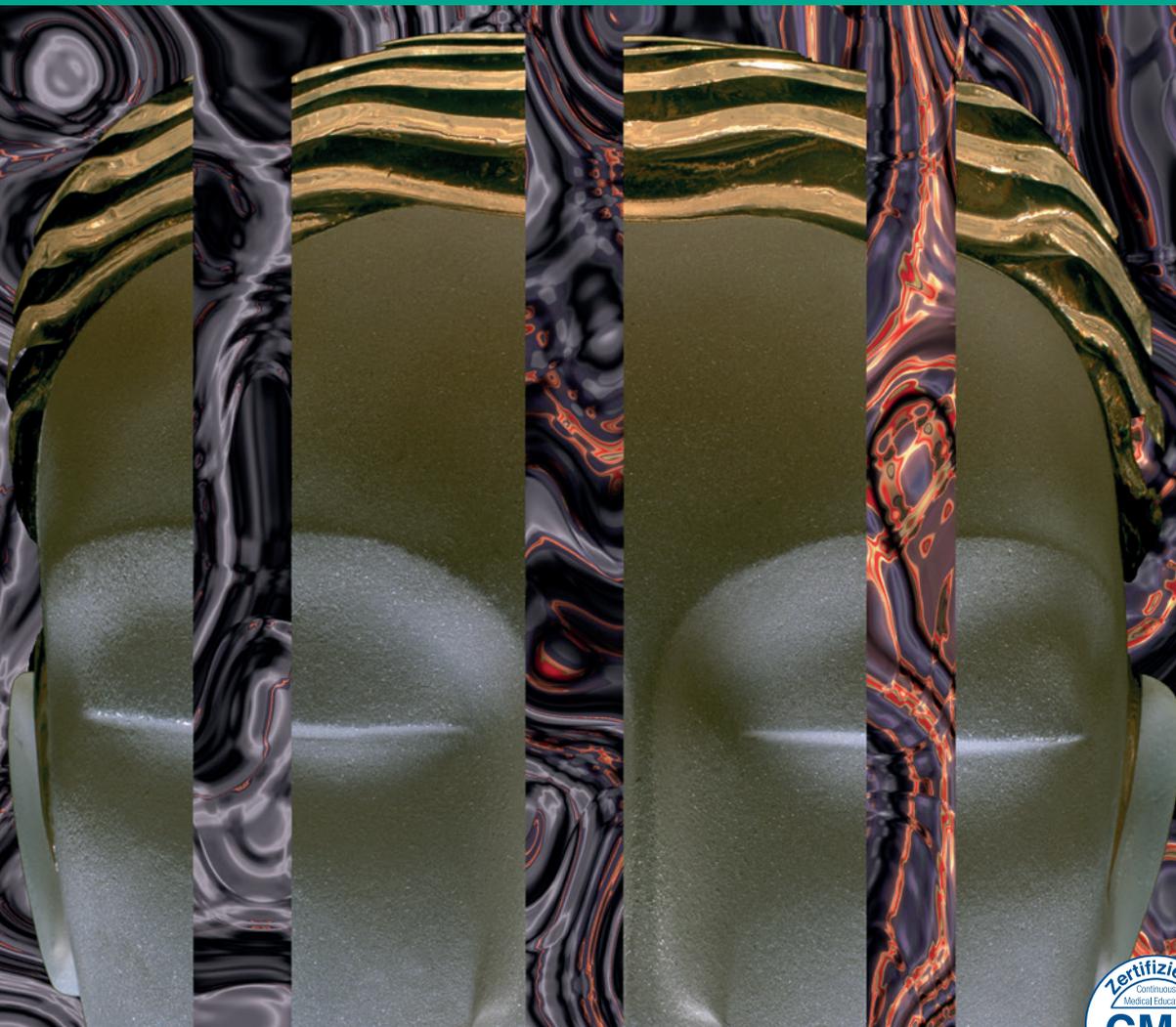


# NeuroDepesche

Schnellinformationen für Neurologen & Psychiater: Evidenzbasiertes Wissen – Studien – Kongresse



## Parkinson

Beginnt die Erkrankung im  
Blinddarm? 7

## Multiple Sklerose

CCSVI und Venendilatation  
endgültig vom Tisch? 12

## Epilepsie

ADHS-Risiko durch  
Valproat verdoppelt 17

## Kongress

Neues vom Schmerztag in  
Frankfurt 23

## Migräne

CGRP-Plasmapiegel als  
Biomarker bei Kindern 26

## Demenzen

Hilft nun ein körperliches  
Training oder nicht? 28

# SIE VERDIENT TECFIDERA



über **340.000**

behandelte Patienten  
weltweit!<sup>1</sup> (Stand: Juli 2018)

## TECFIDERA® bei erwachsenen Patienten mit RRMS<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Giles K et al.ECTRIMS 2018; P595 | <sup>2</sup> TECFIDERA® Fachinformation, Stand November 2018

**TECFIDERA®** 120/240 mg magensaftresistente Hartkapseln. **Wirkstoff:** Dimethylfumarat. **Zusammensetzung:** 1 Hartkapsel enthält 120/240 mg Dimethylfumarat. **Sonstige Bestandteile:** mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Triethylcitrat, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.), Simeticon, Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Gelatine, Titandioxid [E 171], Brillantblau FCF [E 133], Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O [E 172], Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid [E 172]. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Dimethylfumarat oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Hitzegefühl, Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz, Ketonkörper im Urin; **Häufig:** Gastroenteritis, Lymphopenie, Leukopenie, Brennen, Hitzewallung, Erbrechen, Dyspepsie, Gastritis, Gastrointestinale Erkrankung, Pruritus, Ausschlag, Erythem, Proteinurie, Wärmegefühl, Albumin im Urin nachweisbar, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt; **Gelegentlich:** Thrombozytopenie, Überempfindlichkeit; **Nicht bekannt:** Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), Anaphylaxie, Dyspnoe, Hypoxie, Hypotonie, Angioödem, arzneimittelbedingter Leberschaden. **Weitere Angaben:** siehe Fachinformation. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Niederlande. **Stand:** November 2018.

Biogen-04624



Biogen GmbH  
Carl-Zeiss-Ring 6 • 85737 Ismaning • www.biogen.de

 **Tecfidera®**  
(Dimethylfumarat)  
Magensaftresistente Hartkapseln 120 mg | 240 mg  
**MORGEN ZÄHLT  
SCHON HEUTE**

## Frauen an die Macht !

Liebe Leserin, lieber Leser,

der Weltfrauentag am 8. März 2019 wurde unter intensiver medialer Begleitung begangen – und viele Organisationen, Verbände und Institutionen haben sich zu Wort gemeldet, auch aus dem Gesundheitssektor. Bekanntlich sind die dort Beschäftigten ganz überwiegend Frauen. Das Gegenteil trifft allerdings (noch) für die leitenden Funktionen in Kliniken, Universitäten, Krankenkassen, KV'en etc. zu. Hier ein paar Zahlen (von [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)): Etwa 61 % aller Medizinstudierenden sind weiblich. Ende 2017 waren 180.497 und damit 46,8% der berufstätigen Ärzteschaft Frauen, darunter war nur ca. ein Drittel als Oberärztinnen an Unikliniken tätig und als Chefärztinnen nur ein Bruchteil. Bei den Krankenkassen sind etwa 70% Frauen, leitend beschäftigt ist hier aber maximal jede Fünfte. Die Liste ließe sich noch lange fortsetzen.



Diese Ungleichheit wollen Organisationen wie die Initiative „Spitzenfrauen Gesundheit“ ändern. Am 20. Februar hat sie der gesundheitspolitischen Sprecherin der CDU/CSU-Bundestagsfraktion, Karin Maag, eine Resolution übergeben: „Die Unterzeichnerinnen und Unterzeichner dieser Resolution fordern die Bundesregierung und die Regierungen der Bundesländer auf, in ihrem jeweiligen Kompetenzbereich verbindliche Regelungen für die paritätische Besetzung von Führungspositionen im Gesundheitswesen zu schaffen.“ Paritätsregeln und Quoten gelten als umstritten, doch es ist mehr als fraglich, ob es ohne sie geht. Seit langem geforderte Verbesserungen der gesellschaftlichen Rahmenbedingungen wie flexiblere Arbeitszeiten (nach skandinavischen Modellen) und nicht zuletzt adäquate Kita-Plätze und -Öffnungszeiten sind bislang nicht umgesetzt. Beachten Sie dazu auch unsere Kurzmeldung (S.24) zur US-amerikanischen Time's Up Healthcare-Initiative. Zum 8. März wies übrigens der Verband der forschenden Pharmaunternehmen darauf hin, dass immerhin eines von drei seiner Mitglieder-Unternehmen (15 von 44) von Frauen geleitet wird.

Wenn Sie sich dieser Ausgabe der *Neuro-Depesche* zuwenden, werden Sie feststellen, dass sich mehrere Beiträge (S. 26, S. 28) mit dem gesundheitlichen Wert einer körperlichen Aktivität befassen. Der Gesamtnutzen ist eindeutig, doch anhaltende Verhaltensänderungen der Patienten sind bekanntlich sehr schwer zu erreichen – wie Veränderungen etablierter gesellschaftlicher Strukturen auch.

Das Team der *NeuroDepesche* wünscht Ihnen nach dem kalendari-schen nun auch einen meteorologischen Frühjahrsanfang!

Jörg Lellwitz  
Chefredakteur

Diese Anzeige ist in  
der PDF-Version nicht  
verfügbar.

**Bei Fragen wenden Sie sich bitte  
an unsere Anzeigendisposition:**

Herr Alfred Neudert,  
Tel.: 089/436630-293,  
E-Mail: [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

## DIE DRITTE SEITE

Untersuchung in Deutschland: Kinder aus reicheren Familien gesünder? INT J ENVIRON RES PUBLIC HEALTH 6

Analyse von Twitter-Tweets: „Psychose“ ist nicht besser als „Schizophrenie“ BJPSYCH BULL 6

## PARKINSON-SYNDROM

**CME** Beginnt Morbus Parkinson im Blinddarm? Geringeres Risiko nach Appendektomie SCI TRANSL MED 7

Morbus Parkinson versus REM-Schlaf-Verhaltensstörung: Unterscheidung mittels Smartphone-App? NEUROLOGY 7

## ADHS



**CME** Organische Umweltgifte: Frühexposition erhöht das ADHS-Risiko ENVIRON INT 8

Eine psychiatrische Störung kommt selten allein: MPH-Therapie der ADHS bei Komorbidität 10

## MULTIPLE SKLEROSE

Neuromyelitis optica: AQP4-Antikörper-Prävalenz im Vergleich BRAIN BEHAV 11

IFNβ-1a (s.c.) per elektronischem Autoinjektor: Adhärenz-Rate über 2 Jahre > 85% ADV THER 11

**CME** Hirnatrophie-Messung in den klinischen Alltag integrierbar? SIENA und icobrain long im Vergleich THER ADV NEUROL DISORD 12

**CME** Chronische cerebrospinale venöse Insuffizienz (CCSVI): Umstrittene Therapie endgültig vom Tisch? NEUROLOGY 12

## AFFEKTIVE STÖRUNGEN

Subklinische Hypothyreose: Wird die Depression gefördert? BMC PSYCHIATRY 16

Tranylcypromin bei therapieresistenter Depression: Wertvolle Therapieoption statt Ultima ratio 17

## EPILEPSIE

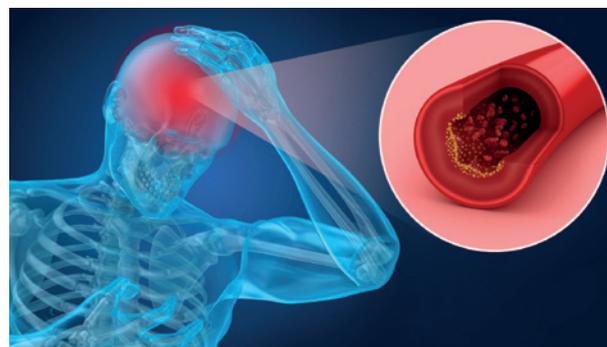
**CME** Pränatale Exposition: ADHS-Risiko durch Valproat verdoppelt JAMA NETW OPEN 17

## KONGRESS

DGPPN-Kongress 28. Nov. – 01. Dez. 2018 in Berlin 18

## VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

**CME** Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern: NOAK bei Kardioversion wirksam und sicher? SCI REP 19



**CME** Akuter ischämischer Schlaganfall: Benzodiazepin-Vorbehandlung erhöht Sterblichkeit BMJ OPEN 19

## SCHIZOPHRENIE

Schizophrenie und bipolare Störung: Agitation belastet die pflegenden Angehörigen ANN GEN PSYCHIATRY 20

Zukunftsorientierte Behandlung der Schizophrenie: Depot-Atypika eröffnet den Patienten Perspektiven 20

Nicht-affektive Psychosen: Familien-Umfeld erhöht bei männlichen Migranten das Risiko SCHIZOPHR RES 22

Besondere Affinität zum D3-Rezeptor: Cariprazin wirkt besonders auf die Negativsymptomatik 22

## KONGRESS

30. Deutscher Schmerz- und Palliativtag 7. – 9. März in Frankfurt/Main 23

## RESTLESS-LEGS-SYNDROM

**CME** Graue Substanz bei RLS und Migräne: Gemeinsame Veränderungen und Unterschiede ANN CLIN TRANSL NEURO 24

DEMENZIELLE SYNDROME

- CME** Kognition bei Demenz bessern: Hilft nun ein körperliches Training oder nicht? ANN GEN PSYCHIATRY 26
- Zerebrale Mikroangiopathie und Neurodegeneration: MRT-Last sagt kognitiven Abbau voraus NEUROLOGY 26

KOPFSCHMERZ



Systematische Recherche und Metaanalyse: Helfen aerobe Übungen gegen Migräne? J HEADACHE PAIN 28

- CME** Kindliche Migräne: CGRP im Plasma als Biomarker nutzbar? FRONT NEURO 29

---

- IM FOKUS 8
- FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 17
- STENO 24
- SITE-SEEING 28
- MED-INFO 30
- IMPRESSUM 29

- CME** Zertifizierte Fortbildung: Fragebogen 31

VORSCHAU AUF DIE KOMMENDE AUSGABE

- CME Affektive Erkrankungen:** Mögliche genetische Faktoren für Suizide und Suizidversuche
- Varia Psychiatrie:** Bleiexposition in der Kindheit verschlechtert psychische Gesundheit als Erwachsene
- CME Demenzielle Syndrome:** Geschlechterunterschiede bei Alzheimer erklärt? Früher Tau-Deposite bei alternden Frauen
- Autismus-Spektrums-Erkrankung:** Die MMR-Impfung erhöht das Autismusrisiko (vermutlich) nicht

Verpassen Sie auf keinen Fall die kommende Ausgabe der **NeuroDepesche** – mit einem Print- oder Digital-Abonnement (Abo-Coupon auf Seite 30 oder unter [www.gfi-online.de/abo](http://www.gfi-online.de/abo)).

# SCHONMAL BEIM KONGRESS EINGENICKT?

Welche Faktoren das Risiko für Kongress-Sekundenschlaf erhöhen (neben Schummerlicht und schlechten Dias), lesen Sie in unserem neuen Supplement



Das Supplement „Die Dritte Seite“ erhalten Sie **nur als Abonnent** der **NeuroDepesche** **exklusiv, gratis und automatisch** zugesandt.

Abonnieren Sie jetzt die **NeuroDepesche** mit dem Coupon auf Seite 30 in diesem Heft oder schnell und komfortabel unter [www.gfi-online.de/abo](http://www.gfi-online.de/abo)

## Untersuchung in Deutschland

### Sind Kinder aus reicheren Familien gesünder?

Der familiäre Hintergrund eines Kindes kann sein Verhalten und seine Gesundheit erheblich beeinflussen. Leipziger Forscher untersuchten nun die Zusammenhänge zwischen dem sozioökonomischen Status (SES) von deutschen Kindern und Jugendlichen und vielen verschiedenen Gesundheitsparametern in einer großen Kohortenstudie.

Im Rahmen der LIFE-Kinderstudie wurden zwischen 2011 und 2018 die Daten von 2.998 Kindern im Alter von drei bis 18 Jahren erhoben. Der sozioökonomische Status (SES) wurde anhand eines Indexes repräsentiert, gebildet aus Bildungsstand, Beruf und Einkommen der Eltern.

Eine höhere (zusammengesetzte) SES-Punktzahl war signifikant (je  $p < 0,05$ ) mit einer besseren Gesundheit der Kinder korreliert, und zwar mit einem geringeren Body Mass Index ( $\beta = -0,26$ ), weniger Verhaltensstörungen ( $\beta = -0,18$ ), selteneren kritischen Life events (Odds Ratio [OR]:



0,93), einem gesünderen Lebensstil einschließlich Ernährung ( $\beta = 0,16$ ), weniger exzessivem Fernsehkonsum (OR: 0,87), weniger Nikotinkonsum (OR: 0,93) und mehr körperlicher Aktivität (OR: 1,18) sowie einer höheren Lebensqualität ( $\beta = 0,21$ ). Keine signifikanten Korrelationen bestanden lediglich zwischen SES und Alkoholkonsum (OR: 1,02) oder den Schlafstörungen der Kinder ( $\beta = -0,04$ ).

Die Stärke der Assoziationen zwischen SES und Kindergesundheit unterschieden sich hinsichtlich der drei SES-Indikatoren (Bildung, Beruf, Einkommen) nicht voneinander. Das Alter der Kinder hatte ebenfalls nur auf wenige Parameter einen Einfluss.

U.a. waren die Assoziationen zwischen SES und den von den Eltern berichteten Verhaltensstörungen und körperlichen Aktivitäten bei den älteren und jüngeren Kindern jeweils stärker als bei denen in der Mitte. Auch das Geschlecht der Kinder moderierte diese Zusammenhänge nicht maßgeblich. JL

Poulain T et al.: Associations between socio-economic status and child health: findings of a large German cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(5) pii: E677 [Epub 26. Feb.; doi: 10.3390/ijerph16050677]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190467](http://www.neuro-depesche.de/190467)

## Analyse von Twitter-Tweets

### „Psychose“ ist nicht besser als „Schizophrenie“

Die Bezeichnung „Schizophrenie“ wird gemeinhin mit Unbehandelbarkeit, Chronizität und gewalttätigem Verhalten assoziiert. Behörden haben vorgeschlagen, diese Stigmatisierung durch Umbenennung in das vermeintlich neutralere „Psychose“ zu verringern. Ob dieser Begriff wirklich positiver besetzt ist, wurde nun anhand von Auswertungen von Twitter-Nachrichten geprüft.

In zwei siebentägigen Perioden wurden Tweets mit den Begriffen „Schizophrenie“, „schizophren“, „Psychose“ oder „psychotisch“ auf [www.twitter.com](http://www.twitter.com) gesammelt und mit „NCapture“ aufgenommen. Auf „NVivo“ wurden diese in den Kategorien Nutzertyp, Tweet-Inhalt, Haltung und Stigmatisierung von zwei unabhängigen Ratern kodiert.

Insgesamt wurden 1.120 Tweets identifiziert, die sich auf Schizophrenie/schizophren und 1.080, die sich auf Psychose/psychotisch bezogen. Von diesen wurden 424 bzw. 416 Tweets in die aktuelle Analyse einbezogen.



„Psychose“ wurde dreimal häufiger in Tweets registriert, die eine negative Einstellung zum Ausdruck brachten ( $n = 131$ ) als „Schizophrenie“ ( $n = 41$ ) (31,5% vs. 9,7%;  $p < 0,0001$ ). In den persönlichen Meinungsäußerungen bzw. den dyadischen Interaktionen der Twitterer ließ sich in 125 Psychose-Tweets (53,4%) eine Stigmatisierung erkennen gegenüber nur 33 (24,6%) bei den „Schizophrenie“ enthaltenden Nachrichten. HL

Passerello GL et al.: Using Twitter to assess attitudes to schizophrenia and psychosis. *BJPsych Bull* 2019; 1-9 [Epub 20. Feb.; doi: 10.1192/bjb.2018.115]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190468](http://www.neuro-depesche.de/190468)

#### KOMMENTAR

Die Begriffe Psychose/psychotisch kamen in einer deutlich höheren Anzahl von Tweets mit negativem Inhalt vor als Schizophrenie/schizophren. Zusammen mit anderen Hinweisen deutet dies darauf hin, dass die Änderung der Bezeichnung Schizophrenie in Psychose die negative Einstellung gegenüber der psychischen Krankheit bzw. die Stigmatisierung der Erkrankten nicht vermindern würde.

#### KOMMENTAR

Diese Resultate an einer großen Kohorte deutscher Kinder unterstreichen den starken Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status und kindlicher Gesundheit. Dieser existiert offenbar nicht nur in ärmeren Ländern oder fernerer Weltregionen, sondern auch in unseren modernen westlichen Gesellschaften.

## Beginnt Morbus Parkinson im Blinddarm?

### Geringeres Risiko nach Appendektomie



Die Pathogenese der Parkinson-Krankheit (PD) beinhaltet die Anhäufung von aggregiertem  $\alpha$ -Synuclein, von der vermutet wird, dass sie im Gastrointestinaltrakt beginnt – möglicherweise begünstigt durch (bes. in ländlichen Gegenden eingesetzte) Pestizide. U. a. ist die Obstipation oft ein PD-Frühsymptom. Nun gibt es Hinweise, dass gerade der Blinddarm bei der PD-Entstehung eine Rolle spielen könnte.

In zwei epidemiologischen Datensätzen von >1,69 Mio. bis zu 52 Jahre nachbeobachteten Menschen (>91 Mio. Personjahre, PJ) wurde untersucht, wie eine Appendektomie das PD-Risiko beeinflusst.

Die Inzidenz einer PD war in der Appendektomie-Gruppe mit 1,60 signifikant

niedriger als bei den Kontrollen ohne Blinddarmentfernung mit 1,98 pro 100.000 PJ. Dies stellt für die Appendektomierten eine Risikoreduktion für die Entwicklung einer PD gegenüber der Bevölkerung um 19,3% dar ( $p < 0,0001$ ). Dabei ist die Risikoreduktion durch die Appendektomie

in ländlichen Regionen größer als in der urbanen Bevölkerung: Die Inzidenzraten pro 100.000 PJ der Appendektomierten lag auf dem Land bei 1,49 vs. 2,00 (-25,4%;  $p < 0,0001$ ) und in der Stadt bei 1,77 vs. 1,97 (ca. -10%; nicht signifikant:  $p = 0,22$ )

Die kumulative Prävalenz einer PD war bei den Personen mit Appendektomie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ebenfalls niedriger: So wurde eine PD bei 1,17 vs. 1,4 von 1.000 Menschen diagnostiziert. Dies entspricht einer hochsignifikanten Risikoreduktion um 16,9% ( $p < 0,0001$ ).

Schließlich erkrankten Menschen mit einer (vor 20 oder mehr Jahren erfolgten) Appendektomie deutlich später: Das Alter bei PD-Diagnose war durchschnittlich 1,6 Jahre niedriger als bei den Patienten ohne Appendektomie ( $p < 0,03$ ). Dies war auch für eine 30 oder mehr Jahre zurückliegende Blinddarmentfernung der Fall ( $p < 0,006$ ), jedoch war die Fallzahl für weitere Analysen zu gering.

JL

Killinger BA et al.: The vermiform appendix impacts the risk of developing Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2018 [Epub 31. Okt.; doi: 10.1126/scitranslmed.aar5280]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190452](http://www.neuro-depesche.de/190452)

## Morbus Parkinson versus REM-Schlaf-Verhaltensstörung

### Unterscheidung mittels Smartphone-App?

Können nur mit Hilfe einer speziell angepassten Smartphone-App Merkmale identifiziert werden, die die Abgrenzung einer idiopathischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung (iRBD) von einer Parkinson-Erkrankung erlauben? Die beste Unterscheidung gelang in einer britischen Studie anhand des erfassten Halte- und Ruhetremors sowie der Stimme.

334 Parkinson(PD)-Patienten, 104 mit einer iRBD und 84 Kontrollen der Oxford Parkinson's Disease Centre (OPDC) Discovery-Studie mussten über einige Tage sieben Aufgaben zur Evaluation von Stimme, Gleichgewicht, Gangart, Finger-Tapping, Reaktionszeit sowie Ruhe- und Haltetremor durchführen, die von der Smartphone-App aufgezeichnet wurden. Verglichen wurden Kontroll- vs. iRBD- bzw. vs. PD-Gruppe und iRBD- vs. PD Gruppe.

998 Aufzeichnungen konnten ausgewertet werden. Danach lagen die durchschnittlichen Sensitivitäts- bzw. Spezifi-

tätswerte zwischen 84,6% und 91,9% bzw. zwischen 88,3% und 90,1% – mit der berücksichtigten Zahl an Tests zunehmend.

Überraschenderweise erwiesen sich hinsichtlich der Unterscheidung von iRBD-Patienten und Kontrollen nach der Stimme der Ruhe- und Haltungstremor am aussagekräftigsten. Für die Unterscheidung von iRBD- und PD-Patienten waren dies die App-Daten für Haltungs- und Ruhetremor, gefolgt von der Stimme. Dass Tremor ein strenger Prädiktor für eine spätere PD ist, zeigt u. a. auch eine retrospektive Studie, in der fünf und zehn Jahre vor der Diagnose die Tremorinzidenz bei Patienten mit späterer PD signifikant höher war als bei den übrigen Personen. Die vom Smartphone aufgezeichnete Reaktionszeit erlaubte dagegen eine nur schlechte Abgrenzung der beiden Krankheitsbilder voneinander. GS

Arora S et al.: Smartphone motor testing to distinguish ... *Neurology* 2018; 91: e1528-e1538 [Epub 19. Sept. 2018; doi: 10.1212/WNL.00000000000063669]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190346](http://www.neuro-depesche.de/190346)

#### KOMMENTAR

Die RBD gehört zu den prodromalen Manifestationen der PD. Motorische Probleme können mit Hilfe klinischer Beurteilungsskalen wie der UPDRS nachgewiesen werden. Doch ihnen fehlt die Sensitivität, um kleinste Veränderungen zu detektieren. Dies gelang mit der speziellen App für Smartphones. Mit ihr kann wohl nicht nur zwischen iRBD und Kontrollen, sondern auch zwischen iRBD- und PD-Patienten mit hoher Genauigkeit unterschieden werden.

#### Frage 1: Wie hoch war die Risiko-Reduktion bei den Appendektomierten in ländlichen Gebieten?

- A ca. 10%  
 B ca. 17%  
 C ca. 19%  
 D ca. 25%  
 E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

#### KOMMENTAR

Patienten mit Appendektomie weisen gegenüber der Bevölkerung ein signifikant niedrigeres Parkinson-Risiko auf. Die Autoren formulieren die Hypothese, dass der gesunde menschliche Blinddarm pathogene Formen von  $\alpha$ -Synuclein enthält, die das Risiko der Entwicklung einer PD erhöhen. Durch Biopsien gewonnen, könnten sie möglicherweise einen frühen Biomarker darstellen. Eine Parkinson-prophylaktische Appendektomie wird selbstverständlich nicht empfohlen.

### Intravenöses Metoclopramid bei Migräne?

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 148 Patienten einer Notaufnahme wurde Metoclopramid (10 mg i.v.) zur Behandlung der akuten Migräne eingesetzt. Die mittlere Reduktion der NRS-Werte in der 30. Minute betrug in der Metoclopramid-Gruppe 4 und in der Kontrollgruppe 3 Punkte. Der Unterschied war ebenso wenig signifikant wie der Bedarf an einer Rescue-Medikation in beiden Gruppen. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Doğan NÖ et al.: Intravenous metoclopramide in the treatment of acute migraines: A randomized, placebo-controlled trial. *Acta Neurol Scand* 2019 [Epub 10. Jan.; doi: 10.1111/ane.13063]

**CBT-I besserte den Schlaf anhaltend** In einer nicht-randomisierten, aber Prüfer-geblindeten Studie absolvierten 31 schlafgestörte Schizophrenie-Patienten vier Sitzungen einer kognitiven Gruppen-Verhaltenstherapie für Insomnie (CBT-I). Post-hoc-Tests zeigten in der CBT-I-Gruppe gegenüber den 33 Patienten der Kontrollgruppe sowohl in Woche 4 als auch in Woche 8 signifikante Verbesserungen im Insomnia Severity-Index (ISI) und im Pittsburgh Sleep Quality-Index (PSQI). Es scheint sich um einen direkten Effekt zu handeln, denn die Werte der Psychotic Symptoms Rating Scale (PSYRATS), des Anxiety Sensitivity-Index (ASI) und des Beck Depression Inventory (BDI) hatten sich zu beiden Zeitpunkten nicht signifikant verändert.

Hwang DK et al.: The effect of cognitive behavioral therapy for insomnia in schizophrenia patients with sleep disturbance: A non-randomized, assessor-blind trial. *Psychiatry Res* 2019; 274: 182-3

**Macht Isotretinoin depressiv?** Eine Metaanalyse von 17 Studien zeigten bei Patienten mit Akne einen Zusammenhang zwischen der Isotretinoin-Therapie und der Besserung depressiver Symptome (Standardisierter mittlerer Unterschied [SMD]: -0,33,  $p < 0,05$ ). Außerdem ergaben die gepoolten Daten von vier Studien eine signifikante Relation zwischen dem Akne-Mittel und dem relativen Risiko depressiver Störungen (RR: 1,15;  $p = 0,14$ ). Erhöht war das RR dabei zwar in den retrospektiven (RR: 1,39;  $p = 0,02$ ), nicht aber in den prospektiven Studien (RR: 0,85;  $p = 0,86$ ). Zur Überprüfung werden randomisierte kontrollierte Untersuchungen benötigt.

Li C et al.: Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(1): e021549 [Epub 21. Jan.; doi: 10.1136/bmjopen-2018-021549]

## Organische Umweltgifte

### Frühexposition erhöht das ADHS-Risiko

Auf der Suche nach kausalen oder zumindest auslösenden Faktoren für eine ADHS wurde in Norwegen die Exposition von Kindern im frühen Lebensalter gegenüber 27 organischen Umweltschadstoffen geprüft. Tatsächlich gingen zwei der Umweltgifte mit einem deutlich erhöhten ADHS-Risiko einher.

In einer Geburtskohorte von 2.606 norwegischen Mutter-Kind-Paaren, die zwischen 2002 und 2009 in die Human Milk Study (HUMIS) eingeschlossen worden waren, lagen für 1.199 Paare Daten zur neurologisch-psychiatrischen Entwicklung der Kinder vor. 55 (4,6%) hatten im Jahr 2016 die Diagnose einer ADHS nach ICD-10 (hyperkinetische Störung) erhalten. Als Proxy für die frühkindliche Belastung wurden die Konzentrationen von 27 organischen Schadstoffen in der Muttermilch in vier Klassen gemessen. Dies waren 14 polychlorierte Biphenyle (PCB), fünf Organochlorpestizide (OCP), sechs bromierte Flammschutzmittel (Polybromierter-Diphenyläther, PBDE) und zwei Perfluoralkylsäuren (PFAS).

Zehn Substanzen zeigten eine Verbindung mit einer kindlichen ADHS, am robustesten war diese für vier: So gingen die Konzentrationen von Perfluoroctansulfonat (PFOS) und  $\beta$ -Hexachlorcyclohexan ( $\beta$ -HCH) mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine ADHS einher: Pro Anstieg der interquartilen Spanne (IQR) der Konzentrationen ergab sich eine Risikoerhöhung um 77% für PFOS (Odds Ratio: 1,77, 95%-KI: 1,16-2,72) und um 79% für  $\beta$ -HCH (OR: 1,79; 95%-KI 1,21-2,65). Da-



rüber hinaus zeigte Hexachlorbenzol (HCB) eine nichtlineare Assoziation mit der ADHS mit einer Risikoverringerng um 53% bei höheren ( $> 8$  ng/g) Konzentrationen (OR: 0,47; 95%-KI: 0,29-0,77) und einem Risikoanstieg im niedrigen Expositionsbereich. Gänzlich unerwartet war, dass die Muttermilch-Konzentrationen des DDT-Metaboliten p, p'-DDE mit einer um 36% geringeren ADHS-Wahrscheinlichkeit verknüpft waren (OR: 0,64; 95%-KI: 0,42-0,97). Die Effekte für die 23 übrigen Schadstoffe waren geringer und uneinheitlicher.

In einer a-posteriori-Analyse wurde festgestellt, dass die wesentliche Quelle für die vier Substanzen der Fischverzehr war (+4-7% pro IQR). Fette Fischarten waren ein Prädiktor für  $\beta$ -HCH, HCB und p, p'-DDE und magerer Fisch für PFOS. JL

Lenters V et al.: Early-life exposure to persistent organic ... *Environ Int* 2019; 125: 33-42

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190453](http://www.neuro-depesche.de/190453)

### Frage 2: Welche Substanz verringerte das ADHS-Risiko?

- A PFOS
- B HCB
- C  $\beta$ -HCH (in niedriger Konzentration)
- D p, p'-DDE
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

#### KOMMENTAR

Für zahlreiche ubiquitäre Umweltchemikalien besteht der Nachweis oder Verdacht einer Neurotoxizität, die sich während der kritischen Phase der Hirnreifung negativ auswirken kann. Die hier inkriminierten PFOS, HCB und  $\beta$ -HCH sind (ebenso wie p, p'-DDE) aufgrund ihrer langen Halbwertszeiten und Umweltbeständigkeit lang verbleibende organische Umweltgifte. Daher werden die Belastungen in den kommenden Jahren nicht zurückgehen. Die kontraintuitiven inversen Assoziationen zwischen ADHS und den p, p'-DDE- bzw. höheren HCB-Spiegeln könnten auf Datenverzerrungen oder zufälligen Verteilungen beruhen, so die Autoren. Klinische Empfehlungen, etwa zum Fischverzehr, sprechen sie nicht aus.

Diese Anzeige ist in  
der PDF-Version nicht  
verfügbar.

**Bei Fragen wenden Sie sich bitte  
an unsere Anzeigendisposition:**

Herr Alfred Neudert,  
Tel.: 089/436630-293,  
E-Mail: [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

## Test in der Metropolregion Hamburg

### Vor der Grundschule auf ADHS screenen?

Um frühzeitig intervenieren und damit die negativen Langzeitfolgen einer ADHS-Erkrankung eindämmen zu können, erscheint eine frühe Diagnose-Stellung sinnvoll. Ein deutsches Team untersuchte nun, inwieweit das Screening auf ADHS-bedingte Symptome bei Vorschulkindern „machbar“ ist und zu welchen Ergebnissen es führt.

Basierend auf verschiedenen soziodemographischen Variablen wurde eine Stichprobe von 500 Kindern (fünf Jahre; 58% Jungen) ausgewählt, die repräsentativ für eine Grundschulzugangsuntersuchung in der Metropolregion Hamburg sind. Ihre Eltern füllten den schriftlichen Fragebogen CBCL aus und wendeten das kurze, auf dem DISYPS-II-Fragebogen basierende Screening-Tool „ADHS-Bogen“ an, auf

dem die Schwere der Symptome auf einer Likert-Skala mit 0-3 bewertet werden.

Allein anhand der wichtigsten Subskala „Aufmerksamkeitsprobleme“ ergaben sich klinisch relevante Hinweise auf eine ADHS bei zehn Kindern (2%). Das ADHS-Screening ergab mit einem CBCL-T-Score > 70 einen ADHS-Verdacht bei 23 Kindern (4,6%). Mit 17 Jungen vs. sechs Mädchen bestand hier ein signifikanter Ge-

## Eine psychiatrische Störung kommt selten allein

### MPH-Therapie der ADHS bei Komorbidität

Eine isolierte ADHS ist bei Erwachsenen eher die Ausnahme als die Regel. Mit der Komorbidität befassten sich kürzlich in Berlin Erwachsenenpsychiater in den beiden Workshops „ADHS und Komorbiditäten“ sowie „Co-Medikation bei ADHS“. Eine wichtige Erkenntnis auf der von Medice organisierten Veranstaltung lautete, dass sich Methylphenidat (MPH) in der Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit ADHS gut kombinieren lässt.

Die ADHS geht zu etwa 80% mit komorbiden psychiatrischen Krankheiten einher, z.B. Persönlichkeits- (35%), depressive/bipolare (40%) oder Angststörungen (20%). Psychische Begleiterkrankungen können eine ADHS auch maskieren. Um eine affektive Störung von einer ADHS zu differenzieren, hilft unter Umständen ein Blick in die Geschichte, etwa auf alte Schulzeugnisse, erklärte Dr. Karsten Herrmann, Witten, da eine ADHS in der Regel bis in die Kindheit zurück reicht. Anamnestisch sei zu beachten, dass die Symptome affektiver Störungen zumeist episodisch auftreten.

In der Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit ADHS wird ein multimodaler Ansatz empfohlen. In der Pharmakotherapie stehen Stimulanzien wie MPH als First-line-Option im Fokus – auch beim Vorliegen komorbider psychischer Störungen. Die Behandlung der ADHS mit

MPH kann über die Symptome der Grunderkrankung hinaus auch kognitive Störungen und das Suchtrisiko positiv beeinflussen. Bei einer depressiven Erkrankung von ADHS-Patienten spricht meist nichts dagegen, beide Störungen gleichzeitig zu behandeln. Im Falle einer Manie wird man zuerst diese behandeln, um die Therapie der ADHS-Symptomatik überhaupt möglich zu machen, so Herrmann in Berlin.

MPH lässt sich mit den allermeisten Medikamenten gut kombinieren, führte Dr. Christian Konkol, Bad Salzflun, aus. Die gleichzeitige Therapie mit MPH und dem Antidiabetikum Metformin etwa ist prinzipiell nicht kontraindiziert. Allerdings müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, die Anzeichen eines kritischen Blutzuckerspiegels wahrzunehmen. Bei der Gabe stark serotonerger Antidepressiva ist darauf zu achten, das sympathomi-

#### KOMMENTAR

Die Studienresultate stimmen mit der hohen Prävalenz von ADHS-Symptomen in einer Metropolregion (1%-4,6%) und den geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Kindern im Vorschulalter überein. Gerade angesichts der chronischen Natur der Erkrankung und des Nutzens eines frühen Behandlungsbeginns scheint ein – bislang in Deutschland routinemäßig nicht durchgeführtes – standardisiertes Screening auf eine ADHS in dieser Population indiziert zu sein.

schlechtsunterschied ( $p=0,03$ ). Bei fünf Kindern (1%), sämtlich Jungen, deuteten sowohl die CBCL/4-18-Werte als auch der ADHS-Bogen auf eine ADHS hin. **HL**

Meckler K et al.: Screening for ADHD-related symptoms ... Front Psychiatry 2018; 9: 612 [Epub 20. Nov.; doi: 10.3389/fpsy.2018.00612]

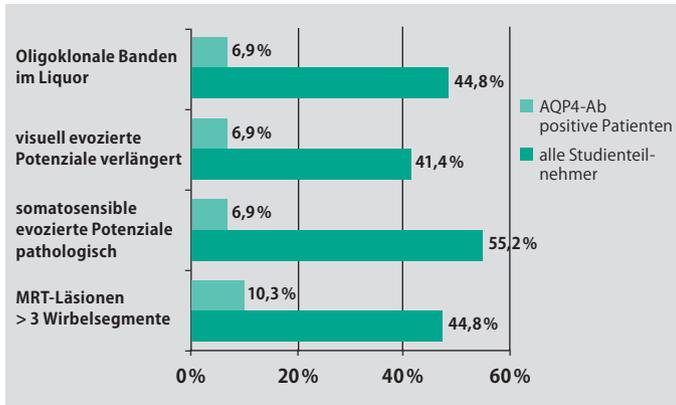
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190475](http://www.neuro-depesche.de/190475)

metische Effekte wie das Schwitzen verstärkt werden können, erklärte Konkol. Die medikamentöse Behandlung einer ADHS wird generell gut vertragen. Angesichts (überwiegend milder) Effekte auf die Herz-Kreislauf-Funktionen werden regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz empfohlen. Ferner können bekanntlich Schlafstörungen und Appetitmangel als Nebenwirkungen auftreten.

Alkohol- und Drogenmissbrauch ist bei ADHS-Patienten mit einer Prävalenz von bis zu 60% um das Drei- bis Vierfache höher als in der Allgemeinbevölkerung. Bei Kokain, Amphetaminen oder Opiaten steht primär die Entgiftung im Vordergrund. Alkoholmissbrauch und Cannabis stellen dagegen keine Kontraindikationen für MPH dar. ADHS-Patienten müssen nicht befürchten, dass eine Suchtentwicklung ausgelöst oder begünstigt wird: Studien bei Jugendlichen fanden zum Teil sogar gegensätzliche Effekte, d.h., dass eine frühzeitige Pharmakotherapie das Risiko einer späteren Suchtentwicklung reduzierte. **MB**

**PRAXIS-WORKSHOP** „ADHS im Dialog, 2018“, Berlin, 8. Sept. 2018. Veranstalter: Medice Methylphenidat: Medikinet®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190478](http://www.neuro-depesche.de/190478)



## Neuromyelitis optica

### AQP4-Ak-Prävalenz im Vergleich

Die Neuromyelitis optica (NMO) – früher als Unterform der MS und inzwischen als eigene Krankheitsentität angesehen – geht zu etwa 70%–80% mit der Anwesenheit von Aquaporin-4-Autoantikörpern (AQP4-Ak) einher. Jetzt wurde geprüft, bei welchen Formen anderer entzündlicher demyelinisierender ZNS-Erkrankungen als der typischen MS der AQP4-Ak-Nachweis positiv ausfällt.

121 typische MS-Fälle und 29 Patienten mit anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen wurden neu diagnostiziert, darunter 14 mit „atypischer MS“ (McDonald MRT-Kriterien 2010 für zeitliche und räumliche Dissemination nicht komplett erfüllt), acht mit akuter transverser Myelitis (TM), drei mit akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM), zwei mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) und je einer mit atypischer Optikusneuritis (ON) oder NMO.

Der AQP4-Ak-Test fiel nur bei drei der 29 Patienten (10,3%) positiv aus: bei zwei atypischen MS- und bei einem ADEM-Patienten. Interessanterweise war ein Patient, der zuvor klinisch mit einer NMO diagnostiziert worden war, AQP4-Ak negativ.

Die Gruppen der drei AQP4-Ab-positiven (10,3%) und 26 negativen Patienten unterschieden sich, und zwar in den klinischen Variablen (längere Krankheitsdauer, höherer EDSS bei Ak-Nachweis), MRT-Befunden (weniger MS-Läsionen im Hirn), Laborwerten (häufig oligoklonale Bande im Liquor) und anderen Untersuchungen (u.a. häufiger pathologische evozierte Potenziale) (s. Abb.). Doch keine dieser Differenzen erreichte – vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen – statistische Signifikanz (je  $p > 0,05$ ). **HL**

#### KOMMENTAR

Die NMO wird im Frühstadium häufig mit einer MS verwechselt. Das kann wichtige klinische Konsequenzen haben: Während bei der MS viele immunmodulatorische Therapien greifen, haben sich diese bei der NMO als unwirksam oder sogar schädlich erwiesen. So rechtfertigt die NMO-Diagnose die Erwägung einer Immunsuppression. Da der AQP4-Ak-Test in dieser Studie nur bei 10% der Patienten mit anderen entzündlichen demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen als der MS positiv ausfiel, empfehlen die Autoren dringend, ihn nicht nur bei TM- und ON-Patienten einzusetzen, sondern auch bei ADEM-Patienten oder bei sonstigen atypisch erscheinenden MS-Fällen.

## IFN $\beta$ -1 $\alpha$ (s.c.) per elektronischem Autoinjektor

### Adhärenz-Rate über 2 Jahre > 85 %

Adhärenz ist bei MS-Patienten eine wesentliche Voraussetzung für die Wirksamkeit der verlaufsmodifizierenden Therapie und damit auch für die Langzeitprognose. In der abschließenden Analyse der Studie READOUTsmart ergab sich jetzt für die subkutane Verabreichung von Interferon-beta (IFN $\beta$ )-1 $\alpha$  mit dem elektronischen Autoinjektor RebiSmart® eine außerordentlich hohe Adhärenz: Sie betrug über zwei Jahre gemittelt mehr als 85%.

Der RebiSmart®-Autoinjektor erleichtert dem Patienten die Selbstinjektion von IFN $\beta$ -1 $\alpha$  (s.c.). Einstellbar sind u.a. Injektionstiefe und -geschwindigkeit. Darüber hinaus ermöglicht die Auslesefunktion des RebiSmart® die Dokumentation der verabreichten Injektionen und damit der objektiven quantitative Adhärenz.

An der nicht-interventionellen Studie READOUTsmart nahmen 392 Patienten (69,6% Frauen) teil, darunter 83,7% mit schubförmig-remittierender MS. Die Patienten injizierten sich mit dem RebiSmart® – jeweils dreimal wöchentlich – für die ersten zwei Wochen 8,8  $\mu$ g (Starterpaket), in Wochen 3 und 4 dann 22  $\mu$ g sowie ab der 5. Woche 44  $\mu$ g. Über zwei Jahre erfasst wurde die Adhärenz quantitativ (Anteil der geplanten Injektionen) und qualitativ (Anteil der Wochen mit korrekter Behandlung). Weitere Studienendpunkte waren u.a. die selbsteingeschätzte Adhärenz (auf einer Skala von 0–10) und die vom Patienten beurteilten Veränderungen von Fatigue, Depression und Lebensqualität sowie die Kognition.

Insgesamt konnten 368 Patienten (93,9%) ausgewertet werden. Die durchschnittliche quantitative Adhärenz betrug über die gesamten zwei Jahre 85,3%. In den Monaten 1–12 hatte sie bei 89,6% und in den Monaten 13–24 bei 83,3% gelegen. Die mittlere qualitative Adhärenz betrug 67,0% (Monate 1–24). Verschiedene Patientenvariablen wie Geschlecht oder Alter (<37 vs.  $\geq$ 37 Jahre), vorherige Medikation, Dosis (44 vs. 22  $\mu$ g) oder eine Patientenbetreuung hatten auf die Adhärenz keinen wesentlichen Einfluss.

Eine hohe quantitative Adhärenz ging interessanterweise mit einer leichten, aber signifikanten Besserung von Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtnis nach den Durchschnittswerten des Symbol Digit Modalities Test (SDMT) einher (Adhärenz  $\geq$  85%: +3,2 [ $p=0,0167$  vs. Baseline] gegenüber Adhärenz < 85%: +2,4 [ $p=0,0844$  vs. Baseline]). **JL**

Rieckmann P et al: Adherence to subcutaneous IFN  $\beta$ -1 $\alpha$  in multiple sclerosis... Adv Ther 2019; 36(1): 175-86. Studie unterstützt von der Merck Serono GmbH, Deutschland

Elektronischer Autoinjektor: RebiSmart®

Interferon-beta (IFN $\beta$ )-1 $\alpha$  (s.c.): Rebiif®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190469](http://www.neuro-depesche.de/190469)

Sakalauskaite-Juodeikienė E et al.: Detection of aquaporin-4 antibodies for ... Brain Behav 2018; 8(11): e01129 [Epub 3. Okt.; doi: 10.1002/brb3.1129]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190454](http://www.neuro-depesche.de/190454)



## Hirnatrophie-Messung in den klinischen Alltag integrierbar?

### SIENA und icobrain long im Vergleich

Bei der MS korreliert die erhöhte Hirnatrophie-Rate mit der Zunahme der körperlichen und kognitiven Behinderung stärker als die üblichen MRT-Befunde zur Läsionslast im Gehirn. Die Ergebnisse zweier Auswertungsverfahren wurden miteinander verglichen.

Im Jahresabstand wurden bei 102 MS-Patienten mit demselben 3T-Scanner dreidimensionale (3D) T1-gewichtete und zweidimensionale (2D)/3D-Fluid-attenuated inversion-recovery sequences (FLAIR)-Aufnahmen angefertigt. Zur Auswertung kamen die als Freeware erhältliche Auswertungssoftware Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy (SIENA) und die kommerzielle, als Medizinprodukt zugelassene vollautomatisierte Software icobrain longitudinal (icobrain long; früher MSmetrix) zum Einsatz.

Mit beiden Methoden wurden die prozentuale Hirnvolumenänderung (Percent change brain volume change, PBVC) und der annualisierte Hirnvolumenverlust (annualized Brain Volume Loss, aBVL) von  $\geq 0,4\%$ ,  $\geq 0,8\%$  und  $\geq 0,94\%$  bei den einzelnen Patienten im Paarvergleich berechnet. Zur Erinnerung: Bei Gesunden liegt der altersbedingte BVL bei  $0,1\% - 0,3\%$  pro Jahr.

Die durchschnittliche annualisierte PBVC nach icobrain long betrug  $-0,59\%$  ( $\pm 0,65\%$ ) und nach SIENA  $-0,64\%$  ( $\pm 0,73\%$ ). Die Werte beider Verfahren

## Chronische cerebros spinale venöse Insuffizienz (CCSVI)

### Umstrittene Therapie endgültig vom Tisch?

Die CCSVI galt eine Zeit lang als ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus der MS – und die operative Beseitigung venöser Abflussstauungen wurde als kausale Therapie propagiert. Wirksamkeit und Sicherheit dieses Eingriffes wurden jetzt doppelblind in einer kontrollierten Phase-II-Studie in Kanada untersucht. Die Ergebnisse sind eindeutig.

Von 104 MS-Patienten mit nachgewiesenen Stenosen der extrakraniellen V. jugularis und/oder V. azygos von  $> 50\%$  wurden 49 zur venösen Ballonangioplastie und 55 zu einem Scheineingriff randomisiert.

Im primären Wirksamkeitsendpunkt, dem MS-Lebensqualitäts-Fragebogen 54 (MSQOL-54) bis Woche 48 ( $n = 103$ ), ergaben sich keine Vorteile für den Eingriff: Die durchschnittliche Verbesserung der körperlichen Composite-Scores betrug  $+1,4$  vs.  $+1,3$  ( $p = 0,95$ ), und im mentalen Composite-Score war die venöse Angioplastie der Schein-Op. mit  $-0,8$  vs.  $+1,2$  tendenziell sogar unterlegen ( $p = 0,55$ ).

Die Wirkungslosigkeit betraf auch ausnahmslos alle anderen „Patient reported Outcomes“ (Fatigue Severity Scale, Schmerz nach NARCOMS etc.), alle klinischen Parameter und alle MRT-Befunde (kontrastmit-

telaufnehmende T1- und neue/vergrößerte T2-Läsionen = Combined unique active [CUA] Läsionen). Fünf Angioplastie-Teilnehmer (10%) und ein scheinbehandelter Patient (2%) erfuhren ein schweres UE. JL

Traboulsee AL et al.: Safety and efficacy of venoplasty ... Neurology 2018; 91: e1660-e1668 [Epub 28. Sept. 2018; doi: 10.1212/WNL.00000000000006423]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190456](http://www.neuro-depesche.de/190456)

#### Frage 4: Die Ballonangioplastie besserte signifikant

- A Lebensqualität
- B Fatigue
- C Schmerzen
- D Läsionen in der MRT
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

#### KOMMENTAR

In dieser MS-Population aus der Real world konnte die Veränderung der Hirnatrophie im Jahresabstand mit der web-basierten Analyse-Plattform icobrain long-Auswertung (trotz einiger Unterschiede) insgesamt vergleichbar gut ermittelt werden wie mit der etablierten SIENA-Methode. Wie die Autoren betonen, stellt die Erfassung der Hirnatrophie als Biomarker für die Neurodegeneration und als Verlaufparameter zur Therapiekontrolle beim einzelnen Patienten nach wie vor eine große Herausforderung dar. Um die Zuverlässigkeit in der klinischen Praxis zu erhöhen, ist die weitere Optimierung von MRT-Analysealgorithmen und -techniken erforderlich.

korrelierten stark miteinander ( $r = 0,805$ ;  $p < 0,001$ ). Sowohl die Übereinstimmung (Inclass-Korrelationskoeffizient [ICC]:  $0,800$ ) als auch die Konsistenz (ICC:  $0,801$ ) waren ausgezeichnet.

Mehr als die Hälfte der MS-Kohorte wies eine pathologisch erhöhte aBVL-Rate von  $\geq 0,4\%$  auf. Dies waren nach SIENA  $55,88\%$  und nach icobrain long  $57,84\%$ . Ungefähr ein Drittel der Patienten zeigte ein aBVL von  $\geq 0,8\%$  ( $33,33\%$  bzw.  $35,29\%$ ). Die höchste aBVL-Kategorie von  $\geq 0,94\%$  fand sich bei ca. einem Viertel der Patienten ( $28,43\%$  bzw.  $23,53\%$ ).

Während sich NEDA 3 (ohne Hirnatrophie) bei  $35,29\%$  der Patienten feststellen ließ, war der Anteil mit NEDA 4 (plus Hirnatrophie) nicht einmal halb so groß. Erneut stimmten die mittels SIENA- und icobrain long ermittelten NEDA-4-Anteile von  $15,69\%$  bzw.  $16,67\%$  der Patienten relativ gut überein. JL

Beadnall HN et al.: Comparing longitudinal brain atrophy measurement techniques in a real-world multiple sclerosis clinical practice cohort: towards clinical integration? Ther Adv Neurol Disord 2019; 12 [Epub 25. Jan.; doi: 10.1177/1756286418823462]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190455](http://www.neuro-depesche.de/190455)

#### Frage 3: Wie viele Patienten wiesen nach icobrain long einen aBVL $\geq 0,94\%$ auf?

- A 57,84%
- B 55,88%
- C 35,29%
- D 23,53%
- E 15,69%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

Diese Anzeige ist in  
der PDF-Version nicht  
verfügbar.

**Bei Fragen wenden Sie sich bitte  
an unsere Anzeigendisposition:**

Herr Alfred Neudert,  
Tel.: 089/436630-293,  
E-Mail: [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

Alzheimer-Krankheit im Stadium von MCI bis Demenz – ein Kontinuum

## Biomarker-gestützte Frühdiagnose und potenzielle Therapieoptionen

Die Demenz ist mit hierzulande 1,4 Millionen Betroffenen eine echte Volkskrankheit – und angesichts der demographischen Entwicklung in den hochentwickelten Ländern zukünftig auch ein großes volkswirtschaftliches Problem. Therapieaussichten bietet das aktuelle Verständnis, dass die neurodegenerative Alzheimer-Erkrankung Jahrzehnte vor den ersten Symptomen einsetzt und so eine Früherkennung im präklinischen Stadium bzw. in dem der leichten kognitiven Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI) ermöglicht. Wie gut sich für deren Diagnostik erste Symptome und etablierte Biomarker eignen, schilderten Demenzexperten auf einem Biogen-Industriesymposium auf dem DGPPN-Kongress im November 2018 in Berlin.<sup>1</sup> Sie gaben auch einen Überblick über die potenziell krankheitsmodifizierenden, sich noch in klinischer Prüfung befindlichen Therapieansätze.

Die Alzheimer-Erkrankung ist mehr als die Alzheimer-Demenz, betonte Prof. Lutz Frölich, Mannheim. Klinisch und neuropathologisch ist sie ein Kontinuum, das vom vollkommen asymptomatischen Stadium über das Stadium der leichten kognitiven Störung bis hin zur manifesten Demenz und zum schwersten Endstadium mit Pflegebedürftigkeit reicht.

### Alzheimer ohne Demenz

Den aktuellen Erkenntnissen zufolge beginnen die neurodegenerativen Veränderungen Jahrzehnte vor den Symptomen. Derzeit wird in Abgrenzung vom „normalen Altern“ differenziert zwischen subjektiver und leichter kognitiver Störung (SCD bzw. MCI) sowie manifester Demenz

(Abb. 1). SCD und MCI wurden „auf der phänotypischen Ebene bisher mehr als Risikozustände begriffen, sind jedoch oft Anfangsstadien eines dimensional Prozesses, der irgendwann in das Stadium der Demenz eintritt“, so Frölich. Das MCI hat Krankheitswert (s. Textkasten re.), die ätiologische Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit ist möglich.

### Amyloid-Kaskade im Fokus

Intrazelluläres (hyper-)phosphoryliertes Tau-Protein (pTau) und Ablagerungen von beta-Amyloid (Aβ) sind die pathognomonischen Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit, wobei die Amyloid-Kaskaden-Theorie die führende ätiologische These ist, erläuterte Priv.-Doz. Dr. med.

### Was ist ein MCI?

Die leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) ist ein heterogenes, unspezifisches klinisches Syndrom, das (altersabhängig) mit einem hohen Risiko für den Übergang in eine manifeste Alzheimer-Demenz einhergeht. Phänotypisch ist das MCI gekennzeichnet durch:<sup>2</sup>

- subjektive kognitive Leistungsabnahme (in der Selbst- und/oder Fremdanamnese)
- objektives kognitives Defizit (>1,5 Standardabweichungen vs. der Norm in neuropsychologischen Tests)
- ein normales allgemeines Intelligenzniveau
- keine Erfüllung der Demenzkriterien
- keine (oder allenfalls diskrete) Einbußen der Alltagskompetenz

In der Praxis müssen die Gedächtnisstörungen durch neuropsychologische Tests objektiviert und die Patienten wegen des Demenzrisikos aufmerksam beobachtet werden.<sup>3</sup> Unter therapeutischer Perspektive ergibt die MCI-Diagnostik mittels Biomarkern insbesondere Sinn, wenn sie sich im Einzelfall ätiologisch zuordnen lässt.

Timo Grimmer, München. Aus dem membranständigen Amyloid-Precursor-Protein (APP) schneiden β- und γ-Sekretasen zwei bis zu 42 Aminosäuren lange Bruchstücke (Aβ) heraus. Bei der Alzheimer-Krankheit fallen vermehrt neurotoxische Aβ<sub>1-42</sub>-Oligomere an, die aggregieren und die Alzheimer-Plaques bilden.

### Biomarker und Frühdiagnostik

Welche Möglichkeiten die Biomarker in der Frühdiagnostik von MCI/Alzheimer heute bieten, legte Prof. Oliver Peters, Berlin, dar. Das „Biomarker-Modell“ (Abb. 2, S.2)<sup>4</sup> illustriert das prodromale Stadium. Strukturelle, funktionelle und molekulare Bildgebungsmarker liefern CT und MRT, <sup>18</sup>Fluor-Desoxyglukose-PET und fMRI sowie das Amyloid- und Tau-PET. Gerade Amyloid-PET und <sup>18</sup>FDG-PET sind „aus der klinischen Forschung nicht wegzudenken“, sagte Peters, „aber in der Praxis eher den Spezialambulanzen vorbehalten“.

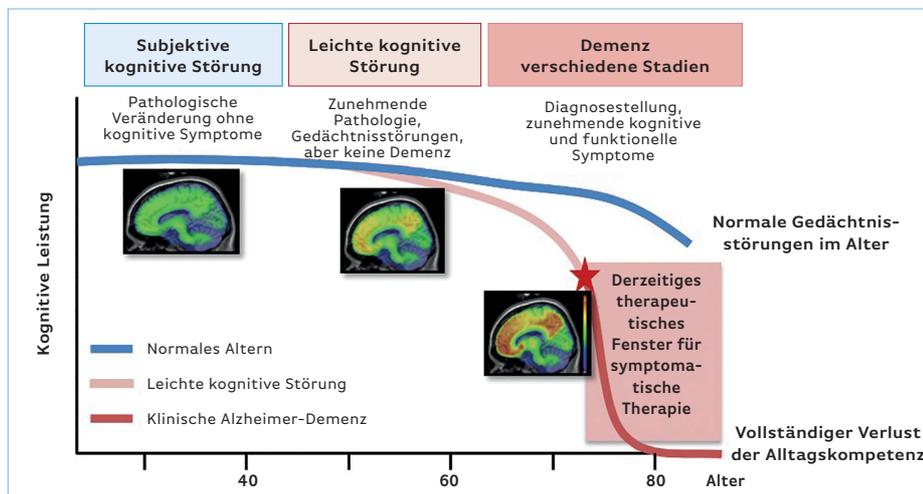


Abb. 1: Das Erkrankungskontinuum beim Morbus Alzheimer reicht von lediglich subjektiven Beeinträchtigungen bis zum kompletten Verlust der Alltagskompetenz. Abb. präsentiert am 29.11.2018 von Lutz Frölich.<sup>1</sup>

Die aussagefähigsten ätiologischen Befunde liefert heute die Liquor-Analyse: Verringerte Konzentrationen an  $A\beta_{1-42}$  bzw. die  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Rate sowie erhöhte Werte an Gesamt- und p-Tau erlauben es, die Wahrscheinlichkeit einer Alzheimer-Erkrankung einzuschätzen.<sup>5</sup>

### Krankheitsmodifizierende Therapien am Horizont

Der therapeutische Ansatz besteht in einer Verringerung der  $A\beta$ -Konzentrationen. Mehrere Alzheimer-Studien zu Hemmern der  $\beta$ -Sekretase und der  $\gamma$ -Sekretase verliefen negativ, zwei weitere werden noch geprüft, schilderte *Grimmer*. Eine Studie zur aktiven „Alzheimer-Impfung“ (Induzierung von Anti-Amyloid-Antikörpern durch das synthetische  $A\beta$  AN1792) wurde aufgrund unerwarteter Meningoenzephalitiden abgebrochen.<sup>6</sup> Anders die „passive Immunisierung“, bei der  $A\beta$  durch monoklonale Antikörper gebunden und eliminiert wird: Drei Antikörper zeigten in klinischen Studien eine deutliche, dosisabhängige Reduktion der Amyloid-Last und erste Hinweise auf klinische Wirksamkeit bei Alltagsaktivitäten und Kognition, betonte *Grimmer*. Er nimmt an, dass es „nur eine Frage der Zeit ist“, wann der erste Antikörper zugelassen werden wird.

- Intensiv zum Alzheimer-Kontinuum geforscht wird am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren. Wichtige Anlaufstellen für Patienten, an die auch Hausärzte ihre Patienten überweisen können, sind die akademischen Memory-Kliniken bzw. die Gedächtnis-Sprechstunden.

### MCI/Alzheimer-Biomarker – auch eine ethische Herausforderung

Mit den neuen Diagnoseverfahren steigt die Möglichkeit der rechtzeitigen Information der Betroffenen und der Sekundärprävention, schilderte *Priv.-Doz. Dr. phil. Mark Schweda*, Oldenburg. Zugleich bestehen in der Praxis noch immer große Unsicherheiten über die Aussagekraft, Interpretation und Mitteilung von Biomarker-Befunden. Da dies zur Verunsicherung und Belastung von Betroffenen und Angehörigen führen kann, bedarf es *Schweda* zufolge der ethischen Auseinandersetzung über Standards der Interpretation und Mitteilung Biomarker-gestützter Diagnosen.<sup>7</sup>

### „Patienten und Angehörige von Beginn an behandeln!“

Da es bis zur Einführung krankheitsmodifizierender Therapien noch dauern wird, stellt sich die Frage, was sich für die Patienten mit MCI und ihre Angehörigen schon jetzt tun lässt. Wie *Prof. Dr. med. Andreas Fellgiebel*, Mainz, erläuterte, zeigen etliche nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Stressreduktion und Stärkung der Resilienz durchaus positive Effekte. Sowohl Patienten als auch Angehörige stehen unter chronischem Stress, hob er in Berlin hervor. U. a. weisen Menschen mit depressiven Symptomen ein doppelt so hohes Risiko für eine anamnestic MCI (aMCI) auf wie Nicht-Depressive,<sup>8</sup> – und Depressive entwickeln auch schneller eine Demenz.<sup>9,10,11</sup>

*Fellgiebel* erteilte jedem therapeutischen Nihilismus eine Absage und empfahl dringend, die nicht-medikamentösen Maßnahmen auszuschöpfen. So lasse sich z. B. mit einer kognitiven Verhaltenstherapie oder interpersonellen Psychotherapie sowie mit emotionsregulierenden, stressreduzierenden Verfahren viel ausrichten, wie u. a. eine Metaanalyse belegt.<sup>12</sup> Auch Achtsamkeitsübungen und Meditation sowie körperliche Aktivität und andere resilienzsteigernde Verfahren können, betonte der Experte, einen positiven Effekt auf Wohlbefinden, Lebensqualität und sogar auf den kognitiven Abbau der Patienten haben.<sup>13,14,15,16,17,18,19</sup>

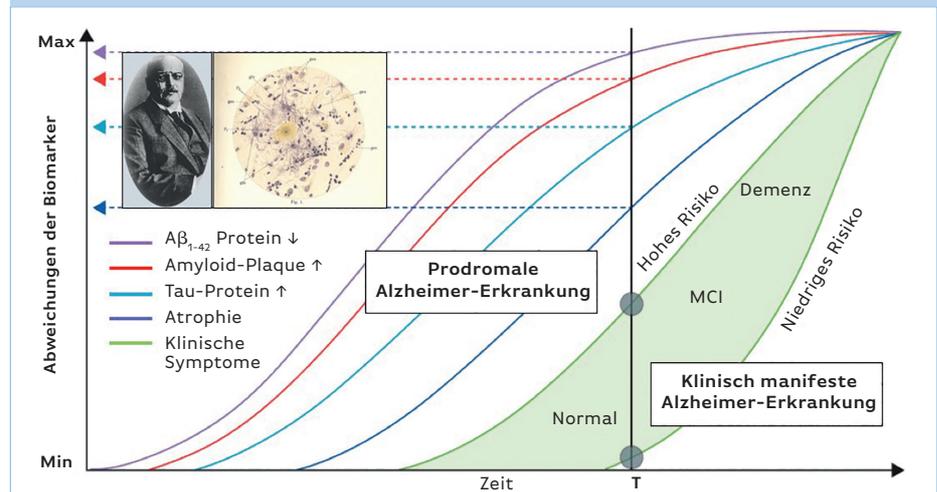


Abb. 2: Das Biomarker-Modell der Alzheimer-Krankheit. Modifiziert nach [4]

### Literatur

1. Industrie-Symposium von Biogen, DGPPN, 29. Nov. 2018 (s. Impressum); 2. Winblad B et al., *J Intern Med* 2004; 256(3): 240-6; 3. Visser PJ et al., *Neurology* 2006; 67(7): 1201-7; 4. Jack CR Jr et al., *Lancet Neurol* 2013; 12(2): 207-16; 5. Lewczuk P et al., *World J Biol Psychiatry* 2018; 19(4): 244-328; 6. Gilman S et al., *Neurology* 2005; 64(9): 1553-62; 7. Schweda M et al., *J Alzheimers Dis* 2018; 62(1): 145-55; 8. Dlugaj M et al., *J Alzheimers Dis* 2015; 45(1): 159-74; 9. Kida J et al., *J Alzheimers Dis* 2016; 51(2): 405-15; 10. Mourao RJ et al., *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31(8): 905-11; 11. Defrancesco M et al.,

*J Alzheimers Dis* 2017; 59(4): 1439-48; 12. Orgeta V et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jan 22;(1): CD009125. doi: 10.1002/14651858.CD009125.pub2; 13. Lehallier B et al., *JAMA Neurol* 2016; 73(2): 203-12; 14. Popp J et al., *Neurobiol Aging* 2015; 36(2): 601-7; 15. Russell-Williams J et al., *Rev Neurosci* 2018; 29(7): 791-804; 16. (z. B.) de Souto Barreto P et al., *J Sci Med Sport* 2018; 21(1): 52-7; 17. Song D et al., *Int J Nurs Stud* 2018; 79: 155-64; 18. Livingston G et al., *Lancet* 2017; 390(10113): 2673-734; 19. Fellgiebel A, *Nervenarzt* 2018; 89(7): 773-8.

### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer  
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München  
Berichterstattung: Jörg Lellwitz  
Quelle u.a.: „Alzheimer-Krankheit ohne Demenz? – Chancen und Herausforderungen der ätiologischen Frühdiagnostik im Stadium des MCI“, Industrie-Symposium beim DGPPN-Kongress, 29. 11. 2018  
Druck: Vogel Druck, Hötting, © 2019 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning

## Tranlycypromin bei therapieresistenter Depression

**Wertvolle Therapie statt Ultima ratio**

Bei einer therapieresistenten Depression (TRD) verwenden viele Ärzte den irreversiblen, nicht-selektiven Monoaminoxidase (MAO)-A/B-Hemmer Tranlycypromin (TCP). Studiendaten sprechen dafür, dass TCP keineswegs eine „Ultima ratio“ darstellt, sondern auch sein früherer Einsatz sinnvoll sein kann. Therapiepraxis und -optionen wurden auf einem von Aristo initiierten Meet-the-Expert im Rahmen des DGPPN 2018 in Berlin diskutiert.

Bis zur Hälfte der depressiven Patienten sprechen auf den ersten Therapieversuch mit Standard-Antidepressiva nicht oder nicht ausreichend an, erläuterte Prof. Thomas Messer, Pfaffenhofen. Und bei jedem Vierten kommt es zur Chronifizierung. Nicht zuletzt, weil Anzahl und Dauer von Rezidiven eng mit der gesamten Morbidität, verringerter Funktionalität und Lebensqualität sowie mit der Mortalität korrelieren, bedarf es der möglichst schnellen Initiierung einer wirksamen Behandlung.

Immer wieder wird nur auf Wirkstoffe aus derselben Substanzgruppe gewechselt, beklagte Messer die gängige Therapiepraxis. „Wenn mit einem Antidepressivum nach drei Wochen noch keine Erfolge zu verzeichnen sind, werden sich mit diesem in der Regel auch keine mehr einstellen“, betonte er in Berlin. Dann ist ein Wechsel auf ein anderes Therapeutikum anzuraten, am besten mit einem anderen Wirkprinzip. Studienauswertungen zeigen, „dass ein Behandlungsversuch mit einem MAO-A/B-Hemmer, der einen ganz eigenständigen Wirkansatz verfolgt, nicht zu spät erfolgen sollte“, hob der Experte hervor. So wurde ein gutes Ansprechen der TRD unter TCP bei 29%-75%, im Mittel bei 58%, gefunden. „Die Einordnung des MAO-A/B-Hemmers als letzte aller Möglichkeiten ist daher veraltet“, so Messer in Berlin.

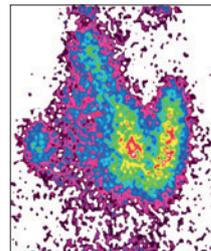
Auch Befürchtungen über mangelnde Therapieoptionen nach einem etwaigen Scheitern von TCP erteilte der Psychiater eine Absage: Nicht anders als unter anderen Antidepressiva bestehen bei einer TCP-Non-Response noch gute Aussichten auf Ansprechen oder sogar Remission: Eine aktuelle Auswertung von 93 nach TCP eingesetzten Therapien ergab bei insgesamt 51,6% eine Response – entweder mit einer TCP-Augmentation/Kombination (75%) oder mit einer Therapie ohne TCP (26,7%).

Gemäß Leitlinien wird TCP eingesetzt, wenn nach Vortherapie mit SSRI und SNRI die Notwendigkeit einer weiteren Eskalation besteht. Bei einer Umstellung auf TCP sollte die Kombination mit serotonerg wirkenden Antidepressiva vermieden werden, eine gemeinsame Gabe mit Trizyklika wie Amitriptylin oder Desipramin hält Messer für möglich. Wichtig ist das Einhalten einer Tyramin-armen Diät. TCP weist eine sehr kurze Halbwertszeit auf und wird nicht über das CYP-System verstoffwechselt. Zu möglichen Nebenwirkungen zählen u.a. orthostatische Dysregulation, Unruhe und Schlafstörungen. Aber TCP zeichnet sich durch eine gute kardiale Verträglichkeit aus, so Messer. EKG-Veränderungen sind nicht zu

## Subklinische Hypothyreose

**Wird die Depression gefördert?**

In einem systematischen Review und anschließender Metaanalyse von 21 Studien wurden die Zusammenhänge zwischen einer Depression und einer subklinischen Hypothyreose untersucht.



Im ersten Teil der Analyse wurden 12.315 Personen aus 15 Studien einbezogen, von denen 1.700 (13,8%) eine subklinische Hypothyreose (SCH) aufwiesen. Der mittlere TSH war bei Personen mit SCH mit  $16,20 \pm 24,75$  vs.  $2,09 \pm 0,57$  mIU/l deutlich höher als bei gesunden Kontrollen ( $p < 0,001$ ). In der gepoolten Analyse wiesen

die SCH-Patienten ein signifikant höheres Depressionsrisiko auf als die euthyroiden Kontrollen (relatives Risiko: 2,35;  $p < 0,001$ ). In einer Subgruppenanalyse der SCH-Patienten  $> 60$  Jahre bestätigte sich der Zusammenhang: Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen wiesen sie ein 1,7-fach höheres Depressionsrisiko (Odds Ratio: 1,72;  $p = 0,020$ ) auf.

**KOMMENTAR**

Eine SCH scheint mit einem erhöhten Depressionsrisiko in Zusammenhang zu stehen. Routinemäßiges Schilddrüsen-Screening und frühe Levothyroxin-Gabe könnten sich bei Depressiven mit SCH positiv auswirken, auch wenn sich für deren Wirksamkeit aus der Studienlage lediglich Hinweise (und keine Evidenz) ableiten lassen. Hier ist noch Forschungsarbeit zu leisten.

In einer zweiten Auswertung von 7.135 Teilnehmern aus sieben Querschnittsstudien fanden sich zwischen den Individuen mit Depression ( $n = 753$ ) und den gesunden Kontrollen in den mittleren TSH-Spiegeln keine signifikanten Unterschiede ( $2,30 \pm 1,18$  vs.  $2,13 \pm 0,72$  mIU/l,  $p = 0,513$ ). Im dritten Analyse-Teil führte die Substitution mit Levothyroxin bei 266 depressiven Teilnehmern mit SCH zwar zu einer Besserung der Depression in drei Studien, doch die gepoolte Analyse aller sechs Studien ergab keine signifikante Verringerung der depressiven Symptome. **HL**

Loh HH et al.: Association between subclinical hypothyroidism and depression: ... BMC Psychiatry 2019; 19(1): 12 [Epub 8. Jan. doi: 10.1186/s12888-018-2006-2] Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190470](http://www.neuro-depesche.de/190470)

erwarten, ebenso wenig wie Blutungsrisiken. Die Patienten nehmen unter TCP so gut wie nicht an Gewicht zu, und es sind keine relevanten Störungen der Sexualfunktion zu erwarten. **MB**

**MEET-THE-EXPERT** „Nonresponse auf Tranlycypromin bei therapieresistenter Depression – Was nun?“ DGPPN-Kongress, Berlin, 28. Nov. 2018. Veranstalter: Aristo Pharma

Tranlycypromin: JatroSom®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190035](http://www.neuro-depesche.de/190035)

## Pränatale Exposition

## ADHS-Risiko durch Valproat verdoppelt

Bekanntlich geht die Valproat-Gabe in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Missbildungen und Störungen der kognitiven Entwicklung bei den Kindern einher. Jetzt prüften dänische Wissenschaftler, ob dieses und andere Antiepileptika auch die Gefahr für eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) des Nachwuchses steigert.

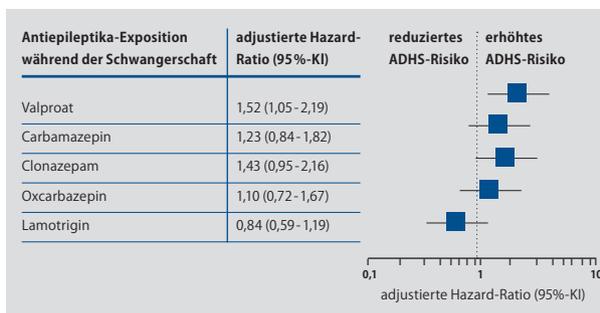
In der Kohortenstudie wurden die Daten aller 1997-2011 in Dänemark lebenden Einzelkinder (n=913.302; Durchschnittsalter 10,1 Jahre) ausgewertet. Die vorgeburtliche Antiepileptika(AED)-Exposition (Carbamazepin, Clonazepam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Valproat) wurde anhand des nationalen Verschreibungsregisters erfasst und mit der ADHS-Inzidenz der Kinder abgeglichen.

Unter den 912.722 Kindern ohne Valproat-Exposition war bei 3,2% (n=29.396) eine ADHS diagnostiziert worden. Unter den 580 in utero exponierten Kindern aber bei 8,4% (n=49). Adjustiert auf ADHS-Risikofaktoren entspricht dies einem um 48% erhöhten ADHS-Risiko (adj. Hazard Ratio: 1,48; 95%-KI: 1,09-2,00).

Beschränkt auf die 7.620 Mütter mit einer Epilepsie fand sich bei den 516 Kindern von 7.104 mit Valproat-Exposition ein um 39% höheres ADHS-Risiko (aHR: 1,39; 95%-KI: 1,00-1,93). Ein derartiger Risikoanstieg zeigte sich bei den 64 Kindern von Valproat einnehmenden Müttern ohne Epilepsie aber nicht (aHR: 1,89; 95%-KI: 0,76-4,68).

War Valproat Teil einer Kombination, ergab sich unter den 149 Kindern (vs. keine AED-Exposition) ein ADHS-Risikoanstieg

um 43%. Als Monotherapie stieg das ADHS-Risiko unter den 431 Kindern um



52% (s. Abb.). Zwischen ADHS und den übrigen AED in Monotherapie waren auch Assoziationen gegeben, diese waren aber statistisch nicht signifikant (s. Abb.).

Gegenüber Lamotrigin als Referenz war das ADHS-Risiko ebenfalls am stärksten unter Valproat erhöht, und zwar um mehr als das Doppelte (aHR: 2,16). Signifikant erhöhten das Risiko auch Clonazepam um 96% und Carbamazepin um 79%, während der Risikoanstieg vs. Lamotrigin unter Oxcarbazepin um 58% nicht signifikant ausfiel (aHR: 1,58; 95%-KI: 0,91-2,58). JL

Christensen J et al.: Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs... JAMA Netw Open 2019; 2(1): e186606 [Epub 4. Jan.; doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6606]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190457](http://www.neuro-depesche.de/190457)

### Frage 5: Um wieviel war das ADHS-Risiko der Kinder bei Valproat-Monotherapie(!) gegenüber AED-Nicht-Exposition erhöht?

- A 39%
- B 48%
- C 52%
- D 79%
- E 96%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

## KOMMENTAR

Ein um das Doppelte erhöhtes ADHS-Risiko der Kinder von mit Valproat behandelten Müttern bestätigt, dass mit diesem Wirkstoff bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht nur wegen des Fehlbildungsrisikos vorsichtig umgegangen werden sollte. Die Ergebnisse widersprechen im Übrigen einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse von vier Studien mit insgesamt 750 Teilnehmern (Veroniki AA et al., 2017), in der sich kein Zusammenhang zwischen pränataler Valproat-Exposition und ADHS fand.

## Zimtsäure bei Parkinson neuroprotektiv?

Im MPTP-Mausmodell der Parkinson-Krankheit war Zimtsäure neuroprotektiv: Die orale Verabreichung der natürlich vorkommenden aromatischen Fettsäure schützte Tyrosinhydroxylase (TH)-positive dopaminerge Neuronen in der S. nigra pars compacta (SNpc) und TH-positive Fasern im Striatum der Tiere. Zugleich wurden striatale Transmitter-Konzentrationen und die Bewegungsaktivität signifikant verbessert. Dies beruht offenbar auf der Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) in Astrozyten, nicht aber über PPAR $\beta$ . Die Zimtsäure hat offenbar therapeutisches Potenzial.

Prorok T et al.: Cinnamic acid protects the nigrostriatum in a mouse model of Parkinson's disease via peroxisome .... Neurochem Res 2019 [Epub 5. Jan.; doi: 10.1007/s11064-018-02705-0]

## TP427 verstärkt VPA-Effekte

Polnische Forscher stellten im Tiermodell tonisch-klonischer Anfälle fest, dass das neue Derivat von 1,2,4-Triazol-3-thion (TP427) die antikonvulsive Wirkung von Valproat (VPA) potenziert. Allein verabreicht erhöhte TP427 die Schwelle für eine elektrische Anfallsinduzierung bei den Mäusen signifikant. Darüber hinaus verstärkte TP427 (10 mg/kg) die antikonvulsive Aktivität von VPA signifikant ( $p < 0,01$ ), nicht jedoch die von Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin. Zugleich war unter TP427 nur die VPA-Gesamtkonzentration im Gehirn erhöht und nicht die der drei anderen Antikonvulsiva. Vielleicht lässt sich der synergistische Effekt von TP427 epilepsitherapeutisch nutzen.

Łuszczki JJ et al.: New derivative of 1,2,4-triazole-3-thione (TP427) potentiates the anticonvulsant .... Pharmacol Rep 2019; 71(2): 299-305

## Alzheimer: Leitmolekül Piperazin?

Agonisten am Transient receptor potential (TRP) canonical canal 6 (TRPC6) erzielten in Modellen der Alzheimer-Krankheit (AD) vorteilhafte Wirkungen. Der neuroprotektive Mechanismus des TRPC6-Agonisten Piperazin (PPZ), der diese Kanäle aktiviert, beruht offenbar auf der Aktivierung des neuronalen Store-operated calcium entry (nSOCE). Jetzt wurde belegt, dass PPZ in Hippocampus-Schnitten von 6 Monate alten Mäusen die gestörte neuronale Langzeitpotenzierung (LTP) wiederherstellt. Dies legt nahe, dass PPZ und seine Derivate Leitmoleküle für die Entwicklung neuer AD-Therapeutika sein könnten.

Popugaeva E et al.: Derivatives of piperazines as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease. Mol Pharmacol 2019 [Epub 29. Jan.; doi: 10.1124/mol.118.114348]

DGPPN-Kongress 28. Nov. – 01. Dez. 2018 in Berlin

## Digitalisierung der Psychiatrie – Fluch oder Segen?

Der Einladung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) nach Berlin sind Ende November etwa 9.000 Teilnehmer gefolgt. Unter dem Motto „Die Psychiatrie und Psychotherapie der Zukunft“ trafen sich Vertreter aus allen Versorgungsbereichen, besuchten die Vorträge von etwa 1500 renommierten Experten und tauschten sich rege aus.

Von der DGPPN-Fachkonferenz „Forschung und digitale Welt in der Psychiatrie. Mögliches und Unmögliches – wo führt der Weg hin?“ hier einige Aspekte.

### Online-Therapien und e-Health

e-Mental-Health ist bereits in der psychiatrischen Versorgungspraxis angekommen. „Während Online-Therapien für Menschen, die bislang keinen Kontakt zum Versorgungssystem haben oder wollen, eine erste Hilfe und Unterstützung sein können, ersetzen sie jedoch keineswegs eine Behandlung durch Fachärzte und psychologische Psychotherapeuten“, gibt Dr. Iris Hauth, Berlin zu Bedenken. Jenseits von Verstehen der Hirnfunktionen und Daten-Auswertung müssen stets auch die reale Lebenswelt, das soziale Umfeld und die Wirkung äußerer Einflüsse auf die psychische Verfassung und die Emotionalität der Erkrankten beachtet werden.

### Big Data, Deep Learning und KI

„Die Künstliche Intelligenz hat enorme Fortschritte gemacht. In Verbindung mit großen Datensätzen sind Leistungen möglich, die früher allein dem menschlichen Gehirn vorbehalten waren“, schilderte Prof. Andreas Meyer-Lindenberg, Mannheim. „Nicht mehr lange und wir haben die Möglichkeit, Gehirnfunktionen naturnah zu simulieren. Das jedoch bedeutet für die Forschung Chance und Risiko zugleich. Bei allem positiven Nutzen, den Künstliche Intelligenz für diverse Anwendungen in der Praxis der Psychiatrie mit sich bringt, müssen wir uns ihrer Konsequenzen im Zusammenhang mit Datenschutz und Privatsphäre bewusst sein“, sagte der Psychiater. „Die Welt steht vor einem Wendepunkt.“

### Übernehmen die Algorithmen?

Auf dem Boden eines humanistischen Weltbildes schlug Prof. Gerhard Gründer,

Mannheim, eher kritische Töne an: Gerade in der Psychiatrie ist die Definition von Gesundheit und Krankheit schon immer Gegenstand ethischer Diskussion.

Wenn diese Grenzziehung auf Algorithmen übertragen wird, die u.a. auf einer smarten, KI-basierten Datenauswertung beruhen, ist es fraglich, ob die stets subjektive seelische Dimension des psychiatrischen Patienten nicht unter die Räder kommt.

Bei der massenhaften Erhebung sensibler Daten ist außerdem zu fragen, wer diese wie und wozu einsetzt: Sind es psychiatrische Institutionen, staatliche Behörden oder gewinnorientierte Konzerne?

### Psychopharmaka-App „NbN2“

Fünf neuropsychopharmakologische Fachgesellschaften arbeiten an der „Neuroscience-based Nomenclature“ (NbN), die auf gesichertem pharmakologischen Wissen statt auf willkürlichen, indikationsbasierenden Begriffen wie „Antiepileptika“, „Antipsychotika“ etc. beruht. Es kann die Adhärenz beeinträchtigen, wenn Patienten z.B. gegen ihre Schmerzen oder Angst ein „Antidepressivum“ erhalten. Die entsprechende (kostenfreie) App „NbN2“ bietet eine Suchfunktion für (derzeit ca. 130) Psychopharmaka. JL

## LITERATURSERVICE

Sie können die englischsprachige Kurzfassung (Abstract) der Originalstudie, die einem Beitrag zugrunde liegt, direkt online lesen, wenn Sie dem Link am Ende des jeweiligen Artikels folgen ([www.neuro-depesche.de/xxxxxx](http://www.neuro-depesche.de/xxxxxx)).

Auf Wunsch schicken wir Ihnen zusätzlich eine Kopie der Volltext-Originalstudie zu (nur zum persönlichen Gebrauch).

**HINWEIS:** Dieser Service steht **exklusiv unseren Abonnenten** zur Verfügung. Diese erhalten eine Originalarbeit pro Ausgabe kostenlos, alle weiteren angeforderten Originalarbeiten kosten € 15,-/Stück (Bezahlung per Rechnung).

Bitte schicken Sie mir folgende Originalarbeit(en):

\_\_\_\_\_

ID-Nr. des Artikels (Nr. hinter [www.neuro-depesche.de/](http://www.neuro-depesche.de/) am Ende des Artikels)

\_\_\_\_\_

ID-Nr. des Artikels (Nr. hinter [www.neuro-depesche.de/](http://www.neuro-depesche.de/) am Ende des Artikels)

\_\_\_\_\_

ID-Nr. des Artikels (Nr. hinter [www.neuro-depesche.de/](http://www.neuro-depesche.de/) am Ende des Artikels)

\_\_\_\_\_

Datum    Unterschrift

\_\_\_\_\_

E-Mail-Adresse

\_\_\_\_\_

Anrede/Titel    Vorname    Name

\_\_\_\_\_

Straße    Hausnummer/Postfach

\_\_\_\_\_

PLZ    Ort

## Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern



## NOAK bei Kardioversion wirksam und sicher?

Die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) wie Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban haben ihre Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in der Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nv-VHF) unter Beweis gestellt. Ob dies auch auf VHF-Patienten zutrifft, die sich einer Kardioversion unterzogen, prüften Essener Kardiologen jetzt in einer Metaanalyse. Als Vergleich dienten Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Die Datenbankrecherche ergab elf Studien mit insgesamt 17.506 Patienten (darunter sieben randomisierte, kontrollierte Studien mit 8.587 und vier Kohortenstudien mit 8.927 Patienten). Insgesamt waren 7.381 Patienten mit NOAK und 10.125 mit VKA wie Warfarin behandelt worden.

Verglichen mit der VKA-Gruppe ging die NOAK-Therapie mit vergleichbaren relativen Risiken für Schlaganfälle und systemische Embolien einher (RR: 1,19;  $p=0,47$ ). Dies war auch für einen hämorrhagischen Schlaganfall (in zwei Studien) der Fall (RR: 0,96;  $p=0,97$ ). Die Gefahr eines Myokardinfarktes (in drei Studien) war in den beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (RR: 0,72;  $p=0,63$ ). Dagegen fiel das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall unter den NOAK (in zwei Studien) signifikant niedriger aus als unter den VKA (RR: 0,09;  $p=0,03$ ).

Relevante Blutungen traten in den NOAK- und VKA-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich häufig auf (RR: 0,86;  $p=0,58$ ). Auch in der Mortalität ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede: weder für kardio-vaskulär bedingten Tod (drei Studien) (RR: 0,53;  $p=0,23$ ) noch für Tod jeglicher Ursache (sechs Studien) (RR: 0,67;  $p=0,26$ ). JL

## KOMMENTAR

Die NOAK scheinen bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF, die eine Kardioversion durchlaufen, ebenso sicher und vergleichbar wirksam zu sein wie die klassischen VKA. Ausnahme ist die höhere prophylaktische Wirksamkeit der NOAK auf ischämische Infarkte. Da die Antikoagulation vor der Kardioversion gestartet werden sollte, sind der verzögerte Wirkbeginn sowie ggf. die Notwendigkeit einer Überbrückungstherapie mit Heparin wesentliche Nachteile der VKA. Die NOAK wirken dagegen bereits nach 1 bis 3 Stunden.

**METAANALYSE** Mincu RI et al.: Novel anticoagulants versus vitamin K antagonists for cardioversion of non-valvular atrial fibrillation ... Sci Rep 2019; 9(1): 3011 [Epub 28. Feb.: doi: 10.1038/s41598-019-39925-5]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190458](http://www.neuro-depesche.de/190458)

## Akuter ischämischer Schlaganfall

## Benzodiazepin-Vorbehandlung erhöht Sterblichkeit

In der prospektiven Kohortenstudie Biostroke wurde die Hypothese getestet, dass Schlaganfälle mit vorheriger Einnahme von Benzodiazepinen ein schlechteres Outcome hinsichtlich Mortalität, funktionellen Fähigkeiten und kognitiven Leistungen haben.

Insgesamt wurden 370 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall eingeschlossen. 62 (18,5%) der 336 auswertbaren Patienten waren vor dem Schlaganfall über mindestens 15 Tage mit einem oralen Benzodiazepin (und keinem weiteren Psychopharmakon) behandelt worden. Neben der Mortalität an Tag 8 und Tag 90 wurden auch die funktionellen Leistungen nach der modifizierten Rankin-Skala (mRS) und dem Barthel-Index (BI) sowie die globale Kognition mittels MMST erfasst.

Die Mortalitätsrate fiel bei den Benzodiazepin-behandelten höher aus als bei den übrigen Patienten, sowohl an Tag 8 (8,1% vs. 2,2%;  $p=0,034$ ) als auch an Tag 90 (25,9% vs. 8,1%;  $p=0,0001$ ). Nach Kontrolle auf die Baseline-Unterschiede anhand eines Propensity-Score-Matching (PSM) (je 56 Patienten) war nur der Unterschied an Tag 90 grenzwertig signifikant: Für diesen Zeitpunkt betrug die Wahrscheinlichkeit eines Versterbens fast das Vierfache (adjustierte Odds Ratio: 3,93;  $p=0,067$ ). In der zusätzlich auf das PSM adjustierten Kohorte war dieser Unterschied mit einer ähnlichen Effektgröße signifikant (adj. OR: 3,50;  $p=0,002$ ).

## Frage 6: Welcher Parameter fiel signifikant(!) zugunsten der NOAK aus?

- A Schlaganfälle und systemische Embolien
- B hämorrhagische Schlaganfälle
- C ischämische Schlaganfälle
- D Myokardinfarkte
- E relevante Blutungen

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

Außerdem ergab sich bei den Benzodiazepin-einnehmenden Patienten etwas häufiger ein schlechtes funktionelles Outcome. In der PSM-adjustierten Kohorte war der mRS-Unterschied an Tag 90 signifikant (adj. OR: 1,89;  $p=0,042$ ).

In den kognitiven Einbußen (MMST < 24 Punkte) ergaben sich bei den an Tag 8 und Tag 90 überlebenden Patienten in keiner Analyse signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. JL

Colin O et al.: Preadmission use of benzodiazepines and stroke outcomes: the Biostroke prospective cohort study. BMJ Open. 2019; 9(1): e022720 [Epub 15. Jan.; doi: 10.1136/bmjopen-2018-022720]  
Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190459](http://www.neuro-depesche.de/190459)

## Frage 7: In der auf das PSM adjustierten Kohorte fiel welches Outcome an Tag 90 signifikant aus?

- A Mortalitätsrate, mRS und MMST
- B Mortalitätsrate und mRS
- C Mortalitätsrate und MMST
- D nur mRS
- E nur MMST

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

## Schizophrenie und bipolare Störung

**Agitation belastet die pflegenden Angehörigen**

Agitation ist ein häufiges Merkmal der Schizophrenie und der bipolaren Erkrankung – und kann die pflegenden Angehörigen ganz massiv belasten. Der Umgang mit den agitierten Patienten und das Ausmaß ihrer Belastung wurden nun im Rahmen einer europäischen Studie an einer gemischten Patienten-Gruppe näher untersucht. Die Zahl der wöchentlich aufgewendeten Stunden war enorm. Ein möglicher Ansatzpunkt, um die Pflegenden zu unterstützen?

Zwischen Okt. 2016 und Jan. 2017 wurden in Großbritannien, Deutschland und Spanien insgesamt 297 Patienten-/Pfleger-Befragungen durchgeführt. Einschlussbedingung war die informelle Betreuung/Pflege eines Patienten, mit der Diagnose einer Schizophrenie (n=138) oder bipolaren Störung (n=159) mit Episoden der Agitiertheit.

Die Belastung der Pflegenden wurde anhand des Fragebogens Involvement Evaluation Questionnaire (IEQ) mit 31 Items (max. Score 108) erfasst. 114 (39%) Pflegende waren Partner/Ehepartner, 53 (18%) Elternteile, 40 (14%) Bruder oder Schwester, 38 (13%) Kinder und 29 (10%) Freunde/Nachbarn. 214 (72%) waren weiblich. Die Pflegenden dieser Kohorte unterstützten die Patienten durchschnittlich 38,3 h (SD ± 40,34) pro Woche, wobei 20% von ihnen (n=58) dafür sogar 50 h oder mehr und immerhin mehr als zwei Drittel (69%) mindestens 20 h aufwendeten.

Der durchschnittliche Score für die Belastung nach IEQ betrug 32,2. Er war mit 35,6 in Spanien am höchstem, lag mit 33,3 in Großbritannien im Mittelfeld und war mit 28,4 in Deutschland am niedrigsten. Die durchschnittliche IEQ-Punktwerte fielen dabei höher aus, wenn die Patienten sich feindlich (41,7), unkontrolliert (40,3) und gewalttätig (39,5) verhielten. Sie lagen etwas niedriger, wenn die Patienten lediglich übererregt (31,8), unruhig (32,6) und angespannt (32,9) waren. Die IEQ-Belastung war übrigen in beiden Diagnose-Gruppen vergleichbar (Schizophrenie: 31,9; bipolar Störung 32,5). Wichtig: Die Belastung nach IEQ stieg mit der mittleren Zahl an Pflegestunden pro Woche (fast) linear an: 1-10 h: 24,5 Punkte; 11-20 h: 27,8 Punkte; 21-30 h: 33,5 Punkte; 31-40: 37,3 Punkte; 41-50 h: 34,1 Punkte und > 50 h: 43,4 Punkte. **HL**

Blanthorn-Hazell S et al.: A survey of caregiver burdens in those providing informal care for patients with schizophrenia or bipolar disorder with agitation: results from a European study. *Ann Gen Psychiatry* 2018; 17: 8 [Epub 10. Feb.; doi: 10.1186/s12991-018-0178-2]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190471](http://www.neuro-depesche.de/190471)

**KOMMENTAR**

Die Belastung der überwiegend weiblichen pflegenden Angehörigen von schizophrenen oder bipolar Erkrankten mit Agitiertheitsepisoden ist hoch. Sie wird durch das Verhalten der Patienten und vor allem durch die Anzahl der wöchentlich aufgewendeten Stunden stark beeinflusst.

## Zukunftsorientierte Behandlung der Schizophrenie

**Depot-Antipsychotikum eröffnet den Patienten Perspektiven**

Die Therapie der Schizophrenie zielt schon lange nicht mehr nur auf die reine Symptomreduktion und Verhinderung von Rückfällen ab. Mit dem atypischen Depot-Antipsychotikum Aripiprazol-Depot lassen sich auch die funktionellen Fähigkeiten und die Lebensqualität der Patienten verbessern. Die Studien- und Erfahrungslage dazu schilderten jüngst erfahrene Psychiater auf einem Satellitensymposium von Lundbeck/Otsuka auf dem DGPPN-Kongress 2018 in Berlin.

Die umfangreiche Studienlage zeigt, dass die kontinuierliche Therapie mit Aripiprazol-Depot nicht nur langfristig die Positiv- und Negativsymptomatik reduzieren sondern auch das Rezidiv-Risiko und die Rehospitalisierungsrate verringern kann. Im Behandlungsverlauf der Schizophrenie rücken daneben „eine möglichst umfassende Wiedereingliederung in das soziale Umfeld und die Ausbildung bzw. das Arbeitsleben mit möglichst hohem subjektivem Wohlbefinden sowie hoher Lebensqualität und Funktionalität in den Fokus“, schilderte *Prof. Christoph U. Correll*, Berlin/New York die aktuellen Therapieziele.

In der Tat kann es mit einer Depot-Therapie gelingen, dass die Patienten ein weitgehend normales, nicht von der Krankheit geprägtes Alltagsleben führen können. So zeigen die QUALIFY-Studie und ihre Extension, dass Aripiprazol-Depot gegenüber Paliperidonpalmitat (beide 1 x mtl.) die Lebensqualität der Patienten nach dem Gesamtscore der Heinrich-Carpenter Quality of Life Scale (QLS) verbessern kann – und dass die Effekte anhaltend sind, berichtete *Prof. Hans-Peter Volz*, Werneck. Gerade bei den Merkmalen Zielstrebigkeit, Motivation und Empathie, zusammengefasst in der QLS-Domäne „intrapyschische Grundlagen“, zeigte sich Aripiprazol-Depot dem Vergleichsmedikament überlegen.

Dass auch Patienten, die stabil auf ein orales Antipsychotikum eingestellt sind, von einer Depottherapie relevante Vorteile haben können, belegen u.a. neue Daten einer multizentrischen, prospektiven nicht-interventionellen Studie (NIS) mit 242 Patienten, die auf dem DGPPN als Poster vorgestellt wurden, erläuterte *Prof. Klaus Wiedemann*, Hamburg. Er sieht in seinem Behandlungsalltag bei Patienten, die auf Aripiprazol-Depot umgestellt wurden, „häufig eine Verbesserung der psychotischen Symptomatik, der Funktionalität und der subjektiven Lebensqualität“. Da überdies etliche Patienten ein Depot-Präparat wünschen, „lohnt es sich immer, diese Therapie anzubieten“. **JL**

**SATELLITENSYMPOSIUM** „Die Zukunft im Blick – Schizophrenie-Behandlung mit Perspektive“, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (DGPPN), Berlin, 29. Nov. 2018. Veranstalter: Lundbeck GmbH/Otsuka Pharma GmbH

Aripiprazol-Depot: Abilify Maintena®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190472](http://www.neuro-depesche.de/190472)

Diese Anzeige ist in  
der PDF-Version nicht  
verfügbar.

**Bei Fragen wenden Sie sich bitte  
an unsere Anzeigendisposition:**

Herr Alfred Neudert,  
Tel.: 089/436630-293,  
E-Mail: [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

## Nicht-affektive Psychosen

**Familien-Umfeld erhöht bei männlichen Migranten das Risiko**

Die Determinanten eines erhöhten Psychose-Risikos bei Einwanderern sind unklar. Jetzt wurde in einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie in Schweden untersucht, ob es für nicht-affektive Psychosen eine Rolle spielt, ob die Migranten mit oder ohne ihre Familien gekommen sind. Es fanden sich unerwartete Unterschiede zwischen Männern und Frauen.



Bis 2011 oder bis zur Diagnose einer nicht-affektiven Psychose (ICD-9/-10), Emigration oder Tod nachbeobachtet wurde eine Kohorte von 838.717 im Alter von 14 Jahren oder später nach Schweden eingewanderten Menschen (geb. 1968-97). Sie stammten überwiegend aus Europa (39,0%) sowie aus dem Nahen Osten / Nordafrika (23,2%) und Asien / Ozeanien (20,9%). Es wurden 6.016 Fälle nicht-affektiver Psychosen registriert (Inzidenz: 89,9 pro 100.000). Männer (50,5%) und Frauen (49,5%) waren in etwa gleich häufig betroffen.

Vollkommen allein eingewanderte Frauen hatten gegenüber Frauen, die mit oder zu ihrer Familie, jedenfalls nicht allein, migrierten, nach Adjustierung auf verschiedene Variablen ein deutlich um 31% erhöhtes Psychose-Risiko (adjustierte Hazard Ratio: 1,31; 95%-KI: 1,11 bis 1,54). Dies entsprach den Annahmen.

Während das Risiko der Frauen, die unmittelbar mit oder zu ihrer Familie einwanderten, nicht erhöht war, fand sich bei den Männern – entgegen dem erwarteten Schutzeffekt – der gegenteilige Zusammenhang: Die mit ihrer Familie erfolgte Migration der Männer war gegenüber allein eingewanderten Männern mit einem um 16% erhöhten Psychose-Risiko verbunden (adj. HR: 1,16; 95%-KI: 1,00 bis 1,34). Mit einer Risikohöherung um 35% noch stärker psychosegefährdet waren Männer, die zu ihrer bereits in Schweden lebenden Familiengemeinschaft (= mindestens ein erwachsener Verwandter ersten Grades) gezogen waren (aHR: 1,35; 95%-KI: 1,21-1,51). **HL**

Während das Risiko der Frauen, die unmittelbar mit oder zu ihrer Familie einwanderten, nicht erhöht war, fand sich bei den Männern – entgegen dem erwarteten Schutzeffekt – der gegenteilige Zusammenhang: Die mit ihrer Familie erfolgte Migration der Männer war gegenüber allein eingewanderten Männern mit einem um 16% erhöhten Psychose-Risiko verbunden (adj. HR: 1,16; 95%-KI: 1,00 bis 1,34). Mit einer Risikohöherung um 35% noch stärker psychosegefährdet waren Männer, die zu ihrer bereits in Schweden lebenden Familiengemeinschaft (= mindestens ein erwachsener Verwandter ersten Grades) gezogen waren (aHR: 1,35; 95%-KI: 1,21-1,51). **HL**

Dyxhoorn J et al.: Family networks during migration and risk of non-affective psychosis: A population-based cohort study. *Schizophr Res* 2019; pii: S0920-9964(19)30047-7. [Epub 7. Feb.; doi: 10.1016/j.schres.2019.01.044]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190476](http://www.neuro-depesche.de/190476)

## KOMMENTAR

Entgegen der Erwartung bot die Migration mit der Familie oder in Familiennetze im Gastland Männern (anders als den Frauen) nicht nur keinen Schutz vor einer nicht-affektiven Psychose, sondern erhöhten das Risiko sogar. Die unterschiedlichen Gefährdungen deuten auf geschlechtsspezifische Besonderheiten im Migrationsprozess hin, für die bislang noch keine Erklärungen vorliegen.

## Besondere Affinität zum D3-Rezeptor

**Cariprazin wirkt auf Negativsymptome**

Das atypische Antipsychotikum Cariprazin hat vor mehr als einem Jahr die Zulassung zur Behandlung von Schizophrenie-Patienten erhalten. Seine besonders hohe Affinität zum D3-Rezeptor und seine klinischen Wirkungen, insbesondere bei Patienten mit dominierenden negativen Symptomen, schilderten Experten auf einem von Recordati organisierten Satellitensymposium beim DGPPN-Kongress 2018 in Berlin.

„Das Rezeptorprofil von Cariprazin unterscheidet sich deutlich von den anderen verfügbaren Antipsychotika“, erläuterte *Dr. Ágota Barabásky*, Budapest. Der D3/D2-Rezeptor-Partialagonist/-antagonist weist unter allen Antipsychotika die höchste Affinität zum D3-Rezeptor auf. „Ein partieller D3-Agonismus/Antagonismus kann u.a. die Aktivität der somatodendritischen D3-Rezeptoren hemmen und so zu einem Dopamin-Anstieg im präfrontalen Kortex führen“, ergänzte *Prof. Ion-George Anghelescu*, Selent. „Dies kann zu einer Verbesserung der Negativsymptome beitragen. Gleichzeitig ist Cariprazin ein partieller D2-Agonist/Antagonist, der auch die Positivsymptome in die richtige Richtung beeinflussen kann.“

Dass Cariprazin wirksam und verträglich ist, zeigen insgesamt acht klinische Studien. In drei randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien über sechs Wochen zur Akuttherapie verringerte Cariprazin (1 x 1,5-6,0 mg/d, oral) die Akutsymptomatik gegenüber Placebo signifikant. Die rezidivprophylaktische Wirksamkeit, so *Barabásky*, belegt eine ebenfalls Placebo-kontrollierte und doppelblinde Langzeitstudie über bis zu 72 Wochen.

Die spezielle Wirkung des Atypikums bei überwiegender Negativsymptomatik zeigt eine Studie an 420 Schizophrenie-Patienten: Unter Cariprazin (3-6 mg) kam es über 26 Wochen gegenüber Risperidon (3-6 mg) zu einer signifikanten stärkeren Verbesserung sowohl des Faktorscores für Negativsymptomatik (FSNS) der PANSS ( $p = 0,002$ ) als auch des psychosozialen Funktionsniveaus nach der Skala Personal and Social Performance (PSP) ( $p < 0,0001$ ).

Diese Therapieeffekte waren auch maßgeblich für die positive Bewertung des G-BA: So ist Cariprazin das erste Antipsychotikum, dem seit 2011 ein therapierelevanter Zusatznutzen attestiert wurde, in diesem Fall bei Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik. Die G-BA-Bewertung belegt, so *Prof. Wolfgang Fleischhacker*, Innsbruck, „dass der neue Behandlungsansatz durch Cariprazin nicht nur ein Schlagwort ist, sondern sich auch anhand der Datenlage ableiten lässt“. Im Übrigen weist Cariprazin ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf – auch hinsichtlich metabolische Parameter, Gewichtszunahme sowie QT-Verlängerung und Prolaktinspiegel. **JL**

**SATELLITENSYMPOSIUM** „Cariprazin – ein neuer Behandlungsansatz in der Schizophrenie“, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (DGPPN), Berlin, 30. Nov. 2018. Veranstalter: Recordati Pharma

Cariprazin: Reagila®

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190473](http://www.neuro-depesche.de/190473)

## 30. Deutscher Schmerz- und Palliativtag, 7. – 9. März in Frankfurt

### Chronischer Kopfschmerz, Cannabis und mehr ...

Etwa 2.000 schmerztherapeutisch Tätige nahmen am 30. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) in Frankfurt am Main teil. Neue Forschungsergebnisse und Empfehlungen der DGS sorgten für eine lebhaft Diskussionsrunde um die Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzen.

Das Motto des Kongresses lautete „Individualisierung statt Standardisierung“.

#### Sorgfältige Diagnostik bei chronischen Kopfschmerzen

Bei chronischen Kopfschmerzen ist laut Prof. Andreas Straube, München, eine sehr sorgfältige Differenzialdiagnostik essenziell. „Chronisch“ stehe hier – im Gegensatz zu anderen Erkrankungen – nicht für eine besonders lange Krankheitsdauer, sondern für eine hohe Kopfschmerzfrequenz, nämlich an monatlich mehr als 15 Tagen (seit mind. drei Monaten). Differenzialdiagnostisch abzugrenzen seien neben der Migräne und den chronischen Spannungskopfschmerzen auch trigeminoautonome Kopfschmerzen wie der Clusterkopfschmerz mit migränösen Begleitsymptomen oder die Hemicrania continua, aber auch sekundäre Kopfschmerzformen wie der Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch oder die idiopathische intrakranielle Hypertension.

#### Chronische Migräne – Komorbidität erhöht das Risiko

„Jedes Jahr erleben 2,5 – 4,6% der von episodischer Migräne (EM) Betroffenen eine Entwicklung hin zur chronischen Form“, berichtet Straube. Etwa der gleiche Anteil weise eine spontane Rückkehr von der chronischen Migräne (CM) zur EM auf. Zu den nachweislich modifizierbaren Risikofaktoren für eine Chronifizierung zählt der Neurologe unter anderem eine hohe Attackenfrequenz, somatische oder psychische Komorbidität, darunter besonders weitere Schmerzerkrankungen oder Depressionen, aber auch Medikamentenübergebrauch und Koffeinmissbrauch, Adipositas, Schnarchen und Schlafapnoe. Ein niedriger Bildungsstand, hohes Alter,

Kopfverletzungen und bestimmte genetische Faktoren erhöhen ebenfalls das Risiko. Für weitere Faktoren wie etwa Allodynie, Entzündungsprozesse und Thromboseneigung gibt es Straube zufolge Hinweise auf chronifizierende Effekte.

#### Nichtmedikamentöse Prophylaxe

Dass die Basistherapie bei chronischer Migräne in einer nichtmedikamentösen Behandlung besteht, ist laut Straube mittlerweile selbstverständlich. Diese schließe die Förderung eines regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus sowie psychotherapeutische Maßnahmen ein. Letztere umfassen unter anderem Psychoedukation mit der Vermittlung eines biopsychosozialen Krankheitsmodells, Entspannungstechniken sowie kognitiv-verhaltenstherapeutisch basierte Verfahren einschließlich Biofeedback. Auch zur Akupunktur gäbe es mittlerweile Wirksamkeitsbelege.

#### Pro und Kontra: Nur Fertigpräparate oder auch Blüten?

Mit der seit März 2017 geltenden Gesetzesänderung ist unter bestimmten Voraussetzungen (ohne Beschränkung auf bestimmte Indikationen) die Verordnung sowohl von Cannabispräparaten mit definiertem Wirkstoffgehalt als auch von Cannabisblüten legal. Ob beide Zubereitungsarten Verwendung finden sollten, etwa zur Behandlung therapieresistenter chronischer Schmerzsyndrome, wird kontrovers diskutiert. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin rät ausdrücklich von den Blüten ab. „Durch die Zubereitungsprozeduren schwankt die Wirkstoffkonzentration zu sehr, die Dosis ist schwierig zu regulieren, und die Gefahr einer übertherapeutischen Dosierung hoch“, erklärte DGS-Vizepräsident Norbert Schür-



mann, Moers. Andere Schmerztherapeuten wiederum berichten über positive Verläufe, bei sehr niedrigen Dosen gerauchter Cannabisblüten, ohne Zeichen einer Toleranz- oder gar Abhängigkeitsentwicklung. Möglicherweise sei, so Dr. Patric Bialas, Homburg/Saar, die spezielle Pharmakodynamik nach Inhalation – sehr hoher, aber kurzer Wirkstoffpeak – für die Modulation einer fehlgeleiteten Schmerzverarbeitung sogar von Vorteil. Somit plädiert Bialas dafür, das Spektrum der für die Behandlung therapieresistenter Krankheiten oder auch in der Palliativsituation verfügbaren Cannabiszubereitungen nicht übereilt und ohne triftigen Grund einzuschränken.

#### Chronischer Schmerz – verändertes T-Zellmuster

PD Dr. Jens Michael Heyn und PD Dr. Benjamin Luchting, beide München, erhielten den diesjährigen Deutschen Förderpreis für Schmerzforschung und Schmerztherapie. Damit wurden ihre wissenschaftlichen Arbeiten gewürdigt, mit denen sie u.a. zeigen konnten, dass Menschen mit chronischen Rückenschmerzen oder neuropathischen Schmerzen spezifische Veränderungen in der Zusammensetzung ihrer T-Zellpopulationen aufwiesen. Dies betrifft eine signifikante Zunahme antiinflammatorischer T<sub>reg</sub>-Zellen und eine Abnahme proinflammatorischer Th<sub>17</sub>-Zellen. Die T-Lymphozyten scheinen demnach ein wichtiges Bindeglied im Dialog zwischen Schmerz- und Immunantwort zu spielen. Das Wissen darum kann möglicherweise bei Menschen mit chronischen Schmerzen die Basis für neuartige, spezifischere Therapiekonzepte bilden. TH

## IS-Flüchtlinge in syrischem Lager

08-03-2019: UN und Int. Rotes Kreuz sind zutiefst besorgt über die Notlage von Zivilisten, die aus dem letzten vom „Islamischen Staat“ gehaltenen Gebiet geflohen sind. Allein letzte Woche sind im Lager Al-Hol im Nordosten Syriens etwa 15.000 Menschen angekommen. Etwa 90% der inzwischen fast 57.000 sind Frauen und Kinder; viele der Kinder sind jünger als fünf Jahre. U.a. müssen die Flüchtlinge wegen mangelnder Zelte draußen schlafen. Schon im Januar hatte die WHO gemeldet, dass 29 Kinder/ Neugeborene gestorben waren, hauptsächlich an Unterkühlung.

## US-Demokraten Medicare für Alle?

06-03-2019: Gegenoffensive zu Trumps Gesundheitspolitik: Statt „Obamacare“ abzuschaffen hat eine Gruppe von demokratischen Abgeordneten jetzt Pläne für ein „Medicare for All“ enthüllt. Dabei soll die in den USA übliche private Krankenversicherung durch ein neues, vom Staat mitfinanziertes Gesundheitssystem „für Alle“ ersetzt werden. Die Leistungen sollen u.a. Zahnersatz, Sehhilfen und sogar Abtreibungen umfassen.

## Time's Up Healthcare (TUH)

04-03-2019: Die Jan. 2018 in der US-Unterhaltungsindustrie gestartete Time's Up-Bewegung hat sich auf viele Branchen ausgeweitet. Jetzt gibt Time's Up Healthcare (TUH) bekannt, dass sie unter Pflegepersonal, Ärzten, Apothekern etc. innerhalb von sechs Monaten nach Gründung Dutzende Mitglieder gewonnen hat. Ziel ist die Abschaffung von Diskriminierung, Belästigung und Missbrauch am Arbeitsplatz, aber auch die Geschlechtergleichstellung im US-Gesundheitssystem.

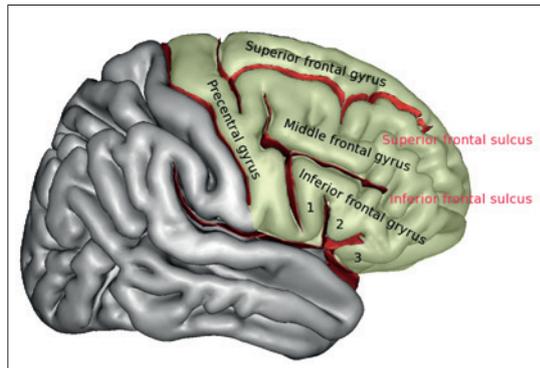
## Jetzt Malaria in Venezuela?

21-02-2019: Im *Lancet Infectious Diseases* wird davor gewarnt, dass sich Epidemien über die Grenzen Venezuelas hinaus ausbreiten und zu einem regionalen Notstand führen könnten. Neben Masern und anderen durch Impfung vermeidbaren Infektionskrankheiten könnte der anhaltende Anstieg der – 1961 eradizierten – Malaria möglicherweise unkontrollierbar werden: In Venezuela stiegen die Fälle 2010–2015 um knapp 360% und zwischen 2016 und 2017 um 71% an. Gründe sind die abnehmende staatliche Mücken-Bekämpfung und der Mangel an Malaria-Medikamenten.

## Graue Substanz bei RLS und Migräne

# Gemeinsame Veränderungen und Unterschiede gegenüber Gesunden

Eine Migräne und ein Restless-Legs-Syndrom (RLS) zeigen untereinander eine hohe Komorbidität – und teilen auch pathologische neuroanatomische Merkmale. Gemeinsame neuronale Signaturen ergab jetzt auch eine Studie, in der Veränderungen in der grauen Substanz untersucht wurden. Dies betraf insbesondere den Gyrus frontalis medius (MFG).



Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigen sich folgende Unterschiede: Migräne-Patienten wiesen ein größeres GMV im rechten Precuneus und jeweils linksseitig im oberen Gyrus frontalis und Gyrus praecentralis auf als die RLS-Patienten. Bei Letzteren fanden sich signifikante GMV-Anstiege jeweils links im lateralen Okzipitalkortex, in Kleinhirn und Vermis sowie im fusiformen Okzipitalkortex.

In die Studie wurden 116 Teilnehmer aufgenommen: 27 mit RLS, 22 mit Migräne, 22 mit RLS plus Migräne und 45 gesunde Kontrollen. Mittels hochauflösender T1-gewichteter MRT-Aufnahmen (3 Tesla) und voxelweiser Auswertung wurden die globalen und regionalen Volumina mit Fokus auf der grauen Substanz (GMV) bestimmt.

In den Gesamtvolumina von GM, WM, Liquorräumen und dementsprechend im Gesamthirnvolumen (TIV) ergaben sich zwischen den vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

### KOMMENTAR

Dass Migräne- und RLS-Patienten – vor allem frontal, okzipital und zerebellar – abweichende GMV-Muster aufwiesen, spricht für Unterschiede in der Pathophysiologie der beiden Erkrankungen. Ein gemeinsames Merkmal scheint dagegen ein größeres GMV des Gyrus frontalis medius (MFG) zu sein. Als Teil frontaler Netzwerke ist der MFG u.a. assoziiert mit der Attacken-Häufigkeit bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne sowie den Exekutivfunktionen. Bei RLS-Patienten bestehen z.B. Zusammenhänge zwischen MFG und RLS-Symptomen, Dysfunktionen bzw. Modulation der nozizeptiven Wahrnehmung, der Aufmerksamkeitsnetzwerke und der inhibitorischen Kontrolle. Somit könnten die MFG-Veränderungen eine gemeinsame, pathophysiologisch relevante neuronale Signatur dieser zwei Erkrankungen darstellen, so die Hypothese der Autoren. Die Rolle des MFG bei Migräne und RLS sollte weiter erforscht werden.

Die Konjunktionsanalysen ergaben bei Migräne und RLS keinerlei Übereinstimmungen in regionalen GMV-Verringerungen, aber eine beiden Erkrankungen gegenüber den Kontrollen gemeinsame GMV-Zunahme, nämlich (besonders rechtsseitig) im MFG. Genau dieser Befund lag auch in der Gruppe mit Migräne plus RLS vor. Interessanterweise korrelierte das GMV des rechten MFG in der Komorbiditätsgruppe negativ mit der Schlafqualität (nach dem Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) der Patienten.

Yang FC et al.: Patterns of gray matter alterations... *Ann Clin Transl Neuro* 2018; 6: 57-67 [doi: 10.1002/acn3.680. eCollection 2019 Jan.]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190460](http://www.neuro-depesche.de/190460)

## Frage 8: Das GMV welcher Struktur korrelierte in der Gruppe mit komorbider Migräne und RLS mit der Schlafqualität nach PSQI?

- A Gyrus temporalis medius
- B Gyrus frontalis medius
- C Gyrus praecentralis
- D anteriorer Cingulum-Kortex
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

Diese Anzeige ist in  
der PDF-Version nicht  
verfügbar.

**Bei Fragen wenden Sie sich bitte  
an unsere Anzeigendisposition:**

Herr Alfred Neudert,  
Tel.: 089/436630-293,  
E-Mail: [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)



Kognition bei Demenz bessern

# Hilft nun körperliches Training oder nicht?

In der randomisierten, kontrollierten Studie Dementia And Physical Activity (DAPA) wurden bei Menschen mit leichter bis mittelgradiger Demenz die Auswirkungen eines moderaten bis intensiven körperlichen Trainings auf Kognition und andere Aspekte untersucht.

An der multizentrischen, pragmatisch orientierten und Prüfarzt-verblindeten DAPA-Studie des National Health Service (NHS) nahmen 494 Menschen mit einer Demenz nach DSM-IV-Kriterien im Durchschnittsalter von 77 Jahren teil (61% Männer). Im 2:1-Verhältnis wurden 329 zu einem viermonatigen Aerobic- und Krafttraining (zweimal pro Woche 60-90 Min.) und 165 zur üblichen Betreuung randomisiert. Die Adhärenz mit den durch Physiotherapeuten geleiteten Übungen war gut: Mehr als 65% der Teilnehmer (214/329) absolvierten mehr als 75% der avisierten Sitzungen.

Im primären Endpunkt, der kognitiven Subskala der Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) mit 11 Items (Score 0-70) ergab sich ein signifikanter Unterschied, allerdings in anderer Richtung als erwartet: Nach 12 Monaten hatte sich der mittlere Score im Interventionsarm auf 25,2 Punkte verschlechtert, im Usual-care-Arm dagegen nur auf 23,8 (p = 0,03).

Keinerlei positive Effekte gab es auch in den sekundären Endpunkten: Zwischen den Studienarmen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den ADL nach dem Bristol activity of daily living (BADL)-Index, den neuropsychiatrischen Symptomen (nach einem speziellen NP-Index),

in Stürzen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten (nach EQ-5D und der Quality of life Alzheimer's disease scale [QoL-AD]) sowie der Belastung der pflegenden Angehörigen (nach dem Zarit Burden Interview, ZBI) und ihrer Lebensqualität (EQ-5D-3L). Lediglich die Leistung im 6-Min-Gehtest als Indikator der körperlichen Fitness hatte im Übungsarm kurzfristig (über sechs Wochen) zugenommen, im Mittel um 18,1 m. JL

Lamb SE et al. für die DAPA Trial Investigatoren: Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ* 2018; 361: k1675. [Epub 16. Mai; doi: 10.1136/bmj.k1675]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190463](http://www.neuro-depesche.de/190463)

## Frage 9: In welchem Parameter ergaben sich zwischen den Studienarmen signifikante Unterschiede?

- A ADAS-cog
- B BADL
- C EQ-5D
- D QoL-AD
- E ZBI

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

## Zerebrale Mikroangiopathie und Neurodegeneration

# MRT-Last sagt kognitiven Abbau voraus

Inwieweit hängen zerebrale Mikroangiopathie und Neurodegeneration mit kognitiver Verschlechterung und Demenz zusammen? Und welche Rolle spielt dabei der APOE-Genotyp? Diese Fragen sollte eine schwedische Studie über neun Jahre beantworten.

436 Personen (≥ 60 Jahre) in der Swedish National study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) wurden 2001 - 2003 und nach drei, sechs und neun Jahren untersucht. Initial wurde die MRT-Last anhand zweier Summenscores (je 0-3 Punkte) quantifiziert: Der Mikroangiopathie-Score wurde gebildet aus den MRT-Befunden für Lakunen, Schäden der weißen Substanz (White Matter Hyperintensities, WMH) und perivaskuläre Räume (PVR), der Neurodegenerations-Score aus vergrößerten Ventrikeln sowie Atrophie von Hippokampus und grauer Substanz (GM).

Während des neunjährigen Follow-up betrug die jährliche MMST-Verschlechterung durchschnittlich 0,63 Punkte. Bei 46 Teilnehmern wurde eine Demenz nach DSM-IV-Kriterien diagnostiziert, darunter in 27 Fällen eine Alzheimer-Demenz. Initial hohe Mikroangiopathie- und (stärker noch) hohe Neurodegenerations-Scores gingen nach Mehrfachadjustierung mit

einem schnelleren Abbau der kognitiven Funktionen einher (p=0,023 bzw. p<0,001). Für die MMST-Verschlechterung ergab ein Punkt mehr im Mikroangiopathie- bzw. Neurodegenerations-Score einen  $\beta$ -Koeffizienten von -0,35 bzw. -0,44. Die entsprechende Wahrscheinlichkeit (Hazard Ratio) für eine Demenz-Entwicklung war um 68% (HR: 1,68) bzw. - erneut für die Neurodegeneration höher - um 135% größer (HR: 2,35). Das APOE- $\epsilon$ 4-Allel verstärkte diese Zusammenhänge noch in linearer Weise signifikant (je p<0,001).

66,9% der MMST-Mikroangiopathie-Assoziation (aber nur 12,7% der MMST-Neurodegenerations-Assoziation) wurden durch die WHM-Zunahme erklärt. Für die GM-Abnahme der Patienten waren es nur 12,8% bzw. 2,2%. HL

Wang R et al.: MRI load of cerebral microvascular lesions and neurodegeneration, cognitive decline, and dementia. *Neurology* 2018; 91: e1487-97 [Epub 16. Okt.; doi:10.1212/WNL.0000000000006355] Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190461](http://www.neuro-depesche.de/190461)

**KOMMENTAR**

Die Studienlage zum Nutzen körperlicher Aktivität bei Demenzkranken ist ausgesprochen widersprüchlich. In dieser NHS-Studie bei Menschen mit leichter bis mäßiger Demenz verbesserte ein moderates bis intensives Training die körperliche Fitness, verlangsamte aber entgegen der Erwartung die kognitive Verschlechterung nicht. Das Trainingsprogramm hatte auf keinen einzigen der übrigen klinischen Parameter einen vorteilhaften Effekt. Ein derartiges Training kann daher, so die Autoren, nicht als Behandlung für kognitive Beeinträchtigungen bei Demenzkranken empfohlen werden. Es könnte darüber hinaus, warnen sie ausdrücklich, die kognitiven Leistungen der Menschen möglicherweise sogar verschlechtern.

Diese Anzeige ist in  
der PDF-Version nicht  
verfügbar.

**Bei Fragen wenden Sie sich bitte  
an unsere Anzeigendisposition:**

Herr Alfred Neudert,  
Tel.: 089/436630-293,  
E-Mail: [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

www.suizidpraevention-deutschland.de



Das Nationale Suizidpräventionsprogramm (NaSPro) Deutschland ist ein Netzwerk aus mehr als 90 Institutionen, Organisationen und Verbänden. Ziel ist die gesamtgesellschaftliche Aktivierung auf dem Gebiet der Suizidprävention. Auf der Homepage des Nationalen Suizidpräventions-Programms für Deutschland finden Sie Hintergrundinformationen sowie verschiedene Informationsmaterialien zum Download.

www.suizidprophylaxe.de



Die Deutsche Gesellschaft für Suizidprävention (DGS) präsentiert auf ihrer Website vielfältige Informationen, u.a. über die Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung suizidalen Verhaltens (AG-EsV). Aktuell bietet die DGS einen Link auf ein englischsprachiges Expertenstatement zur zweiten Staffel der Netflix-Serie „Tote Mädchen lügen nicht“.

www.iasp.info



Die International Association for Suicide Prevention (IASP) bietet unter „Resources“ eine ungewöhnlich umfangreiche Sammlung an Materialien zu verschiedenen Aspekten des Suizids. Interessant sind u.a. die Beiträge zu Suizid und Social Media. Ergänzt wird das IASP-Angebot durch eine Liste an Links.

## KOPFSCHMERZ

### Systematische Recherche und Metaanalyse

## Helfen aerobe Übungen gegen Migräne?

Bei Patienten mit häufiger Migräne ist oft eine präventive Behandlung indiziert, doch die Adhärenz mit den herkömmlichen Prophylaktika aus den Klassen der Antiepileptika, Antihypertensiva, Antidepressiva etc. ist sehr schlecht. Viele Patienten wünschen sich eine wirksame nicht-medikamentöse Alternative. Ob diese in aeroben Übungen bestehen könnte, wurde jetzt in einer Übersichtsarbeit und Metaanalyse näher untersucht.

Auf der Basis vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien wurden sechs Studien, darunter fünf randomisierte, kontrollierte Studien, mit insgesamt 357 Teilnehmern ausgewertet. Sie litten seit durchschnittlich 19 Jahren unter einer Migräne (nach ICHD-II). Ihr



Durchschnittsalter betrug 38 Jahre, und 88% waren Frauen. Zu Studienbeginn betrug die durchschnittliche Kopfschmerzhäufigkeit 9,4 Tage pro Monat.

Die aerobischen Übungen fanden zu meist mindestens dreimal pro Woche statt, waren unterschiedlicher, meist aber geringer Intensität und vielfältiger Art (von Gehen und Joggen über ein Cross-Training zu Radfahren bis zu einem Gewichtsreduktionsprogramm).

Die Nachbeobachtungsdauer betrug acht Wochen bis zwölf Monate. Primäre Endpunkte der Metaanalyse waren die Einflüsse der Aerobic-Übungen auf die Anzahl der Migränetage sowie die Dauer der Migräneattacken und deren Schmerzintensität.

Drei von sechs Studien zeigten in den Gruppen mit Aerobic-Übungen eine signifikante Reduktion der Anzahl der Migränetage von 22% bis 78%. Die gepoolten Daten von vier Studien mit insgesamt 176 Patienten ergaben einen signifikanten Effekt auf die Anzahl der Migränetage nach zehn bis zwölf Wochen ( $p=0,0006$ ). Die durchschnittliche Reduktion betrug  $0,6 \pm 0,3$  Migränetage/Monat. Interessanterweise hatten dabei aerobe Übungen ähnlich starke Effekte wie Topiramamat und trizyklische Antidepressiva.

Aufgrund zu heterogener Outcome-Kriterien nicht gepoolt ausgewertet werden konnten die Daten zur Schmerzstärke und Attackendauer. Immerhin ergaben drei Studien für die aeroben Übungen sowohl eine geringe bis mittelgradige Reduktion der Schmerzintensität (um 20% bis 54%) als auch der Attackendauer (um 20% bis 27%). Die Abbruchrate war in vier der sechs Studien mit 28% bis 50% hoch – häufigster Grund war, dass die Patienten nicht die Zeit für ein dreimal wöchentliches Training aufbrachten. HL

Lemmens J et al.: The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. J Headache Pain 2019; 20(1): 16 [Epub 14. Feb.; doi: 10.1186/s10194-019-0961-8]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190474](http://www.neuro-depesche.de/190474)

### KOMMENTAR

Den Studienautoren zufolge liefert diese Metaanalyse eine moderate Evidenz, dass aerobe Bewegungstherapie die Anzahl der Migränetage verringern kann, während die Effektgrößen für eine Reduktion der Schmerzintensität und Attackendauer eher gering waren. Für zukünftige Studien empfehlen sie ausreichend intensive Trainingsprogramme und standardisierte Outcome-Parameter. Die Rationale für Aerobic-Übungen bei Migräne besteht darin, dass sie die Schmerzverarbeitung maßgeblich modulieren und sowohl auf zentraler als auch auf peripherer Ebene analgetische Wirkungen entfalten können.

## Kindliche Migräne

## CGRP im Plasma als Biomarker nutzbar?

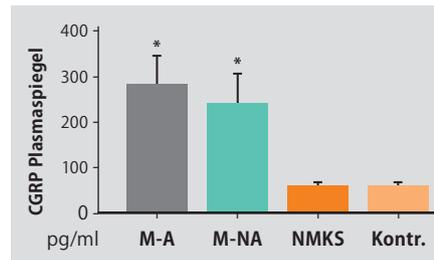


Calcitonin gene-related peptide (CGRP) spielt in der Migräne-Pathophysiologie eine Schlüsselrolle. Verschiedene Studien zeigen, dass die CGRP-Plasmakonzentrationen bei chronischer Migräne erhöht sind. Nun prüften taiwanesischen Neurologen, ob sich die CGRP-Spiegel im Plasma bei der pädiatrischen Migräne als potenzieller Biomarker eignen.

Prospektiv wurden in einer pädiatrischen Klinik 120 Personen im Alter von fünf bis 18 Jahren (60% < 12 Jahre) rekrutiert, die niemals ein Migräne-Prophylaktikum eingenommen hatten: 68 Patienten mit Migräne (M; davon 28 Jungen), 30 mit Nicht-Migräne-Kopfschmerz (NMKS) und 22 Kontrollen ohne Kopfschmerz (Kontr.). Neben dem CGRP-Plasmaspiegel wurde  $\geq 2$  Wochen nach Beginn der Prophylaxe das therapeutische Ansprechen (Kopfschmerz-Reduktion um  $\geq 50\%$ ) erfasst.

In der Migräne-Gruppe benötigten mehr Patienten eine Akuttherapie als in der NMKS-Gruppe (91% vs. 15%;  $p=0,001$ ). In den CGRP-Plasmaspiegeln ergaben sich zwischen diesen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Der durchschnittliche CGRP-Spiegel der Migräne-Patienten war sowohl während der Attacken (M-A: 291 pg/ml) als auch im attackenfreien Intervall (M-NA: 240 pg/ml) deutlich höher als in der NMKS- (51 pg/ml,  $p=0,006$  bzw.  $0,018$ ) und in der Kontroll-Gruppe (53 pg/ml,  $p=0,016$  bzw.  $0,045$ ) (s. Abb.).

Jene 47 Patienten (69%), die eine präventive Migräne-Behandlung benötigten, wiesen gegenüber den 21 Teilnehmern ohne Prophylaxe ebenfalls signifikant höhere CGRP-Plasmaspiegel (364 vs. 183 pg/ml;  $p=0,031$ ). Während die CGRP-Plasma-



Der mittlere CGRP-Plasmaspiegel war bei den Migräne-Patienten sowohl in der Attacke (M-A;  $n=31$ ) als auch zwischen den Attacken (M-NA;  $n=57$ ) signifikant höher als bei den Nicht-Migräne-Kopfschmerz-Patienten (NMKS;  $n=30$ ) und den gesunden Kontrollen (Kontr.;  $n=22$ ).

konzentrationen zwischen den Respondern und den Nicht-Respondern auf die Prophylaktika (Flunarizin, Cyproheptadin, Gabapentin, Propranolol und Valproinsäure) nicht signifikant unterschiedlich ausfielen, war genau dies für die 14 Topiram-Responder gegenüber den sechs Nicht-Respondern der Fall (437 vs. 67 pg/ml;  $p=0,021$ ).

Bei einem Schwellenwert von 62,57 pg/ml CGRP betrug die Sensitivität für die Vorhersage einer Topiram-Response 0,86, die Spezifität 0,67. Bei einem Cut-off-Wert von 125,97 pg/ml CGRP lagen die entsprechenden Werte bei 0,71 und bei 0,83. JL

Fan PC et al.: Plasma calcitonin gene-related peptide: a potential ... Front Neurol 2019; 10: 10 [Epub 24. Jan.; doi: 10.3389/fneur.2019.00010]

Mehr Infos: [www.neuro-depesche.de/190462](http://www.neuro-depesche.de/190462)

### Frage 10: Welche Subgruppe wies die höchsten CGRP-Spiegel auf

- A Akuttherapie-Bedürftige
- B Akuttherapie-Responder
- C Prophylaxe-Bedürftige
- D Prophylaxe-Responder
- E Topiram-Responder

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 31 im Heft oder unter [www.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme).

#### KOMMENTAR

Anhand der CGRP-Plasmaspiegel konnten in dieser pädiatrischen Population Migräne von Nicht-Migräne-Kopfschmerz unterschieden werden. Dies ist klinisch besonders bedeutsam, da a) insbesondere (junge) Kinder ihre Kopfschmerzsymptome nicht eindeutig beschreiben können und b) ihre Migräne-Symptome oft von denen Erwachsener abweichen. Damit könnte CGRP als potenzieller Biomarker die Differenzialdiagnostik bereichern. Außerdem könnten die Spiegel des Peptids das therapeutische Ansprechen vorhersagen und damit der Optimierung der Therapiestrategie dienen.

## NeuroDepesche

### Impressum

#### Herausgeber:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH

#### Anschrift des Verlages:

Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München  
Telefon: 089/43 66 30 - 0  
Telefax: 089/43 66 30 - 210  
E-Mail: [info@gfi-online.de](mailto:info@gfi-online.de)  
Internet: [www.neuro-depesche.de](http://www.neuro-depesche.de)

#### Geschäftsführung:

Dr. med. Christian Bruer

#### 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](mailto:bomboes@gfi-online.de)  
Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203  
E-Mail: [zeiler@gfi-online.de](mailto:zeiler@gfi-online.de)

#### Anzeigenverwaltung:

Alfred Neudert, Tel.: 089/43 66 30 - 293  
E-Mail: [neudert@gfi-online.de](mailto:neudert@gfi-online.de)

#### Anzeigenpreisliste: 2019 vom 1. Okt. 2018

Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr

Grafik und Satz: vm-grafik, München

Druckerei: Vogel Druck und Medienservice GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg

Bezugsbedingungen: 8 Ausgaben p.a.;

€ 69,- zzgl. € 12,20 Inlandspporto (Ausland € 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 zu Therapien und insb. Dosierungen sind anhand wissenschaftlicher Informationen oder der Fachinformation 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](http://www.presse-monitor.de)).

Verleger: Hans Spude

© GFI. Der Medizin-Verlag, 2019



STUDIENDATEN

Real-World-Daten zu DMF

■ Die Wirksamkeit des oralen Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera®, Biogen) in randomisierten kontrollierten Studien bei schubförmiger MS wird durch Daten aus dem Behandlungsalltag bestätigt: In der Studie ENDORSE, der Verlängerung der Zulassungsstudien DEFINE und CONFIRM, zeigte sich bei neudiagnostizierten Patienten, dass die jährliche Schubrate (ARR) unter DMF über neun Jahre mit 0,14 anhaltend niedrig ausfiel. 56% der Patienten blieben über neun Jahre schubfrei und 83% ohne Behinderungsprogression. 93% hatten unter DMF über neun Jahre einen EDSS-Wert < 4, waren also gehfähig. 97% der initial gehfähigen Patienten blieben es auch weiterhin. Die Zwischenresultate der globalen Beobachtungsstudie ESTEEM (n > 3.000) belegen die Effekte von DMF auch unter Praxisbe-

dingungen: Über 24 Monate wurde die ARR bei Patienten mit früher MS signifikant reduziert – bei neudiagnostizierten Patienten ohne Vortherapie (-85%) und bei Patienten nach Umstellung von Interferonen oder Glatirameracetat (-77%).

PHARMA NEU

Unabhängiger im Alltag mit neuem Fertigen

■ Mit dem neuen COPAXONE PEN® 40 mg (TEVA) steht ab sofort ein neuartiger Fertigen für Patienten mit schubförmig remittierender MS zur Verfügung, der die dreimal wöchentliche subkutane Gabe des bewährten Original-Immunmodulators Glatirameracetat (40 mg/ml) (Copaxone®) vereinfacht. Die Injektion erfolgt durch das Aufsetzen des Injektors auf die Haut ohne Betätigung eines Auslö-



seknopfes. Die stets verdeckte Nadel gewährleistet eine sichere Handhabung. Zwei akustische Klicks bestätigen Anfang und Ende der Injektion, eine sichtbare Verfärbung des Displays auf dem Pen signalisiert anschließend die abgeschlossene Injektion. Die einfache, schnelle und benutzerfreundliche Handhabung erlaubt eine diskrete und flexible Anwendung in allen Situationen und hat das Potenzial, die Adhärenz und somit den Therapieerfolg bei den MS-Patienten zu fördern. Der COPAXONE PEN® ist ab sofort in der 40 mg-Dosis unter der PZN 13694949 (12 x 1 ml) und 13694955 (36 x 1 ml) verfügbar.

Fingolimod für Kinder und Jugendliche

■ Das bei Erwachsenen mit aktiver schubförmiger MS (RRMS) eingesetzte orale Fingolimod (Gilenya®, Novartis) hat sich in PARADIGMS, der ersten klinischen Phase-III-Studie speziell

für Kinder und Jugendliche mit RRMS, als wirksam und sicher erwiesen. Auf Basis dieser Studie wurde der orale S1P-Rezeptor-Modulator im Nov. 2018 zur Therapie der hochaktiven RRMS bei Patienten ab zehn Jahren zugelassen. Am 1. Februar wurde Gilenya® in der zusätzlichen Dosierung 0,25 mg Fingolimod eingeführt. Es ist zugelassen zur Therapie der hochaktiven RRMS bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zehn bis 17 Jahren mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg. Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht > 40 kg ist Fingolimod in der seit 2011 für Erwachsene verfügbaren Dosierung von 0,5 mg indiziert.



ABONNEMENT

Ich möchte regelmäßig über aktuelle Studienergebnisse und neues praxisrelevantes Wissen informiert werden. Deshalb abonniere ich die **NeuroDepesche** bis auf Widerruf. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden. Die Bezahlung erfolgt per Rechnung. Als Abonnent erhalten Sie auf Wunsch die Kopie einer Originalarbeit pro Heftausgabe kostenlos (Literaturservice).

Bitte wählen Sie:

Ich möchte die **NeuroDepesche** als gedrucktes Heft per Post erhalten (Print-Ausgabe), für € 69,-/Jahr zzgl. € 12,20 Inlandspporto (€ 18,80 Auslandspporto)

Ich möchte die **NeuroDepesche** digital als PDF per E-Mail erhalten (ePaper), für € 55,-/Jahr

\_\_\_\_\_

Datum    Unterschrift

\_\_\_\_\_

Anrede/Titel    Vorname    Name

\_\_\_\_\_

Straße    Hausnummer/Postfach

\_\_\_\_\_

PLZ    Ort

\_\_\_\_\_

E-Mail-Adresse

\_\_\_\_\_

Medizinisches Interessengebiet (z. B. „Multiple Sklerose, Schizophrenie“)

Bitte faxen Sie den Coupon ausgefüllt an **089 / 43 66 30 - 210** oder senden ihn an: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München.

**Hinweis:** Alternativ können Sie dieses Formular auch bequem online ausfüllen unter **www.gfi-online.de/abo** – mit der zusätzlichen Zahlungsoption „Bankeinzug“.

# Zertifizierte Fortbildung



- 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](http://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.
- Einsendeschluss: 28.04.2019, Kennziffer: ND032019  
VNR: 2760909008498420019
- In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



BAYERISCHE  
LANDESÄRZTEKAMMER

NeuroDepesche

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

1. Wie hoch war die ...
2. Welche Substanz verringerte ...
3. Wie viele Patienten ...
4. Die Ballonangioplastie besserte ...
5. Um wieviel war das ...
6. Welcher Parameter fiel ...
7. In der auf das PSM ...
8. Das GMV welcher ...
9. In welchem Parameter ...
10. Welche Subgruppe wies ...

	A	B	C	D	E
S. 7	<input type="checkbox"/>				
S. 8	<input type="checkbox"/>				
S.12	<input type="checkbox"/>				
S. 12	<input type="checkbox"/>				
S. 17	<input type="checkbox"/>				
S. 19	<input type="checkbox"/>				
S. 19	<input type="checkbox"/>				
S. 24	<input type="checkbox"/>				
S. 26	<input type="checkbox"/>				
S. 29	<input type="checkbox"/>				

F								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressetikett)

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.neuro-depesche.de/cme](http://www.neuro-depesche.de/cme) oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

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



Schmerzen  
und Wohlbefinden  
gebessert<sup>2</sup>

Langfristige  
Wirksamkeit  
bewiesen<sup>1</sup>

Tägliche  
gute On-Zeit  
erhöht<sup>3</sup>

Motorische  
Funktionen  
verbessert<sup>1</sup>

# EIN PRÄPARAT, ZWEI WIRKWEISEN, VIER VORTEILE.

XADAGO® - Zusatztherapie zu Levodopa  
für Ihre Parkinson-Patienten.<sup>4</sup>

**XADAGO**  
(Safinamid)

**Zambon**

1. Borgohain R, et al. (Study 018) Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to Levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2014; 29(10):1273-80. 2. Cattaneo C, et al. Long-term Efficacy of Safinamide on Parkinson's Disease Chronic Pain. *Adv Ther.* 2018 Apr;35(4):515-522. 3. Borgohain R, et al. (Study 016) Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement Disorders* 2014; 29(2):229-237. 4. XADAGO Fachinformation.

**Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten** ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg Safinamid/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscopolidon 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 gleich. Behandl. m. anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern gleich. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbl. bedingte Retinopathie, schwere progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwen. Nebenwirkung, bei gleichzeitig. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl. / tetrazykl. 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.; Basalzellkarzinom; 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, Gleichgewichtsstör., Hypoästhesie, Dystonie, Kopfschwe., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhypersekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgia, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektile 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. Diagnostest; 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, Erythroptose, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magengeschwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoze, Ekchymose, lichenoid Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatitis.; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Hamdrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigne Prostatatyperplasia, 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, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** August 2017. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien.**  
**Deutscher Repräsentant:** Zambon GmbH, Lietzenburger Straße 99, 10707 Berlin.