-Patienten entwickelten eine Epilepsie?

- ☐ A 19%, 11% und 7%
- ☐ B 11%, 7% und 19%
- ☐ C 11%, 19% und 7%
- ☐ D 7%, 19% und 11%
- ☐ E 7%, 11% und 19%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

CAPPA: Europäische Befragung zur ADHS

Worunter leiden die Eltern besonders?

Die Eltern bzw. Familienangehörige oder andere „Caregiver“ von Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS leiden unter vielschichtigen, bislang nicht im Detail untersuchten Belastungen. Anhand der europäischen Online-Befragung „Caregiver Perspective on Pediatric ADHD“ (CAPPA) wurde nun versucht, die einzelnen Belastungen und die damit assoziierten Faktoren zu klären.

Die Internet-basierte Befragung in zehn europäischen Ländern umfasste 2326 pflegende Personen, zumeist die Eltern (zu zwei Drittel die Mütter, 73% berufstätig). Die an ADHS Erkrankten Kindern und Jugendlichen waren durchschnittlich 11,5 Jahre, zu 80% männlich und hatten einen ADHS-Schweregrad-Score von 26,2–38,9, durchschnittlich 34,6 Punkten. Alle waren in den letzten sechs Monaten medikamentös behandelt worden (die Adhärenz wurde erfasst).

Die Befragten machten Angaben über ihre Beeinträchtigungen in fünf Kategorien. Arbeitsleben: 6% (1%–13%) hatten ihre Arbeit auf-

gegeben, 28% (18%–43%) den Job gewechselt oder die Arbeitszeiten angepasst. In den letzten vier Wochen waren aufgrund der ADHS des Nachwuchses 3,9 (1,0–5,9 h) Arbeitsstunden ausgefallen. Soziales Leben: Mit 28% (21%–38%) hatte mehr als ein Viertel der Befragten immer oder fast immer „den Tag rund um das Kind organisiert“. Bei 14% (3%–29%) waren wegen der Beschäftigung mit dem Kind soziale Aktivitäten eingestellt worden. Insgesamt 20% (8%–32%) berichteten, sich stets oder beinahe immer Sorgen darüber zu machen, wie sie als Eltern von anderen Menschen wahrgenommen werden. Familienleben: Eine



gewisse oder sehr starke Belastung der Beziehung zum Partner bzw. zu den Geschwistern des erkrankten Kindes gaben 16% (7%–27%) bzw. 11% (5%–19%) der Eltern an. Sorgen/Stress: 29% (15%–42%) der Eltern berichteten, sich mehr oder weniger ständig Sorgen und die ADHS des Kindes zu machen.

Für alle Belastungen erwiesen sich die Komorbidität und die ADHS-Schwere als signifikante Faktoren. Die stärkste „dosisabhängige“ Assoziation von ein, zwei, $\geq$ drei komorbiden Krankheiten (betroffen waren 27%, 12% bzw. 10% der Kinder) ergab sich für die Arbeitssphäre (Odds Ratio: 1,68 bzw. 1,87 bzw. 3,47) und die Tagesorganisation um das Kind herum (OR: 1,42 bzw. 1,73 bzw. 2,65). Die stärkste Assoziation mit der ADHS-Schwere fand sich für die Aufgabe des Jobs (OR: 1,41) und erneut für die Tagesorganisation um das Kind herum (OR: 1,26).

Eine bessere Adhärenz mit den ADHS-Medikamenten ging mit Verringerungen der Belastungen einher, am stärksten war dies der Fall für den Bereich Arbeit (OR: 0,57), Sorgen über Wahrnehmung anderer (OR: 0,68) und der Verzicht auf soziale Aktivitäten (OR: 0,56), aber nicht für die Einschränkungen im Familienleben oder die Stressbelastung. **JL**

B Fridman M et al: Factors associated with caregiver burden among pharmacotherapy-treated children/adolescents with ADHD in the Caregiver Perspective on Pediatric ADHD survey in Europe. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 373-86

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170719

ADHS und Komorbiditäten

Depression und Sucht erschweren Diagnose und Therapie

Bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS treten häufig komorbide Störungen auf, die ein sehr heterogenes Krankheitsbild bewirken. In der Auftaktveranstaltung der von MEDICE veranstalteten Reihe Praxis Workshop in Hamburg diskutierten die Teilnehmer und Referenten aktuelle Aspekte zum Thema ADHS und Komorbiditäten.

Komorbid Erkrankungen wie Depressionen oder Suchtverhalten erschweren durch Symptomüberlappung die Differenzialdiagnose der adulten ADHS. In den Workshops erläuterten die Experten, darunter *Dr. Karsten Herrmann*, Winsen, und *Andreas Steimann*, Rickling, die Relevanz der frühzeitigen Diagnose komorbider Störungen und die Einleitung einer adäquaten Therapie.

Nur wenige Patienten mit Depressionen erhielten gleichzeitig auch eine ADHS-Diagnose. Dabei könne die Pharmakotherapie der ADHS, etwa mit Methylphenidat (MPH), auch die depressiven Symptome verringern.

Suchtpatienten mit ADHS profitieren ebenfalls von einer Stimulanzientherapie, die sich präventiv und protektiv auswirken kann: „Suchtverhalten stellt grundsätzlich keine Kontraindikation für eine Therapie mit retardiertem Methylphenidat dar“, betonte *Steimann* im Workshop ADHS und Sucht. Die ADHS Therapie mit MPH erziele einen deutlichen und schnellen Effekt und könne Komorbiditäten langfristig reduzieren, so das Fazit der Experten. „Das ist auch als Arzt sehr befriedigend“, so das Resümee. MPH gilt aufgrund der umfassenden Datenlage und der gesicherten Evidenz als der therapeutischer Goldstandard – auch in der ADHS-Behandlung erwachsener Patienten. **AH**

PRAXISWORKSHOP

„ADHS und Komorbiditäten“, Hamburg, 25. Februar 2017. Veranstalter: Medice
Methylphenidat: Medikinet® adult®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170720

Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail

Jetzt registrieren:

www.neuro-depesche.de/newsletter

KOMMENTAR

Trotz der medikamentösen Behandlung der Kinder und Jugendlichen waren etwa ein Viertel bis ein Drittel der Eltern durch die ADHS-Erkrankung in praktisch allen Lebensaspekten stark oder sehr stark beeinträchtigt. Eine gute Adhärenz mit der Medikation wirkte sich auf viele Bereiche positiv aus, doch insgesamt bleibt die Frage, wie sich das ADHS-Management auch zum Wohle der Eltern optimieren lässt.

cAMP/CREB-Signalweg bei kognitiven Defiziten gestört

Japanische Forscher beobachteten im Modell des MPP-induzierten Parkinson-Syndroms der Maus, dass die Gedächtnis-Extinktion im Hippokampus erleichtert ist. Da darüber hinaus die Konzentrationen an cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und phosphoryliertem cAMP response element-binding protein (CREB) im Gyrus dentatus (GD) verringert waren, verabreichten sie den Tieren den Phosphodiesterase-IV-Hemmer Rolipram, der den cAMP-Abbau hemmt. Tatsächlich verbesserten sich die Gedächtnisleistungen der Mäuse bei gleichzeitiger Erholung der cAMP/CREB-Spiegel. Dies legt nahe, dass die kognitiven Defizite der MPTP-behandelten Tiere über einen gestörten cAMP/CREB-Signalweg zustandekommen. Ein neues Therapie-Ziel?

Kinoshita KI et al.: Rolipram improves facilitation of ... J Pharmacol Sci 2017; pii: S1347-8613(17)30058-0. [Epub 17. April; doi: 10.1016/j.jphs.2017.04.002]

Phase-Ib-Studie zu NSI-189

Das Benzylpiperizin-Aminopyridin NSI-189 stimuliert die Neurogenese in neuronalen Stammzellen in vitro und im Nagetier-Hippokampus in vivo. Nun zeigt eine doppelblinde Phase-Ib-Studie bei 24 Patienten mit Major Depression, dass NSI-189 über 28 Tage antidepressive und kognitionsfördernde Effekte entfaltet: Bei guter Verträglichkeit verbesserten sich die Werte des Symptoms of Depression Questionnaire (SDQ) und des Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ) signifikant und mit hohen Effektstärken. Auch die Montgomery-Asberg Depression Scale und die Skala CGI-H wurden positiv beeinflusst.

Fava M et al.: A phase 1b, randomized, double blind, placebo controlled, multiple-dose escalation study. Mol Psychiatry 2016; 21(10): 1483-4

Schlaganfall: CD31 protektiv?

Das transmembranöse Rezeptormolekül CD31 kann die Überaktivierung sekundärer immunologischer Prozesse verhindern. Bei 122 Patienten mit akutem Schlaganfall zeigte sich nun eine klare positive Korrelation zwischen der Dichte an CD31-positiven Zellen in den Thromben und der frühen klinischen Besserung nach den NIHSS-Werten ($r=0,283$, $p=0,012$), auch in der Multivariations-Analyse ($p=0,049$). Das immunomodulatorische CD31 könnte einen neuen Behandlungsansatz darstellen.

Boeckh-Behrens T et al.: The CD31 molecule: a possible neuroprotective agent in acute ischemic stroke? Thromb J 2017; 15: 11 [Epub: 13. April; doi: 10.1186/s12959-017-0134-4]

Zwillingsstudie bei Schizophrenie

Familiäre und Umwelteinflüsse auf das Hirnvolumen

Die Ätiologie der bei schizophren erkrankten Menschen konsistent festgestellten Volumenverringernngen des Gesamthirns und der grauen Substanz sowie teilweise auch der weißen Substanz ist unklar. Eine internationale Forschergruppe untersuchte nun in einer Zwillingsstudie, inwieweit genetische, familiäre und Umwelteinflüsse diese strukturellen Veränderungen der Patienten beeinflussen.

In Kohortenstudien kann nicht zwischen genetischen und gemeinsamen familiären Einflussfaktoren unterschieden werden. Dies ist aber in Zwillingsstudien möglich.

Eingeschlossen wurden insgesamt 168 Zwillinge. Von ihnen waren 70 an einer Schizophrenie erkrankt. Die Konkordanzrate für eine Schizophrenie war hoch, nur 16 monozygote und 6 dizygote Zwillinge aus diskordanten Pärchen waren nicht betroffen. Weitere 76 (mono- oder dizygote) psychisch gesunde Zwillinge bildeten die Kontrollgruppe.

Bei den Teilnehmern wurden die Volumina des Gesamthirns (Whole brain, WB), der grauen Substanz (Gray matter, GM) und der weißen Substanz (White matter, WM) anhand struktureller MRT-Aufnahmen automatisch berechnet und die des Hippokampus (der bei Schizophrenie durchgängig am stärksten betroffenen Einzelstruktur) „manuell“ bestimmt.

Alle drei Hirnvolumina waren bei den 70 erkrankten Zwillingen signifikant kleiner als bei den 76 Kontrollen. Dass die Korrelationen zwischen Erkrankung und Hirnvolumina (wie erwartet) bei den eineiigen Zwillingen stärker waren als bei den zweieiigen, spricht für die genetische Disposition. Die 16 nicht erkrankten mono- oder dizygoten Zwillinge der Patienten unterschieden sich in den drei Volumina entgegen der Erwartung aber nicht signifikant von den gesunden Kontrollen (wobei bei den monozygoten Partnern für eine geringeres WM-Volumen immerhin ein Trend bestand; $p=0,08$).

Die Patientengruppe wies auch kleinere rechte Hippokampi auf als die Kontrollgruppe ($p=0,040$). Dies traf auch sogar bilateral auf die nicht erkrankten dizygoten Zwillinge der Patienten zu (je $p<0,001$).

Mit Ausnahme des linken Hippokampus bestand ferner eine signifikante phänotypische Korrelation zwischen der Schizophrenie und allen reduzierten Volumina. Das genetische Modellierung ergab, dass die ätiologischen Verbindungen zur Schizophrenie für die Volumina

KOMMENTAR

Der Studienhypothese entsprechend wurden die „Schizophrenie-typischen“ Volumenverringernngen bei den Patienten bestätigt. Das genetische Modellierung ergab bei den Patienten eine erbliche Komponente für die drei globalen Volumina (WB, GM und WM), die allerdings stark variierte und mit einer deutlichen familiären Überschneidung zwischen den Volumenreduktionen von WB, GM und rechtem Hippokampus einherging. Letzterer wurde noch am stärksten durch Umweltfaktoren beeinflusst.

von WB, GM und rechtem Hippokampus vor allem auf die gemeinsame familiäre Umwelt hindeuteten. Dabei war der Hippokampus das am meisten durch Umwelteinflüsse beeinflusste Einzelvolumen.

Im Übrigen bestanden bei den Patienten zwischen den Hirnvolumina und der Antipsychotika-Exposition (in Dosisjahren) keine signifikanten Korrelationen (je $p>0,49$). In der Gesamtgruppe war ein geringeres Geburtsgewicht mit niedrigeren WB- und WM-Volumina assoziiert ($p=0,047$ bzw. $p=0,009$) und eine perinatale Hypoxie mit niedrigeren WB- und GM-Volumina ($p=0,038$ bzw. $p=0,019$), nicht aber mit der Größe des linken und rechten Hippokampus ($p=0,42$ bzw. $p=0,59$). JL

■ Picchioni MM et al.: Familial and environmental influences on brain volumes in twins with schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 2017; 42(2): 122-30
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170721



Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

Stress-assoziierte Veränderungen

Lässt die KVT die Hypophyse schrumpfen?

Mit einer speziell auf psychotische Patienten ausgerichteten kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) lässt sich die Stressregulation bei Schizophrenie-Patienten verbessern. Inwieweit sich die KVT auf das Hypophysen-Volumen auswirkt, und ob Zusammenhänge mit kognitiven Funktionen bestehen, untersuchten jetzt britische und US-Forscher.

24 an einer paranoiden Schizophrenie leidende Patienten und 16 mit schizoaffectiver Erkrankung wurden eingeschlossen. Unter

den 40 Patienten erhielten 24 eine KVT mit 16 einstündigen Sitzungen, die übrigen 16 nur die Standardbehandlung (Standard care, SC).

Bei den Patienten und bei 30 gesunden Probanden wurde das Volumen der Hypophyse mittels T1-gewichteter MRT-Aufnahmen bestimmt. Initial betrug es bei den Gesunden 510,7 mm³ und bei den Patienten mit KVT bzw. SC – ohne signifikanten Unterschied untereinander – 473,4 bzw. 481,6 mm³.

In beiden Therapiegruppen nahm das durchschnittliche Hypophysen-Volumen ab, unter einer KVT aber wesentlich stärker (von 473,4 auf 409,1 mm³) als in der SC-Gruppe (von 481,6 auf 445,0 mm³).

Diese Veränderungen standen in signifikantem Zusammenhang mit den Leistungen in den Gedächtnistests (Hopkins Verbal Lear-



ning, Wechsler Memory Scale – logical memory). In der KVT-Gruppe korrelierten die verbale Lern- und Merkfähigkeit zu Therapiebeginn deutlich stärker mit der Größenabnahme der Hypophyse als in der SC-Gruppe. Zudem nahmen Nervosität und Depression (nach den entsprechenden PANSS-Subscores) in der Gruppe mit KVT signifikant ab ($p < 0,03$).

Prolaktin-erhöhende oder -senkende Antipsychotika beeinflussten diese Zusammenhänge nicht maßgeblich.

NW

■ Premkumar P et al.: Pituitary volume reduction in schizophrenia following cognitive behavioural therapy. *Schizophr Res* 2017; pii: S0920-9964(17)30222-0 [Epub 20. April; doi: 10.1016/j.schres.2017.04.035]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170696

KOMMENTAR

Die KVT wirkt offenbar über die HPA-Achsenregulation. Je besser Schizophrenie-Patienten in der Therapie lernen, mit ihren psychotischen, depressiven und Angstsymptomen umzugehen und diese anzunehmen, desto weniger Leid und Stress empfinden sie. Und wenn die stressinduzierten Kortisol-Plasmawerte (die in dieser Studie allerdings nicht gemessen wurden) sinken, schrumpft offenbar die Hypophyse. Die Stressregulationstechniken greifen dabei offenbar umso leichter, je besser das verbale Gedächtnis ist.

Therapie mit Aripiprazol-Depot

Ziel ist die anhaltende symptomatische und funktionelle Remission

Eine vollständige Erholung („Recovery“) ist das oberste Ziel der Schizophrenie-Therapie. Sie geht über eine dauerhafte symptomatische Remission hinaus und umfasst zusätzlich die Wiederherstellung von Alltagsfunktionen und subjektivem Wohlbefinden. Welchen Stellenwert moderne Depot-Antipsychotika wie Aripiprazol in Depotform in der effektiven phasenspezifischen Behandlung von der Frühintervention bis hin zur Erhaltungstherapie haben, erläuterten jetzt namhafte Psychiater auf einem vom Hersteller unterstützten Satellitensymposium beim 25. EPA-Kongress in Florenz.

Um Rezidive und Rehospitalisierung zu vermeiden und den Patienten mit einer Schizophrenie wieder eine aktive Teilhabe im sozialen und beruflichen Alltag zu ermöglichen, bedürfe es einer frühestmöglichen therapeutischen Intervention, berichtete *Prof. Dr. Celso Arango*, Madrid. Denn es sei bekannt, dass sich über 80% aller psychotischer Rückfälle innerhalb der ersten fünf Jahre ereignen – meistens aufgrund von unzureichender oder fehlender Adhärenz. Diese stellt in der Tat nach wie vor den wichtigsten Risikofaktor für Rückfälle und Krankenhausaufenthalte dar. „Den besten Schutz vor Rückfällen bieten langwirk-

same injizierbare Antipsychotika der zweiten Generation“, so der Experte in Florenz. „Die Patienten können bereits nach der ersten Episode von einer Depot-Therapie profitieren.“

Die angestrebte, auch die Alltagsfunktionen umfassende Recovery werde derzeit allenfalls von 10% bis 20% der Patienten erreicht, so *Arango* weiter. Eine Behandlung mit 1 x monatlich Aripiprazol-Depot kann den Anforderungen an eine moderne, Recovery-orientierte Schizophrenie-Therapie gerecht werden, verdeutlichte *Prof. Bernardo Carpiello*, Cagliari/Italien, am Beispiel der QUALIFY-Studie. Die randomisierte, offene Head-to-Head-Studie

verglich den Einfluss von Aripiprazol-Depot (400 mg) mit Paliperidonpalmitat 1 x monatlich über 28 Wochen. Primärer, Auswerter-verblindeter Endpunkt war die Lebensqualität (nach der Quality-of-Life Skala, QLS). Diese verbesserte sich in beiden Armen, aber unter Aripiprazol-Depot war die Zunahme des QLS-Scores deutlich stärker. Jüngere Patienten (≤ 35 Jahre) profitierten von der Therapie mit Aripiprazol-Depot besonders.

Um den Einfluss der Therapie auf den subjektiven Leidensdruck zu erfassen, plädiert *Prof. Philip Gorwood*, Paris, für den Einsatz validierter Fragebögen wie die Personal and Social Performance (PSP)-Skalen. Dies unterstützt die Verlaufskontrolle und macht dem Patienten den Benefit der Behandlung unmittelbar sichtbar, was sich wiederum positiv auf die Compliance auswirken kann.

AAA

SATELLITENSYMPOSIUM

„Optimising treatment strategies of schizophrenia from early to maintenance phase with atypical long-acting antipsychotics (LAI)“, 25. Kongress der European Psychiatric Association (EPA), Florenz, 3. April 2017. Unterstützt von Lundbeck Pharmaceuticals Italy S.p.A. und Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Aripiprazol: Abilify Maintena®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170722

Diese Anzeige ist in der PDF-Version nicht verfügbar.

Anzeigenverwaltung:

Herr Alfred Neudert
Tel.: 089/436630-30
neudert@gfi-online.de

Impressum

Herausgeber:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Str. 15, 81829 München

Telefon: 089/43 66 30 - 0

Telefax: 089/43 66 30 - 210

E-Mail: info@gfi-online.de

Internet: www.neuro-depesche.de

Geschäftsführung:

Michael Himmelstoß

Redaktion:

Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantw.)

Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz

Erwin Hellinger

Anzeigenleitung:

Klaus Bombös, Tel.: 0177/7 31 12 54

E-Mail: bomboes@gfi-online.de

Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203

E-Mail: zeiler@gfi-online.de

Anzeigenverwaltung:

Alfred Neudert, Tel.: 089/43 66 30 - 293

E-Mail: neudert@gfi-online.de

Anzeigenpreisliste: 2017 vom 1. Okt. 2016

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

Druckerei: Vogel Druck und Medien-service GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

Bezugsbedingungen: 8 Ausgaben p.a.
€ 65 zzgl. € 11,50 Inlandsporto;
Auslandsporto: € 21,80, ISSN: 1435-5515

Die Zeitschrift und ihre Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Herausgebers.

Mit der Annahme eines Textes und seiner Veröffentlichung in dieser Zeitschrift geht das ausschließliche, unbeschränkte Nutzungsrecht auf den Herausgeber über. Es schließt die Veröffentlichung in Druckerzeugnissen sowie die Vervielfältigung und Verbreitung jeder (auch elektronischer) Art ein. Der Herausgeber kann diese Rechte auf Dritte übertragen.

Die Verwendung oder Nichtverwendung von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichen etc. berechtigt in keinem Fall zu der Annahme, dass solche Namen als frei betrachtet und damit von jedermann benutzt werden können.

Als Sonderveröffentlichung oder mit Namen oder Kürzel des Verfassers gekennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskripte wird keine Gewähr übernommen.

Angaben über Dosierungen und Applikationsformen sind anhand wissenschaftlicher Informationen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt für diese Angaben keine Gewähr.

Die Rechte für die Nutzung von Artikeln für elektronische Pressespiegel oder Online-Presseschauen erhalten Sie über die PMG Presse-Monitor GmbH (Tel. 030/28 49 30 oder www.presse-monitor.de).

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2017



geprüft Facharzt-Studie 2016

α-Synucleinopathien

Neuropathologie beeinflusst Demenz-Entstehung und das Überleben

Die strukturellen Veränderungen bei den großen neurodegenerativen Erkrankungen wie den verschiedenen Demenzformen und Parkinson-Syndromen werden im Hinblick auf die Pathogenese und ihren Nutzen als Biomarker intensiv beforscht. Eine US-Arbeitsgruppe befasste sich jetzt mit den Einflüssen verschiedener histopathologischer Befunde auf die Genese von α-Synucleinopathien und den klinischen Verlauf. Sie fanden u. a. Korrelation mit dem Überleben der Patienten.

Unter den Synucleinopathien Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) gibt es große Unterschiede im klinischen Verlauf. Retrospektiv ausgewertet wurde nun eine US-Kohorte von Patienten mit einer Lewy-Körperchen-Erkrankung und Autopsie-bestaätigter α-Synucleinopathie. Neben genetischen Merkmalen wurden in kortikalen Hirnregionen die Last an α-Synuclein-Einschlusskörpern und an Alzheimer-typischen neuritischen Amyloid-β-Plaques und (aus pathologischem tau-Protein bestehenden) Neurofibrillen bestimmt, wie sie den neuropathologischen Kriterien der US National Institute on Aging-Alzheimer's Association entsprechen.

Unter 213 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, konnten 49 (23%) ohne eine und 56 (26%) mit einer gering ausgeprägten komorbiden Alzheimer-Pathologie identifiziert werden. Bei 45 (21%) war diese mittelschwer und bei 63 (30%) hochgradig. Mit deren gradueller Zunahme stiegen die α-Synuclein-Konzentrationen signifikant an ($p < 0,0001$). Auf klinischer Ebene verlängerte sich mit Zunahme der

Alzheimer-Pathologie das Intervall zwischen dem Beginn der motorischen und der Demenzsymptome (Motor-Demenz-Intervall [MDI]: $p < 0,0001$) und verkürzte die Überlebenszeit. Dabei waren die Scores für α-Synuclein, neuritische Plaques und Neurofibrillen eng miteinander sowie jeweils mit dem MDI und dem Überleben korreliert ($p < 0,0001$).

Eine Multivarianzanalyse mit Geschlecht, Alter zum Todeszeitpunkt, zerebrovaskuläre Krankheiten, MAPT-Haplotyp und APOE-Genotyp sowie neuritischen Plaques und α-Synuclein-Scores als Kovariablen bestätigte die Zusammenhänge: Danach bestand eine unabhängige negative Assoziation zwischen dem Score für die zerebrale Neurofibrillen und dem MDI ($\beta: -4,0$; $p < 0,0001$; $r^2: 0,22$, $p < 0,0001$). Darüber hinaus ergab sich auch eine signifikante Korrelation mit dem Überleben der Patienten ($\alpha: -2,0$; $p = 0,003$; $r^2: 0,15$, $p < 0,0001$).

JL

S Irwin DJ et al.: Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2017; 16(1): 55-65

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/170708

KOMMENTAR

Eine komorbide Alzheimer-Pathologie in Form von neuritischen Aβ-Plaques und Neurofibrillen ist bei Patienten mit Synucleinopathien häufig und verschlechtert „dosisabhängig“ die Prognose. Neben der α-Synuclein-Pathologie sind zerebrale Neurofibrillen die stärksten neuropathologischen Prädiktoren für ein schnelleres Auftreten der Demenzsymptome und ein kürzeres Überleben der Patienten. Als mögliche Biomarker sollten sie in künftigen Studien nach Möglichkeit erfasst werden.

Frage 10: Welche Pathologie erwies sich in der Multivarianzanalyse als stärkster Einzelprädiktor für das Überleben?

- ☐ A APOE-Genotyp
- ☐ B neuritische Plaques
- ☐ C α-Synuclein
- ☐ D zerebrale Neurofibrillen
- ☐ E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 35 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.



Ihr neuer Arbeitsspeicher: Die Wissensdatenbank der GFI.

Rund 150.000 Studienzusammenfassungen und die aktuellen CME-Fortbildungen der Neuro-Depesche stellen wir Ihnen ab sofort zusätzlich tagesaktuell und kostenlos in unserer Wissensdatenbank* mit weiterführenden Links zur Verfügung:

www.neuro-depesche.de

1 2

3

*Um alle Texte und weiterführende, kostenlose Links nutzen zu können, registrieren Sie sich bitte.

**Neueste Studienergebnisse
tagesaktuell per E-Mail.
Jetzt registrieren:
www.neuro-depesche.de/newsletter**

**Die für Sie relevanten Inhalte
finden Sie im Handumdrehen:**

- 1 Über die Volltextsuche im Suchschlitz
- 2 Über Eingabe des ICD-10-Codes in den Suchschlitz
- 3 Über das Auswahlmenü **INDIKATION**
- 4 Über den Direktlink in der Printausgabe,
z.B.: **www.neuro-depesche.de/141080**

THERAPIEOPTIONEN

Einmal monatlich Daclizumab bei RMS

■ Mit Daclizumab (Zinbryta®, Biogen) steht ein Antikörper-Präparat zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger MS (RMS) zur Verfügung, das einmal monatlich vom Patienten selbst mittels Fertigspritze injiziert wird. Daclizumab wirkt selektiv gegen die T-Zell-vermittelte Immunantwort über die Blockade der α -Untereinheit des hochaffinen Interleukin-2-Rezeptors (CD25). Die Daten der einjährigen Studie SELECT zeigen eine Placebo überlegene Wirksamkeit von 150 mg Daclizumab in der Senkung der jährliche Schubrate (-54%; $p < 0,0001$) und einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine anhaltende, nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression (-76%; $p = 0,0037$). In der zweijährigen doppelblinden Head-to-Head-Studie DECIDE reduzierte Daclizumab die jährliche Schubrate über bis zu 144 Wochen zudem signifikant stärker als i.m. Interferon beta-1a (-45%; $p < 0,0001$) und verringerte auch die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Behinderungsprogression (-27%; $p =$

0,033). Zudem wurde die MS-Aktivität in allen untersuchten MRT-Parametern verbessert. Wie die offene Verlängerungsstudie EXTEND zeigt, ist die Wirkung von Daclizumab anhaltend und das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil über bis zu fünf Jahre stabil. Im Alltag zeichnet es sich durch ein gut handhabbares Therapiemanagement aus.

Photosensibilisierung überschätzt

■ Im Sommer wird die medikamentöse Therapie depressiver Störungen häufig vernachlässigt. Vermutlich hat die Furcht vor einer erhöhten dermalen Lichtempfindlichkeit daran einen Anteil. Für den Johanniskraut-Extrakt Lai® 900 (Bayer), wird das zu erwartende photosensibilisierende Potenzial in der öffentlichen Wahrnehmung deutlich überschätzt, tatsächlich liegt das Risiko für die als „selten“ eingestufte Nebenwirkung im Promillebereich (> 1 bis < 10 von 10 000 Behandelten) – anders als bei den chemisch definierten Antidepressiva Venlafaxin und Citalopram mit einer als „gelegentlichen“ Nebenwirkung (> 1 bis < 10 von 1000 Behandelten). Auch die S3-Leitlinie/NVL Unipo-

lare Depression führt zu Johanniskraut aus, dass „zur erwähnten Phototoxizität nur vereinzelte Berichte existieren“. Dessen ungeachtet sind die Grundregeln wie vernünftiger Lichtschutz, Vermeiden ausgiebiger Sonnenbäder etc. natürlich zu beachten.

Therapie der CIPD mit IgPro10

■ Bei der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIPD) bieten polyvalente intravenöse Immunglobuline (IVIG) wie IgPro10 (Privigen®, CSL Behring) für die Induktions- und Erhaltungstherapie einen hohen Evidenzgrad (Level A). Seine Wirksamkeit bei CIPD wurde u. a. in der prospektiven PRIMA-Studie nachgewiesen: Die Ansprechrate lag zu Studienende bei 60,7% und damit signifikant oberhalb der prospektiv definierten Schwelle von 35%. Der Durchschnittswert der Skala Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) nahm signifikant von 3,7 auf 2,3 Punkte ab, zudem besserten sich die maximale Griffstärke und die motorischen Funktionen. Durch die Anwendung des Ig IsoLo®-Verfahrens gehört IgPro10 zu den IVIG-Präparaten mit der niedrigsten Konzentration unerwünschter Isoagglutinine.

meter der Krankheitsaktivität. Nach einem medianen Follow-up von 16 Monaten hatten 85,8% der Patienten ihre Therapie beibehalten. Unter 586 Teilnehmern erreichten 59,6% den NEDA-3-Status (keine Schübe, keine neuen/vergrößerten Läsionen im MRT, keine Behinderungsprogression). Unter 325 Patienten erreichten 37,5% den Status NEDA-4 (= NEDA-3 plus kein Hirnvolumenverlust). Hier blieben im Einzelnen 86,5% der mit Fingolimod behandelten Patienten schubfrei, 91,1% ohne EDSS-Progression, 79,7% ohne neue/vergrößerte MRT-Läsionen und 58,2% ohne MS-bedingten Hirnvolumenverlust über das Maß Gesunder hinaus ($< 0,4\%$). Mit diesen Ergebnissen erweist sich Fingolimod auch in der „Real world“ als hochwirksame Langzeit-Therapieoption zur Kontrolle der MS-Aktivität.

SERVICE

Schlaganfall: Neue Motivationsbroschüre

■ Für Menschen mit erhöhtem Schlaganfallrisiko ist eine dauerhafte Lebensstiländerung meist unerlässlich. Nun hat die Initiative Schlaganfallvorsorge – ein Zusammenschluss der Bundesarbeitsgemeinschaft der Senioren-Organisationen e.V. (BAGSO), der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe sowie der Unternehmen Bristol-Myers Squibb und Pfizer – eine Broschüre mit verschiedenen Motivationsstrategien entwickelt. U. a. in fünf Kurzvideos anschaulich zusammengefasst, sollen die neuen Informationsangebote insbesondere Schlaganfall-gefährdete Menschen unterstützen. Die Broschüre kann auf www.schlaganfall-verhindern.de bestellt bzw. kostenfrei heruntergeladen werden. Zur Abgabe in der Praxis können mehrere Exemplare unter schlaganfallvorsorge@edelmannergo.com angefordert werden.

Die nächste Neuro-Depesche

Multiple Sklerose: tDCS des dorsolateralen Präfrontalkortex: Neuer Ansatz gegen die Fatigue?

CME: Übersicht zum **Cannabis-Konsum:** Immer mehr Therapiesuchende in Europa?

Morbus Parkinson: Kognitive Beeinträchtigungen vor allem eine Folge des gestörten Schlafs?

CME: Übersicht und Netzwerk-Metaanalyse: Sicherheit der **Antiepileptika** in der Schwangerschaft

Analgetika-induzierter **Kopfschmerz:** Hilft die Kurzzeittherapie mit Methylprednisolon und Paracetamol?

CME: Schon bei leichter **Demenz:** Depressive Symptome verdoppeln die Mortalität

Hirnatrophie bei **Schizophrenie:** Korrelation mit dem Schweregrad der klinischen Symptome

CME: microRNA's bei ischämischem **Schlaganfall:** Ein neuer Therapieansatz?

NEUE STUDIENDATEN

Fingolimod in der „Real-World“

■ Beim AAN 2017 in Boston vorgestellte Studiendaten belegen für den einmal täglich oral einzunehmenden Immunmodulator Fingolimod (Gilenya®, Novartis) den Nutzen im Praxisalltag. In der Phase-IV-Studie „Multiple Sclerosis clinical outcome and MRI in the US“ (MS-MRIUS) wirkte Fingolimod bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) positiv auf alle vier Schlüsselpara-

In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

- Alle CME-Beiträge und die dazugehörigen Fragen finden Sie in diesem Heft auf der zu jeder Frage angegebenen Seite oder im Internet unter www.neuro-depesche.de/cme.
- Sie können entweder online teilnehmen oder dieses Formular komplett ausgefüllt per Post an uns senden.
- Bei mindestens sieben korrekt beantworteten Fragen haben Sie die CME-Einheit mit Erfolg absolviert und erhalten einen Fortbildungspunkt.
- Ihr Fortbildungszertifikat erhalten Sie ausschließlich digital als PDF per E-Mail.



BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

**Sammeln Sie Fortbildungspunkte
mit der Neuro-Depesche
www.neuro-depesche.de/cme**



Kennziffer: ND052017

VNR: 2760909007172430013

Einsendeschluss: 20.07.2017

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

		A	B	C	D	E
1. Welche Variablen verbesserten ...	S. 8	☐	☐	☐	☐	☐
2. Was besserte sich nach ...	S. 12	☐	☐	☐	☐	☐
3. Welches definitive Merkmal ...	S. 12	☐	☐	☐	☐	☐
4. Das schlechtere Abschneiden ...	S. 14	☐	☐	☐	☐	☐
5. Die Prävalenz eines RLS ...	S. 14	☐	☐	☐	☐	☐
6. Ohne relevante kognitive ...	S. 20	☐	☐	☐	☐	☐
7. Wie viele der rSE- bzw. ...	S. 20	☐	☐	☐	☐	☐
8. Die Sensitivität der ...	S. 24	☐	☐	☐	☐	☐
9. Wie viele der NAIS- ...	S. 26	☐	☐	☐	☐	☐
10. Welche Pathologie erwies ...	S. 32	☐	☐	☐	☐	☐

7

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und an die zuständige Landesärztekammer weitergeleitet werden.

Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter www.gyn-depesche.de/cme oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München

Verlängern Sie die Stabilität bei Parkinson – mit **XADAGO**¹⁻³



XADAGO® mit dem einzigartigen dualen Wirkmechanismus

- erhöht die tägliche On-Zeit signifikant²
- kontrolliert Dyskinesien signifikant³
- verbessert motorische Funktionen signifikant²

XADAGO® steigert die Lebensqualität Ihrer Parkinson-Patienten auch in der Langzeitanwendung als Zusatztherapie zu Levodopa.²

**Tägliche
Einmalgabe!**

XADAGO
(Safinamid)

Die langfristig bessere Perspektive.

Zambon

1. Borgohain R, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Movement Disorders 2014; 29(2):229-237. 2. Anand R, et al. First long-term (two-year) controlled study to evaluate treatment with safinamide as add-on to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. Presented at American Academy of Neurology Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, USA, 9-16 April 2011. Poster P05.287. 3. Schapira AH, et al. Safinamide add-on to L-dopa: a randomized, placebo-controlled, 24-week global trial in patients with Parkinson's disease (PD) and motor fluctuations (SETTLE). Presented at American Academy of Neurology, 65th Annual Meeting, San Diego, 16-23 March 2013. Poster P01.062.

Xadago® 50mg Filmtabletten; **Xadago**® 100mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscopovidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatzth. zu einer stab. Dosis Levodopa (als Monoth. od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstadi. mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** bekannte Überempfindlichk. gegen Safinamidmesilat od. gegen einen sonst. Bestandteil, gleichz. Behandl. m. anderen Monoaminooxidase-(MAO)-Hemmern, gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbli. bedingte Retinopathie, schw. progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung. bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl./tetracykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z.B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt; Basalzellenkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolemie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgew.störungen, Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschw., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklopfen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhyperssekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgie, Muskelkrämpfe, Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektil. Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase/Triglyceride/Blutzuckerspiegel/Harnstoff/alkalische Phosphatase/Bikarbonat/Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinanalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnosetest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkalämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndr., Sedierung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythroopsie, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasmus, Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magen-schwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoxe, Ekchymose, Ichenoide Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatitis.; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Harnträng, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatatypyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen, vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium/Kalium/Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niedriger Dichte erhöht; Prellungen, Fettenbollen, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** März 2016. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien. Deutscher Repräsentant:** Zambon GmbH, Fraunhoferstr. 18b, 82152 Planegg.