

1. bis 4. Juni 2011

7. Gemeinsame
Jahrestagung
der deutschen,
österreichischen
und schweizerischen
Liga gegen Epilepsie

Graz,
Congress Graz



Neuronen im Netzwerk

Aktuelle Themen der Epileptologie

Michael Feichtinger und Barbara Plecko, Graz

Mit einer Gesamtinzidenz von 2 Prozent stellen Epilepsien weiterhin die häufigste Gruppe chronisch neurologischer Erkrankung. Die im Jahr 1909 begründete „Internationale Liga gegen Epilepsie“, ILAE, ist eine weltweit aktive wissenschaftliche Vereinigung mit über 100 nationalen Vertretungen. Zusätzlich zu jährlichen, nationalen Veranstaltungen finden alle zwei Jahre regional länderübergreifende Tagungen statt.

Für den deutschsprachigen Raum hat sich seit 1999 die sogenannte 3-Ländertagung der ILAE Deutschland, Österreich und Schweiz mit wechselnden Kongressstandorten etabliert. 2011 wird die Tagung durch die ILAE Österreich in der Universitätsstadt Graz ausgerichtet.

Entsprechend dem umfassenden Selbstverständnis der Internationalen Liga gegen Epilepsie im Dienste der Wissensverbreitung, Forschungsinitiative und Patientenversorgung im Fachgebiet der Epileptologie spannt das Tagungsprogramm in Graz einen breiten Bogen von der Grundlagenforschung zur klinischen Epileptologie und berücksichtigt dabei den gesamten Lebensbogen von frühkindlichen Epilepsien hin zur Epilepsie des älteren Menschen.

Die moderne klinische Epileptologie basiert auf Interdisziplinarität. Dies spiegelt sich in Sitzungen zum Thema bildgebender Verfahren sowie neurochirurgischer Methoden wider. In der Erforschung der Ätiopathogenese werden neue Erkenntnisse zu immunologischen Phänomenen aber auch seltenen genetisch/metabolischen Defekten präsentiert.

Neuste Studienergebnisse

Auch mit Anwendung modernster Behandlungsmethoden leiden etwa 20–30 Prozent aller Epilepsiepatienten an Therapieresistenz und damit einhergehend unter einer starken Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität.

Im Rahmen der Tagung werden neueste Studienergebnisse zur Wirksamkeit neuer Antiepileptika sowie alternativer Therapieverfahren wie der tiefen Hirnstimulation und Vagusnervstimulation diskutiert. Durch die Präsentation freier Beiträge sowie zahlreicher Posterbeiträge soll der wissenschaftliche Nachwuchs im Fachgebiet Epileptologie gefördert werden.

Breites Fortbildungsangebot

Traditionell bietet die 3-Länder Tagung der Internationalen Liga gegen Epilepsie ein breites Fortbildungsprogramm. Es erwartet Sie ein intensives und sehr breit ausgelegtes Weiterbildungsprogramm zum neuesten Stand von Klinik, Diagnostik und Therapie der Epilepsie in Form von 10 Halbtagskursen sowie 9 Seminaren. Mit Unterstützung der Industrie wird das Grazer Tagungsprogramm durch 5 Satellitensymposien zu ausgewählten Themen bereichert. Die Tagung im historischen Grazer Congress im Herzen der von der UNESCO zum Weltkulturerbe erklärten Grazer Altstadt bietet darüber hinaus ein Forum für persönliche Begegnungen und die Bildung von Netzwerken.

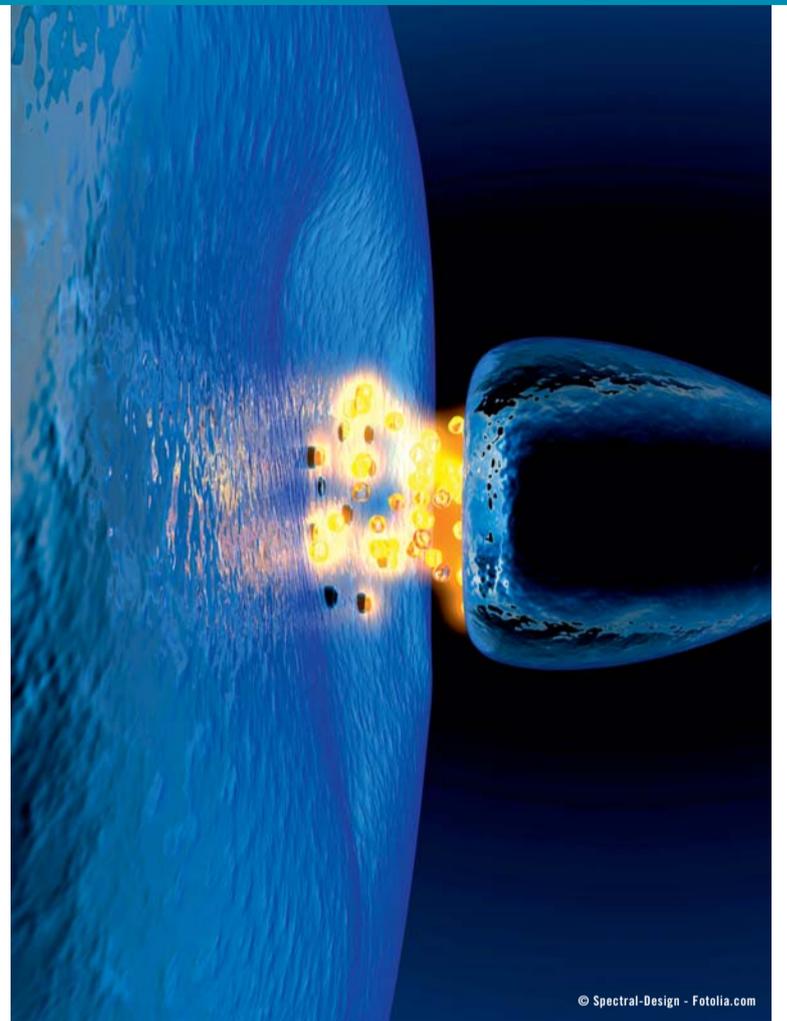
Wir wünschen Ihnen einen erfolgreichen Kongress und angenehmen Aufenthalt in Graz. Wir freuen uns darauf, dass Ihre aktive Teilnahme mit zahlreichen anregenden Diskussionen zum Gelingen unserer Jahrestagung beiträgt.



Priv.-Doz. Dr.
Michael Feichtinger
Tagungspräsident



Univ.-Prof. Dr.
Barbara Plecko
Koorganisatorin



© Spectral-Design - Fotolia.com

ALLGEMEINE HINWEISE

1. bis 4. Juni 2011

7. Gemeinsame Jahrestagung der deutschen, österreichischen und schweizerischen Liga gegen Epilepsie

TAGUNGSORT

Congress Graz
Eingang Sparkassenplatz
A-8010 Graz
www.mcg.at

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Priv. Doz. Dr. Michael Feichtinger
Univ. Klinik für Neurologie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 22, A-8036 Graz

Ao. Univ. Prof. Dr. Barbara Plecko
(Koorganisatorin)
Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 30, A-8036 Graz

KONGRESSEKRETARIAT

pco tyrol congress, Congress und Messe Innsbruck GmbH
Rennweg 3, 6020 Innsbruck
Tel.: +43-512-575600
Fax: +43-512-575607
epilepsie2011@come-innsbruck.at

VERANSTALTER INDUSTRIEFACHAUSSTELLUNG / RAHMENPROGRAMM

med.ex Medizinische AusstellungsGmbH
Hr. Mag. Klaus Ehrenmüller
Rennweg 3, 6020 Innsbruck
Tel.: +43-512-5936-186
Fax: +43-512-5936-189
klaus@medex.co.at

www.epilepsie-graz2011.at



Add-on-Studien

Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork



Prof. Dr.
Bernhard Steinhoff

Seit Jahrzehnten hat sich zur klinischen Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Antikonvulsiva ein Studiendesign etabliert, das standardisiert durchgeführt wird. Unter Berücksichtigung der ethischen Notwendigkeiten wird dabei nicht entsprechend der Therapieempfehlungen in der Epileptologie eine Monotherapie überprüft, sondern zunächst eine neue Wirksubstanz bei Patienten im Erwachsenenalter placebokontrolliert als Zusatzmedikation eingesetzt, die trotz einer Standardtherapie mit einem oder mehreren Antikonvulsiva weiterhin aufgrund einer Pharmakotherapieresistenz an fokalen epileptischen Anfällen „verlässlich“ leiden.

Das Ziel solcher Studien besteht darin, im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant einen Wirksamkeitsvorteil zu belegen, ohne dabei nicht vertretbare Sicherheitsrisiken zu offenbaren. Das Problem dieser Studien und ihrer Interpretation besteht darin, dass sie nichts anderes bezwecken, als die überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo statistisch signifikant zeigen zu wollen und definitiv nicht das Vorgehen und das Szenario der klinischen Praxis reflektieren.

Dies bedeutet, dass im positiven Falle letzten Endes nur der gewünschte Wirksamkeitsnachweis erbracht worden ist. Insbesondere Störwirkungen können in ihrer Häufigkeit und in ihrem Ausmaß akut nicht ausreichend gut beurteilt werden, weil

das fest vorgeschriebene Eindosierungsschema ohne Änderung der Basismedikation nicht unbedingt die klinische Praxis reflektiert und deshalb üblicherweise eine höhere Störwirkungsquote als im klinischen Alltag nach Zulassung resultiert. Angesichts der in diesen Add-on-Studien üblichen Beobachtungszeiten lassen sich auch mögliche Langzeitauswirkungen positiver wie negativer Art nicht ausreichend beurteilen. Von vorneherein verhindern wirtschaftliche Interessen die Durchführung vom zeitlichen Rahmen her angemessener Studien und Zulassungsbehörden ignorieren leider die wichtigen Zusatzerkenntnisse, die offene Anschlussstudien ebenso wie pragmatisch orientierte Untersuchungen wie die SANAD-

Studien beitragen. Es ist überaus bedauerlich, dass Studienerkenntnisse nach Zulassung selten tatsächlich dazu führen, dass die Einordnung eines bestimmten Wirkstoffes seitens der Zulassungsbehörden modifiziert wird.

Rationale Kombinationstherapie

Ein weiterer wesentlicher Nachteil der klassischen Add-on-Studien, der bei deren Interpretation unbedingt berücksichtigt werden muss und allzu oft ignoriert wird, besteht darin, dass selbst neue getestete Antikonvulsiva ohne wesentliches Interaktionspotenzial selbstverständlich in Abhängigkeit von der Basismedikation unterschiedlich effizient sein können und es letzten Endes sehr fragwürdigen Post-hoc-Analysen vorbehalten

bleibt, Spekulationen über bessere oder schlechtere Kombination anzustellen. Sicher wünschenswert, auf methodisch angemessenem Niveau aber fast nicht vorliegend, wären breiter angelegte Untersuchungen zu sinnvollen Kombinationen in der klinischen Praxis. Über eine rationale Kombinationstherapie wird seit Jahrzehnten immer wieder spekuliert. Es wird wohl auch noch Jahrzehnte dauern, bis endlich einmal verwertbare Daten hierzu vorliegen. Wenn bei interaktionsfreien Wirkstoffen in der Kombination placebokontrolliert die Wirksamkeit bewiesen worden ist, könnte vom bisherigen langwierigen Prozedere, entsprechend anderer Indikationen außerhalb der Epileptologie, abgegangen werden und unter Kenntnis von Phase-I-Studien zur Pharmakokinetik eigentlich zu diesem Zeitpunkt schon eine Zulassung zur Monotherapie erfolgen. Die üblichen Monotherapie-Studien vor Zulassung, die ebenfalls nicht notwendigerweise das Vorgehen in der klinischen Praxis reflektieren, wären dann überflüssig und könnten sinnvoller Monotherapiestudien nach Zulassung weichen. Schwieriger ist die Sachlage dann, wenn ein neuer Wirkstoff interaktionsbelastet ist. Es stellt sich dann nämlich die Frage, inwieweit überhaupt das eingesetzte Design auf die Bedeutung in der klinischen Praxis schließen lässt, ob überhaupt die in den Zulassungsstudien eingesetzten Kombinationen in

der klinischen Praxis Verwendung finden würden und ob bei Interaktionsproblemen nicht Parameter wie beispielsweise die Serumkonzentration des Wirkstoffs in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit eine wesentlich bedeutsamere Rolle spielen müsste, als dies bislang der Fall ist.

Feste Dosierungsschemata, wie sie in Add-on-Studien mit interaktionsbelasteten neuen Wirkstoffen unabhängig von der Basismedikation verwendet werden, sind methodisch außerordentlich fragwürdig und lassen bei Zulassung fast keine praxisrelevanten Schlüsse für die Behandler zu, die dann gezwungen sind, in allzu experimenteller Art und Weise therapieschwierige Epilepsien zu behandeln.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Bernhard Steinhoff
Epilepsiezentrum Kork
Landstraße 1, 77694 Kehl-Kork
bsteinhoff@epilepsiezentrum.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 3. Juni 2011
08:00–10:00 Uhr,
Kammermusiksaal

Glanz und Elend klinischer Studien in der Epileptologie

Vorsitz: C. Baumgartner (Wien),
C. Elger (Bonn)

Anmerkungen zur Epilepsie in den Schriften des Paracelsus Der Donner ist die Krankheit

Hansjörg Schneble, Offenburg



Dr. Hansjörg Schneble

Wie kaum eine andere Persönlichkeit verkörpert Aureolus Philippus Theophilus Bombastus von Hohenheim, gen. *Paracelsus* (1493–1541), die gegensätzlichen geistigen Strömungen, die die Wende vom Mittelalter zur Neuzeit (Renaissance) kennzeichnen. Zum einen ist Paracelsus noch durchaus der oft einseitig-religiösen, mystischen und teilweise auch okkultisch-abergläubischen Gedankenwelt, die das Mittelalter in vielen Bereichen (auch in denen der Naturwissenschaft und der Medizin) beherrschte, verhaftet; auf der anderen Seite sind seine Schriften durch ein ausgeprägtes rationales Moment, durch naturalistische Betrachtungsweise, durch empirisch gewonnene Erkenntnisse bestimmt – Charakteristika, die ein bis zwei Jahrhunderte später Fundamente der Aufklärungszeit bilden werden.

Paracelsus Beschäftigung mit Medizin umfasste erstaunlich viele Bereiche – von Berufskrankheiten (z. B. die der Bergleute) bis zur Beschreibung der Syphilis und der Pest, von ausführlicher Darstellung chirurgischer Maßnahmen über die Würdigung der Balneologie bis zur Pharmakologie (*Paracelsus* als „Begründer der



Abb. 1: Aureolus Philippus Theophilus Bombastus von Hohenheim, gen. *Paracelsus* (1493–1541).

Iatrochemie“, als „Vater der Pharmakologie“).

Ein besonderer Schwerpunkt seiner ärztlichen Betätigung und seiner naturphilosophischen Betrachtungen stellt die Epilepsie dar, der er in seinem schriftlichen Werk vier große Abhandlungen widmet, deren bedeutendste er 1530 verfasste: „Von den hinfallenden Siechtagen“. Neben diesem Synonym für „Epilepsie“

benutzt *Paracelsus* auch die Begriffe „das fallend“, „morbus astralis“, „morbus caducus“ oder „Sancti Veltsiechttag“. Diese vier schriftlichen Ausarbeitungen (außer der bereits erwähnten sind es „Vom fallend“ [1520], „Von den Krankheiten, die der Vernunft berauben“ [1525], und „Von den hinfallenden siechtagen der mütter, so allein den Frauen anhangt“ [1530]) erscheinen in ihren Aussagen gelegentlich verwirrend und in sich nicht ganz ohne Widersprüche.

Makro- und Mikrokosmos

Grundlage des naturphilosophischen und speziell medizinischen Denkens des Hohenheimers ist ein kompliziert anmutendes Weltbild, das mit den Begriffen „Makrokosmos“, „Mikrokosmos“ und „Konkordanz“ annähernd beschrieben werden kann. Auch die epileptologischen Überlegungen *Paracelsus* basieren auf dieser grundlegenden Vorstellung: Der Mensch stellt dabei den Mikrokosmos dar; ihm gegenüber steht der Makrokosmos, gewissermaßen die Summe dessen, was sich in der Welt außerhalb des Menschen findet – in der irdischen Natur, am sichtbaren Himmel, im Universum. Der Mikro-

kosmos Mensch ist Spiegelbild des Makrokosmos – mehr noch: Alles, was sich an Substanzen, Kräften und Prinzipien im Makrokosmos findet, findet sich auch im Mikrokosmos Mensch – Makrokosmos und Mikrokosmos entsprechen sich, sind sich wesensgleich, stehen miteinander in „Konkordanz“.

Dies bedeutet nach *paracelsischer* Anschauung: Jede Krankheit des Mikrokosmos Mensch hat ihre Entsprechung, ihre Konkordanz in einer Störung im Makrokosmos („Naturkatastrophe“). Dieses Gedankengebäude gilt auch für „das fallend“, die Epilepsie: Die Kräfte, die im Makrokosmos z. B. ein Erdbeben verursachen, sind nicht nur vergleichbar mit den Kräften, die im Mikrokosmos Mensch einen epileptischen Anfall hervorrufen, sondern: Es sind exakt dieselben Kräfte! Wenn *Paracelsus* insbesondere den „großen Anfall“ mit dem Gewitter in der Natur gleichsetzt, dann formuliert er dies expressis verbis so: „Der Donner ist die Krankheit!“ Das Wesen des epileptischen Geschehens erschließt sich dem Hohenheimer also nicht aus anatomischen oder (patho-)physiologischen Erkenntnissen, sondern aus der Kenntnis über den Makrokosmos, über das All, über die Natur.

Störung des chemischen Gleichgewichts

Auch bezüglich der Therapie geht *Paracelsus* neue Wege. Der Mensch, so seine Ansicht, ist ein „chemisches Gemisch“. Krankheiten, also auch die Epilepsie, haben ihre Ursache in

„irgendeiner Verfälschung“ dieses Gemisches. Aufgabe des Arztes, des „Knechts der Natur“, sei es, diese Störung des chemischen Gleichgewichts zu beheben und die richtige chemische Zusammensetzung wieder herzustellen. Dies habe (konsequenterweise!) in erster Linie mit chemischen Substanzen zu geschehen – das Zeitalter der „Chymie“, der „Chemotherapie“ beginnt! Insbesondere sind es der „Spiritus vitrioli“ und das „Argentum nitricum“, die *Paracelsus* bei seinen Behandlungsversuchen einsetzt.

Für *Paracelsus* ist die Epilepsie eine organische, mit dem (damaligen) Wissen über natürliche Vorgänge rational begründbare und letztlich heilbare Krankheit. Für eine erfolgreiche Behandlung brauche es jedoch sowohl den erfahrenen und engagierten, als auch insbesondere den mitfühlenden Arzt.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Hansjörg Schneble
Deutsches Epilepsiemuseum Kork
Im Handwerksmuseum Kork
Hornsgrindestraße 70, 77652 Offenburg
hschneble@me.com

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 3. Juni 2011
15:30–17:00 Uhr, Raum K7

Historisches in der Epileptologie

Vorsitz: G. Krämer (Zürich),
H. Schneble (Offenburg)

Die Rolle von Dynorphin in der Epileptogenese

Susanne Pirker, Wien

Das inhibitorisch wirksame Neuropeptid Dynorphin wird präsynaptisch als Ko-Transmitter gespeichert und bei hochfrequenter Entladung freigesetzt. Die inhibitorische Wirkung von Dynorphin beruht auf einer verminderten Glutamat-Freisetzung. Tiermodelle weisen zudem auf eine endogene antikonvulsive Wirkung hin. Bei Patienten mit Temporallappenepilepsie konnte eine erhöhte Dynorphin-mRNA-Expression im Gyrus dentatus des Hippocampus nachgewiesen werden. Die höchsten Transkriptionswerte wurden bei Patienten, die innerhalb der letzten 48 Stunden einen Anfall erlitten hatten, gefunden. Dynorphin könnte demnach auch beim Menschen einen wichtigen Beitrag zur Beendigung von Anfällen leisten.

Wie für andere Neuropeptide konnte auch für Dynorphin eine Modulation der Anfallsschwelle nachgewiesen werden. Dynorphine entstehen durch Transkription des Prodynorphingens und werden in hoher Konzentration im Gyrus dentatus des Hippocampus produziert. Eine antikonvulsive Wirkung konnte in mehreren Tiermodellen und einigen menschlichen Studien gezeigt werden. So zeigten Dynorphin-Knockout-Mäuse und -Ratten, bei denen Dynorphin experimentell entfernt wurde, eine erhöhte Anfallsneigung. κ -Opioid-Rezeptoragonisten, welche eine Dynorphin ähnliche Wirkung aufweisen, können diese erhöhte Suszeptibilität aufheben [1, 2].

Eine verstärkte Dynorphin-Immunreaktivität bei Temporallappenepilepsiepatienten (TLE) weist auf eine Rolle dieses Neuropeptids auch beim Menschen hin [3, 4]. PET-Studien zeigten eine iktaal erhöhte Okkupanz von Opioidrezeptoren bei Epilepsiepatienten, welche durch eine Freisetzung von Dynorphin zur Anfallsbeendigung bedingt sein könnte [5].

Dynorphin bei TLE-Patienten

In einer rezenten Studie konnte unsere Arbeitsgruppe bei 91 Patienten mit therapierefraktärer TLE die Rolle von Dynorphin mittels In-situ-Hybridisierung untersuchen [6]. Als Kontrollen fungierten Post-mortem-Hippocampus-Gewebeproben von nicht neurologisch erkrankten Patienten. Bei allen Patienten und Post-mortem-Kontrollen war Dynorphin mRNA in Körnerzellen des Gyrus dentatus exprimiert. Bei den TLE-Patienten war die Expression von Dynorphin deutlich höher als bei den Kontrollen. Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluss auf die Expression. Es zeigte sich jedoch eine

negative Korrelation mit der Erkrankungsdauer. Innerhalb der Gruppe der TLE-Patienten fand sich eine bimodale Verteilung, welche auf modifizierende Faktoren für die Dynorphin-Expression hinwies. Es wurden folgende beeinflussende Faktoren evaluiert: (i) Anfälle kurz vor der Operation, (ii) Einfluss des Prodynorphingentyps. Bei 12 Patienten konnten präoperative Anfälle dokumentiert werden. Bei dieser Gruppe von Patienten wurde eine besonders hohe Dynorphin-Expression gefunden. Im Gegensatz dazu hatte die durchschnittliche Anfallsfrequenz keinen Einfluss auf die Dynorphin-Expression.

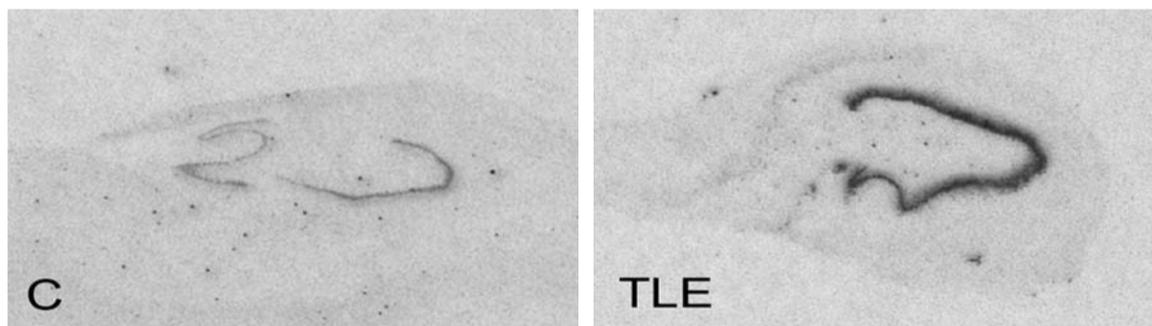


Abb. 1: Dynorphin-mRNA war bei allen TLE-Patienten hochreguliert im Vergleich zu Post-mortem-Kontrollen.



Dr. Susanne Pirker

Wir untersuchten auch einen möglichen Beitrag eines Prodynorphin-Promoter-Polymorphismus, da hochexprimierende H-Allele dieses Polymorphismus einen Einfluss auf die Gentranskription in vitro und in vivo haben dürften. In der Gesamtgruppe unserer 91 TLE-Patienten zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Genotyp und den mRNA-Werten. In der Subgruppe der Patienten mit relativ niedrigen Dynorphin-Expressionswerten zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem LL-Genotyp und Dynorphin-mRNA-Werten.

Diskussion

Der Hippocampus verfügt über multiple exzitatorische Verbindungen und ist daher besonders leicht erregbar. Unter physiologischen Bedingungen stehen inhibitorische Netzwerke zur Verfügung, um exzessive synchrone Entladungen zu verhindern. Neuropeptide wie Dynorphin werden als Ko-Transmitter in exzitatorischen, glutamatergen Moosfasern gespeichert und bei hochfrequenter Entladung, wie zum Beispiel bei einem epileptischen Anfall, freigesetzt. Die hemmende Wirkung wird durch eine Inhibition der Glutamatfreisetzung über präsynaptisch lokalisierte κ -Opioid-Rezeptoren vermittelt. In Tierexperimenten konn-

ten eine erhöhte Freisetzung und mRNA-Expression von Dynorphin nach Anfällen gezeigt werden [7; Review]. Unsere Daten zeigen eine Upregulation der Dynorphin-mRNA bei Patienten mit TLE und eine zweigipflige Verteilung innerhalb der Gruppe der TLE-Patienten mit erhöhten Werten bei Patienten mit rezenten Anfällen. Diese Daten passen gut zur Hypothese einer inhibitorischen Wirkung von Dynorphin in der Epilepsie. Das Dynorphin-System könnte daher einen therapeutischen Angriffspunkt für Epilepsiebehandlung darstellen.

LITERATUR

- 1 Solbrig MV et al. Brain 2006; 129: 642–54.
- 2 Loacker S et al. Brain 2007; 130: 1017–28.
- 3 Houser CR et al. J Neurosci 1990; 10: 267–82.
- 4 Pirker S et al. Ann Neurol 2001; 50: 216–26.
- 5 Koeppe MJ et al. Lancet 1998; 352: 952–5.
- 6 Pirker S et al. Hippocampus 2009; 11: 1051–4.
- 7 Schwarzer C. Pharmacol Ther 2009; 123(3): 353–70.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Susanne Pirker
2. Neurologische Abteilung
Krankenhaus Hietzing mit
Neurologischem Zentrum Rosenhügel
Riedelgasse 5
1130 Wien
susanne.pirker@wienkav.at

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 4. Juni 2011
08:00–09:30 Uhr, Blauer Salon

**Basic Science –
Epileptogenese**
Vorsitz: S. Pirker (Wien),
G. Sperk (Innsbruck)

Osteoporose als Risiko einer langjährigen medikamentösen antikonvulsiven Behandlung

Hartmut Baier, Ravensburg

Das Skelett des Menschen kann unter bestimmten Bedingungen Jahrtausende überdauern. Dennoch ist der Knochen des Menschen kein „unerschütterlicher Fels in der Brandung“, sondern ein dynamisches Organ. Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist mit der Folge vermehrter Knochenbrüchigkeit.

Erste Berichte über Osteomalazien und Rachitis bei Jugendlichen unter mehrjähriger antikonvulsiver Therapie mit gutem Ansprechen auf Vitamin D gehen auf das Jahr 1968 zurück. Erste Überlegungen zum Ursachengefüge schienen ein relativ klares Bild mit einer einfachen Kausalkette zu ergeben. Angenommen wurde eine Alteration des Vitamin-D-Stoffwechsels durch Induktion des hepatischen Cytochrom-P450-Systems. In den folgenden Jahren dokumentieren zahlreiche Studien, dass diese plausibel erscheinende Kausalkette allein nicht ursächlich dafür verantwortlich gemacht werden

kann. Eine Hypovitaminose für Vitamin D3 bei enzyminduzierenden Antikonvulsiva ist nicht obligat und auch unter einer Valproattherapie kann es zu einer dramatischen Abnahme der Knochendichte kommen. Insgesamt scheint es so zu sein, dass es kein wesentlich erhöhtes Risiko bei Patienten mit antiepileptischer Therapie gibt, die keine zusätzlichen körperlichen und geistigen Beeinträchtigungen durch die Erkrankungen haben und die sich in ihren Lebens- und Ernährungsgewohnheiten nicht von einer gesunden Vergleichsgruppe unterscheiden. Der Dachverband Osteologie (DVO) hat

in seinen Leitlinien zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen 2009 konstatiert: „Es gibt keine Beschreibungen eines erhöhten Frakturrisikos durch die Einnahme von Antiepileptika außerhalb der Indikation einer Epilepsie, sodass der Risikofaktor Antiepileptika vorerst auf Personen mit einer Epilepsie begrenzt sein sollte“.

Mehrfachbehinderte Menschen

Bei Menschen mit zusätzlichen Behinderungen unterscheiden sich die Lebensverhältnisse häufig deutlich von der Allgemeinbevölkerung.



Dr. Hartmut Baier

Zur Inzidenz der Osteoporose bei mehrfachbehinderten Menschen mit Epilepsie gibt es nur wenige Studien. Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Epilepsie ergibt sich eine deutliche Abhängigkeit reduzierter BMD (bone mineral density)-Werte im Ausmaß einer Osteoporose bei Kindern mit schweren motorischen Störungen und Intelligenzminderungen bei 25 % der Untersuchten (G. Coppola et al. Epilepsia 2009). Eine wesentliche Rolle spielten dabei eine fehlende Fähigkeit zum selbständigen Gehen, eine schwere Intelligenzminderung, eine lange Dauer der antiepileptischen Behandlung, Topiramate in der medikamentösen Therapie und eine geringe körperliche Aktivität. Bei manchen genetisch determinierten Syndromen, wie dem Down-Syndrom oder dem Rett-Syndrom, gibt es per se eine Assoziation mit einer Osteoporose.

Fazit

Trotz dieser eindeutigen Situation in der Problembeschreibung gibt es keine allgemein anerkannte Empfehlung zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie für Menschen mit Behinderungen. Wann und in welchem Aus-

maß mit Vitamin D3 oder Biphosphonaten behandelt wird, welche Laborkontrollen durchgeführt und wann eine Messung der Knochendichte erfolgen sollte, wird derzeit wenig systematisiert entschieden. Wissenschaftliche Untersuchungen zu diesen Fragen bei dem genannten Patientenkreis fehlen völlig.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Hartmut Baier
Abteilung für Epileptologie
ZfP Südwürttemberg, Weissenau
Weingartshofer Straße 2
88214 Ravensburg
hartmut.baier@zfp-zentrum.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 2. Juni 2011
10:30–12:00 Uhr, Casineum

**Epilepsie bei Menschen mit
Behinderung**
Vorsitz: H. Baier (Ravensburg),
T. Dorn (Zürich)

Was bedeuten dissoziative Anfälle?

Hans-Beatus Straub, Bernau



Prof. Dr.
Hans-Beatus Straub

Dissoziative Anfälle, oft auch als nichtepileptische psychogene Anfälle oder pseudoepileptische Anfälle bezeichnet, stellen in vieler Hinsicht eine besondere Herausforderung dar in der Gruppe der Erkrankungen, die mit paroxysmalen Ereignissen einhergehen. Ihre Gestalt mit Kernsymptomen wie Bewusstseinsstörung, fehlender Reagibilität, Amnesie und auffälligen Bewegungsmustern, z. T. mit Verkrampfungen oder Zuckungen, erschweren die Abgrenzung von epileptischen Anfällen. Differenzialdiagnostisch bedeuten dissoziative Anfälle oft ein Problem, sehr häufig kommt es zu einer Verwechslung mit epileptischen Anfällen.

Dem Erfahrenen wird es gelingen, in der Zusammenschau der klinischen Befunde und bei der Analyse der Semiologie, z. B. mit Hilfe von Video-Aufzeichnungen, zu einer Trennung zu kommen. Stark hinweisenden Charakter hat das Vorliegen geschlossener Lider im Anfall, insgesamt ist der Befund dissoziativer Anfälle aber nur in der Zusammenschau verschiedener Informationen zu erheben. Goldstandard ist das Video-EEG.

Bemerkenswert ist, dass sich auch bei linguistischer Analyse der Eigenanamnese zu den Anfällen Unterscheidungskriterien zwischen epileptischen und dissoziativen Anfällen zeigen ließen (Schöndienst). So zeigten sich z. B. bei der Schilderung epileptischer Auren deutlich mehr Formulierungsversuche etwas konkret Erlebtes, aber schwer Beschreibliches darzustellen. Bei von dissoziativen Anfällen Betroffenen fiel z. B. eine signifikant erhöhte Zahl von Negierungen auf, mehr Verweise auf Unwissen. Über dissoziative Anfälle zu sprechen, bzw. sie zu anamnestizieren, bedeutet also auch eine veränderte Gesprächsführung mit einer

besonderen Aufmerksamkeit für die Gesprächsstruktur.

Diagnostische Herausforderung

Aufgrund häufiger Fehldiagnosen bedeuten dissoziative Anfälle für die Betroffenen oftmals ein z. T. Jahrzehnte langes Leben mit der Diagnose einer pharmakoresistenten Epilepsie, nichtindizierte Einnahme von Antiepileptika in hoher Dosierung und deshalb oft auch Nebenwirkungen. Notfallbehandlungen auf Grund vermeintlicher therapierefraktärer Status epilepticus bis hin zur intensivmedizinischen Intervention mit Intubation und Beatmung gehen mit einem erheblichen Risiko einher. Oft führt erst die vermeintliche Pharmakoresistenz nach langem Verlauf zu einer Vorstellung an einem Epilepsiezentrum und letztlich zur korrekten diagnostischen Einordnung. Stigmatisierung und soziale Auswirkungen in Familie und Beruf finden sich in ähnlicher Weise wie bei epileptischen Anfällen. Der sekundäre Krankheitsgewinn, Zuwendung und Aufmerksamkeit spielen ebenso eine Rolle wie die Entlastung von negativen Emotionen oder die Entwicklung

bestimmter Macht- und Abhängigkeitsverhältnisse im System der Familie.

Der Befund dissoziativer Anfälle ist vor diesem Hintergrund oft sehr problematisch. Leicht kommt es zu dem Missverständnis, es lägen „gar keine richtigen Anfälle“ vor. Von ärztlicher Seite muss daher ganz deutlich gemacht werden, dass der Störung auch nach dem Wegfall der Diagnose Epilepsie kein geringerer Stellenwert einzuräumen ist, um eine Kränkung und Abwertung zu vermeiden.

Die Aufklärung der den dissoziativen Anfällen zugrundeliegenden psychischen Störungsbildern führt häufig zu den Diagnosen Persönlichkeitsstörung, Konversionsstörung, Angststörung oder posttraumatische Belastungsstörung. Die Anfälle sind oft Wegweiser auf seelische Traumata. Nicht selten kommt ihrem Erscheinungsbild dabei auch metaphorische Bedeutung zu, weisen sie auf die auslösenden Konflikte oder Traumata hin. Ohnmacht, Angst, Wut und Aggression werden für den Beobachter oft mit großer Unmittelbarkeit erlebbar.

Dissoziative Anfälle haben im Kon-

text dieser Störungen auch eine grundsätzlich andere Bedeutung als epileptische Anfälle. Sie haben entlastenden Charakter in der Auseinandersetzung mit unerträglichen Gedächtnis- und Erlebnisinhalten. Diese entlastende Funktion durch „Herstellung von Unwissenheit“ (Schöndienst) wird also im psychischen Kontext deutlich und klingt, wie oben angemerkt, ja bereits in der Eigenanamnese der Anfälle an.

Behandlungsziel

Für die Lebensqualität ist – anders als in der Epilepsiebehandlung – die Beseitigung dissoziativer Anfälle kein Primärziel. Der Erfolg der Behandlung der zugrundeliegenden Störungen ist hier entscheidend. In einem psychotherapeutisch-psychiatrischen Setting muss Verständnis aufgebaut und, oft mit Elementen der Traumatherapie, eine Besserung erzielt werden, die dann die „Notwendigkeit“ der Anfälle mindert. Die Therapie der Störungen, die dissoziativen Anfällen zugrunde liegen, stellt also eine besondere Herausforderung dar, zeigt aber Erfolge. So kann in etwa 50 % der Fälle, auch bei langjährigem, chronischem Verlauf, eine Verbesserung der Lebensqualität und ein Ausbleiben der Anfälle herbeigeführt werden.

Dies bestätigen auch unsere Erfahrungen aus einem inzwischen etwa acht Jahre lang etablierten kombinierten stationären und ambulanten Therapieprogramm für dissoziative Anfälle in Bernau bei Berlin. Von besonderer Bedeutung für den Erfolg ist die Einbettung in ein Epilepsiezentrum, diagnostische Unsicherheiten, die sonst oft den Behandlungsverlauf stören, werden so vermieden.

Neurobiologie

Die Bedeutung dissoziativer Anfälle aus neurobiologischer Sicht ist weit-

gehend unklar. Die semiologischen Gemeinsamkeiten legen ja den Gedanken nahe, epileptische Anfälle als organisches Modell dissoziativer Anfälle zu verstehen. Bei dissoziativen Anfällen eine Alteration der Funktion von Strukturen z. B. mit Relevanz für Gedächtnisbildung oder Schmerz Wahrnehmung anzunehmen, ist nahe liegend, aber unzureichend belegt.

Bemerkenswert sind eigene Beobachtungen, die auf eine Rolle des Endorphinsystems für das chronische Auftreten dissoziativer Anfälle hinweisen. So konnten wir in einer eigenen Untersuchung durch den Einsatz des Morphinantagonisten Naltrexon anschließend an eine stationären Psychotherapie bei etwa der Hälfte der Patienten, die zuvor nicht anfallsfrei wurden, zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zum anhaltenden Fernbleiben der Anfälle beitragen (Bohlmann u. Straub). Die Auseinandersetzung mit dissoziativen Anfällen und den zugrundeliegenden Störungen bleibt also eine diagnostische Herausforderung, sie ist therapeutisch lohnend, wirft aber zahlreiche Fragen zur psychobiologischen Bedeutung der Störung auf.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Hans-Beatus Straub
EPILEPSIEZENTRUM Berlin-Brandenburg
Epilepsieklinik Tabor der Hoffnungstaler
Stiftung Lobetal
Ladeburger Straße 15
16321 Bernau

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 3. Juni 2011
10:30–12:30 Uhr, Raum K7

Dissoziative Anfälle

Vorsitz: M. Schöndienst (Bielefeld),
H.-B. Straub (Bernau)

Verschreibung von Antikonvulsiva in Deutschland

Hajo M. Hamer, Marburg



Prof. Dr. Hajo M. Hamer

Epilepsien gehören zu den häufigsten chronisch-neurologischen Erkrankungen, kommen in jeder Altersstufe vor und bedürfen häufig einer langjährigen, wenn nicht sogar lebenslangen medikamentösen Therapie. Dabei führt die Epilepsie häufig zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität des Einzelnen, aber auch zu einer Belastung der Gesellschaft als Ganzes.

Analysiert man deutschlandweit die Patientenströme, zeigt sich, dass hauptsächlich Hausärzte, niedergelassene Neurologen, Neuropädiater (beide inkl. Schwerpunktpraxen) und „Epilepsie-Ambulanzen“ Patienten mit Epilepsie behandeln. Circa die Hälfte der Patienten ist hausärztlicherseits in Behandlung. Die Patienten bleiben in der Regel einer Arztgruppe treu. Bei der Patientengruppe, die durch Hausärzte und niedergelassene Neurologen behandelt werden, finden sich überproportional anfallsfreie Patienten mit einer generalisierten Epilepsie, während in

Schwerpunktpraxen und Epilepsieambulanzen häufig therapierefraktäre fokale Epilepsiesyndrome zu finden sind. Daraus erklärt sich wahrscheinlich auch, dass letztere häufiger neue Antikonvulsiva und Kombinationstherapien einsetzen. Hingegen sind bei den Hausärzten Phenytoin und Primidon häufiger eingesetzte Medikamente. Oxcarbazepin und Sultiam werden am häufigsten von Neuropädiatern verschrieben. Dies spiegelt sich auch in höheren Behandlungskosten bei Neuropädiatern, Schwerpunktpraxen und Epilepsieambulanzen wider.

Deutschlandweit zeigte sich ein Trend einer selteneren Verschreibung von Carbamazepin bei einem stabilen Anteil von Valproat hin zu einem vermehrten Einsatz von neueren Antikonvulsiva. Niedergelassene Neurologen hatten den größten Anteil an Generika, während Neuropädiater am häufigsten zu Originalpräparaten griffen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass verschiedene Arztgruppen Patienten behandeln, die sich vornehmlich durch Art und Schwere der Erkrankung unterscheiden, was wiederum verschiedene Behand-



© emmi - Fotolia.com

lungsstrategien und unterschiedliche Kosten nach sich ziehen kann.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Hajo M. Hamer
Universitätsklinikum Marburg
Klinik für Neurologie
Zentrum für Nervenheilkunde
Rudolf-Bultmann-Straße 8
35033 Marburg
hamer@med.uni-marburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 2. Juni 2011
10:30–12:30 Uhr, Raum K7

Ambulante Epileptologie

Vorsitz: T. Mayer (Radeberg),
D. Dennig (Stuttgart)

Akutes oder chronisches Sprachmapping

Soheyl Noachtar, München

Die epilepsiechirurgische Therapie in der Nähe der Sprachregionen erfordert die Abgrenzung der Sprachregionen vom epileptogenen Kortex. Nur so ist eine sichere Resektion der epileptogenen Zone unter Schonung der Sprachregionen und damit Vermeidung von postoperativen Defiziten möglich.

Für diese Aufgabe sind invasive Elektroden erforderlich [1]. Invasive Elektroden können nur umschriebene Areale abdecken und müssen daher optimal platziert werden. Ausführliche nichtinvasive Untersuchungen, auf deren Grundlage eine prüfbare Hypothese über die Lokalisation der epileptogenen Zone entwickelt werden konnte, sind daher die Voraussetzung für die Implantation invasiver Elektroden. Eine Implantation ist wegen der Risiken für Komplikationen nur gerechtfertigt, wenn zu erwarten ist, dass die invasive Untersuchung lokalisierende Information erbringen wird und die epileptogene Zone potenziell resezierbar wäre.

Die gebräuchlichsten invasiven Elektroden sind stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden und subdurale Streifen- oder Gitterelektroden [1] (Abb. 1). Die Wahl der Elektroden wird im Einzelfall von der zu prüfenden Lokalisation der epileptogenen Zone abhängen.

Tiefenelektroden werden über kleine Bohrlöcher stereotaktisch implantiert. Die Platzierung der Elektroden kann in der Tiefe von Sulci und Gyri erfolgen. Tiefenelektroden können auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen die Dura mit dem Kortex vernarbt ist wie z. B. nach bakteriellen Meningitiden, Blutungen oder Traumen.

Subdurale Gitterelektroden erfordern eine Kraniotomie. Sie sind für die elektrische Stimulation besonders wertvoll, da zusammenhängende

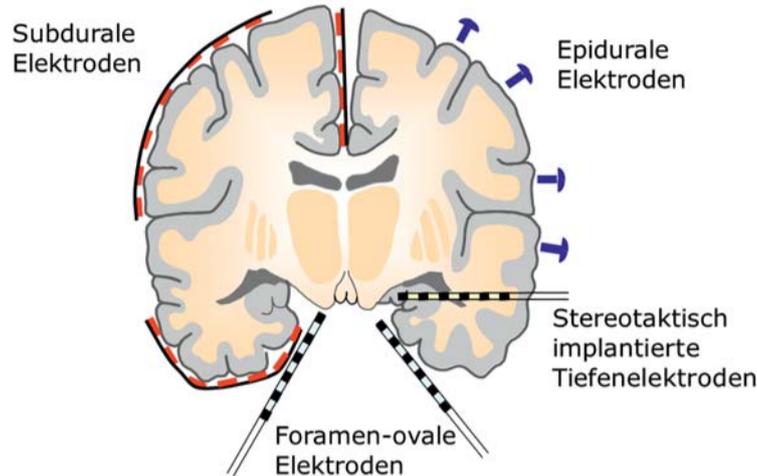


Abb. 1: Gebräuchliche invasive Elektrodentypen.

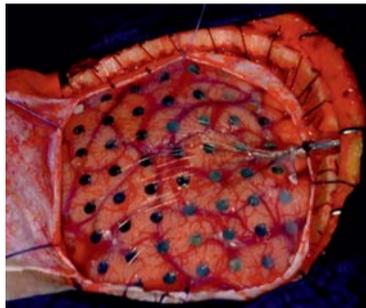


Abb. 2: Subdurales Elektrodengitter in situ.



Abb. 3: Intraoperative Stimulation mit elektrischer Pinzette und simultaner Elektrokortikographie mittels Streifenelektrode. Die Nummern markieren definierte Lokalisationen von Funktionen.

Areale untersucht werden können und ein lückenloses kortikales Mapping möglich ist (Abb. 2). Ein Nachteil ist, dass die Kortextareale in den Sulci nicht abgedeckt werden können. Erst die Ausbreitung der epileptischen Aktivität aus den Sulci würde sich an den Elektroden bemerkbar

machen. Bei Verklebungen bzw. Vernarbungen der Dura mit dem Kortex, z. B. nach Traumen, Blutungen oder Entzündungen können subdurale Elektroden nicht implantiert werden. Invasive Elektroden werden zur elektrischen Stimulation des Kortex benützt, um Sprachregionen zu loka-



Prof. Dr. Soheyl Noachtar



- Anfallsbeginn
- Interiktale Spikes
- Sprache
- Gesichtsmotorik

Resektionslinie
Traumatische Läsion

Abb. 4: Temporallapenepilepsie. 3-D Rekonstruktion des MRT einer Patientin mit einem Kontusionsdefekt im G. temporalis medius und inferior links (modifiziert nach [4]). Die Läsion, die interiktalen und iktalen EEG Befunde sowie die Ergebnisse der elektrischen Stimulation des Kortex sind dargestellt. Die Venenzeichnung ist für das operative Vorgehen ebenfalls wichtig. Die mesial temporal gelegenen subduralen Elektrodenstreifen sind in dieser Ansicht nicht dargestellt und zeigten häufige interiktale epilepsietypische Veränderungen und EEG-Anfallsmuster. Die Resektionslinie umfasst den gesamten vorderen Schläfenlappen unter Einschluss der Läsion und der Anfallsursprungszone. Die Resektion der lateral-basalen Sprachregion ist nicht mit bleibenden Sprachstörungen assoziiert [5].

lisieren [1]. Die elektrische Stimulation kann sowohl intraoperativ am wachen Patienten [2] (Abb. 3), als auch extraoperativ mittels subduraler oder stereotaktisch implantierter Elektroden durchgeführt werden (Abb. 1). Die implantierten Elektroden verbleiben über mehrere Tage bis wenige Wochen. Dies erlaubt ausführliche auch neuropsychologische Untersuchungen. Die intraoperative Stimulation ist dagegen durch die Konstellation im Operationsaal und die Narkose zeitlich deutlich begrenzter auf bis zu üblicherweise maximal eine Stunde. Dies führt dazu, dass man sich auf die Untersuchung einiger wesentlicher Aspekte beschränken muss. Die Ergebnisse der intra- und extraoperativen Stimulation sind unterschiedlich, was die Ausdehnung der Sprachregion betrifft. Grundsätzlich finden sich extraoperativ grössere Sprachareale. Die Unterschiede der Stimulations-technik und Bedingungen wie Narkose, Elektrodenfläche, d. h. Volumen der Kortextstimulation etc. sind hierfür verantwortlich.

LITERATUR

- 1 Noachtar S, Borggraefe I. Epilepsy Behav 2009; 15: 66-72.
- 2 Schmid DU et al. Nervenarzt 1995;66:582-95.
- 3 Vollmar C, Noachtar S. Turk J Neurol 2004; 10: 185-200.
- 4 Lüders H et al. Neurology 1986; 36: 505-10.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Soheyl Noachtar
Epilepsie-Zentrum
Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15
noa@med.uni-muenchen.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 3. Juni 2011
10:30–12:30 Uhr
Stephaniensaal

Kontroversen in der Epilepsiechirurgie

Vorsitz: C. Baumgartner (Wien),
A. Schulze-Bonhage (Freiburg)

Lernen ohne Training

Visuelle Wahrnehmung und Aufmerksamkeit lassen sich durch passive Stimulation verändern

Dass das menschliche Gehirn ohne aktives Training visuelle Wahrnehmung und Aufmerksamkeit verbessern kann, fanden Bochumer Neurowissenschaftler in Kooperation mit Kollegen des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung der TU Dortmund heraus. In Current Biology berichten sie, dass die Leistung des menschlichen Sehsinns nachhaltig verändert werden kann, indem man Probanden für kurze Zeit wiederholt bestimmte visuelle Reize präsentiert. Die Frequenz der Reizdarbietung legt dabei fest, ob sich Wahrnehmung und Aufmerksamkeit verbessern oder verschlechtern. Was bisher nur aus Tierstudien bekannt war, belegen die Neurowissenschaftler somit erstmals auch für Menschen. „Die Ergebnisse eröffnen neue Perspektiven in der Intervention und Therapie von

visuellen Wahrnehmungsstörungen, da die ausgelösten Veränderungen dauerhaft und einfach herbeizuführen sind“, so Dr. Christian Beste vom RUB-Institut für Kognitive Neurowissenschaft.

Abseits des Königswegs

„Der Königsweg, Verhalten und Wahrnehmung nachhaltig zu ändern, ist andauerndes Training, das das Gehirn intensiv stimuliert“, erklärt Priv.-Doz. Dr. Hubert Dinse vom Institut für Neuroinformatik der RUB. „Beim Lernen durch passive Stimulation wird das Training durch eine Reizdarbietung mit speziell angepasstem zeitlichen Ablauf ersetzt.“ Wie die Forscher zeigten, verschlechtert sich die visuelle Wahrnehmung nach einer langsamen und kontinuierlichen Stimulation des

Sehsinns, wohingegen eine schnelle Stimulation zu besserer Wahrnehmung führt. „Auf diese Weise können wir durch einfache Auswahl der Stimulationsfrequenz die Richtung von Lernprozessen bestimmen“, fasst Dinse zusammen. Die Effekte der Stimulation waren nach zehn Tagen noch unverändert nachzuweisen.

Vom Tiermodell zum Menschen

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass man Nervenzellen mit einer bestimmten Frequenz elektrisch reizen muss, um die Stärke der Verbindungen zwischen den Zellen zu verändern. Eine Änderung der Verbindungsstärken, auch Plastizität genannt, wird im Gehirn normalerweise durch längeres Training ausgelöst. Wie die Ergebnisse der Bochu-

mer und Dortmunder Forscher jedoch nahelegen, können gezielte Veränderungen der menschlichen visuellen Wahrnehmung schon nach 40-minütiger Stimulation eintreten, ohne dass aktives Training erforderlich ist.

Reize stärker oder schwächer machen

„Ob ein Sinneseindruck Aufmerksamkeit auf sich ziehen kann, hängt von seiner Stärke ab“, so Beste. Einigen Modellen zufolge treten unterschiedliche Sinneseindrücke miteinander in Wettstreit und nur die stärksten beeinflussen unser Verhalten. Mittels passiver visueller Stimulation können Reize, abhängig von der Frequenz, geschwächt oder gestärkt werden und so den Aufmerksamkeitsprozess verändern.

LITERATUR

- Beste C, Wascher E, Güntürkün O, Dinse H (2011) Improvement and Impairment of Visually Guided Behavior through LTP- and LTD-like Exposure-Based Visual Learning. Current Biology. doi: 10.1016/j.cub.2011.03.065

Quelle:
Pressestelle der Ruhr-Universität Bochum

INFO

Das umfangreiche
MedReport-Archiv
im Internet:

www.medreports.de

Warum Tiefe Hirnstimulation bei Epilepsie?

Jürgen Voges, Magdeburg



Prof. Dr. Jürgen Voges

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist als Methode zur Behandlung von Morbus Parkinson sowie zur Therapie der segmentalen und generalisierten primären Dystonie bzw. verschiedener Tremorformen etabliert. Auf der Basis der Daten aus der sogenannten SANTE-Studie (Stimulation of the anterior nuclei of thalamus for epilepsy) wird derzeit in den Vereinigten Staaten durch die FDA (Food and Drug Administration) die Zulassung der THS zur Behandlung der therapieresistenten Epilepsie überprüft. In Deutschland ist seit Januar 2011 die Anwendung der THS bei Epilepsie als eigenständige Prozedur innerhalb des DRG-Systems abgebildet und somit abrechnungsfähig.

Im Rahmen der Zulassungsstudie SANTE wurden 110 Patienten mit refraktärer Epilepsie, die teilweise bereits erfolglos epilepsiechirurgisch oder mittel Vagusnervstimulation behandelt worden waren, nach Implantation eines Systems zur THS prospektiv randomisiert entweder der Stimulations- oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Zielgröße für einen positiven Behandlungseffekt war eine Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenz bei stimulierten im Vergleich zu nichtstimulierten Patienten. Nach der verblindeten Studienphase (3 Monate) wurden während der sich daran anschließenden offenen Studienphase (9 Monate) auch die Patienten der Kontrollgruppe mittels bilateraler Stimulation im anterioren Kernkomplex des Thalamus behandelt. Am Ende der verblindeten Studienphase war in der Verumgruppe statistisch signifikant

die mittlere Anfallsfrequenz um 40,4 % gegenüber der Placebogruppe (-14,5 %) reduziert. Eine statistisch signifikante Verbesserung durch THS ergab sich auch hinsichtlich der Reduktion der komplex-fokalen Anfälle (Stimulation: 36,3 % vs. Kontrolle: 12,1 %), bzw. der von den Patienten als „besonders schwer“ gewerteten Anfällen (Stimulation: 40,0 % vs. Kontrolle: 20,0 %). Im Langzeitverlauf mit individueller Anpassung der Stimulationsparameter verbesserte sich die Anfallsreduktion weiter auf 43 % (13 Monate) bzw. 56 % (25 Monate). Dabei waren 12,7 % der Patienten für 6 Monate anfallsfrei. Dies zeigt an, dass möglicherweise Stimulationszeit und/oder die individuelle Einstellung der Stimulationsparameter entscheidend zum Ergebnis beitragen (Fisher et al. Epilepsia 2010).

Mechanismus der THS

Auch wenn generell der Mechanismus der THS noch nicht abschließend und im Detail beschrieben werden kann, kommt es nach den bisher aus klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen vorliegenden Daten bei hochfrequenter Stimulation (HF-THS) neben einem lokal hemmenden Effekt im Wesentlichen zu einer weiterreichenden Netzwerkaktivität, die am ehesten über eine Aktivierung der Fortsätze von Nervenzellen vermittelt wird, welche das stimulierte Areal verlassen. Demnach wird durch THS an einem umschriebenen Punkt des Gehirns, einem bestimmten neuronalen Netzwerk, zusätzlich Energie zugeführt, die sich innerhalb dieses Netzwerks ausbreitet und die Spontanaktivität von Nervenzellen innerhalb dieses Netzwerks verändert. Demzufolge ist die Verbesserung von Symptomen

durch THS weniger die Folge einer umschriebenen Antwort von Nervenzellen auf den elektrischen Stimulus sondern wird eher durch eine Änderung der dynamischen Modulation von Nervenzellaktivität unter dem Einfluss von THS determiniert. Nach weitergehender Analyse pathophysiologischer Abläufe innerhalb neuronaler Netzwerke bei Morbus Parkinson und Dystonie wurde sehr rasch deutlich, dass eine einfache Bilanzrechnung von Übertragungsraten (Aktivierung vs. Hemmung) nicht ausreicht um eine Symptombesserung unter THS zu erklären. Interessanterweise sind die elektrophysiologischen Charakteristika während der Entstehung epileptischer Anfälle (Zunahme intrinsischer Burstentladungen und Zunahme exzitatorischer Netzwerkaktivität in Form von pathologischer Oszillation und Synchronisierung neuronaler Aktivität) der pathologisch veränderten Elektrophysiologie bei Morbus Parkinson aber auch bei Dystonie sehr ähnlich. Für beide Bewegungsstörungen ist die Normalisierung sowohl pathologisch erhöhter Oszillationen innerhalb bestimmter Frequenzbereiche wie auch der Synchronisation durch HF-THS gut dokumentiert, so dass dieser Mechanismus der THS möglicherweise auch zur Erklärung des positiven Effekts bei Epilepsiepatienten herangezogen werden kann.

Ein bisher wenig beachteter Punkt bei der Epilepsitherapie mittels THS ist die Anfallssemiologie. Möglicherweise erfordern verschiedene An-

fallstypen auch eine Behandlung an unterschiedlichen Stimulationsorten (z. B. THS im Centre median/parafaszikulären Kernkomplex des Thalamus oder im Nucleus subthalamicus/Substantia nigra). Weiterhin ist bisher auch nicht geklärt, ob sich durch gleichzeitige Stimulation in zwei unterschiedlichen Kernarealen der positive Effekt der THS auf Anfallsfrequenz und/oder Schwere der Anfälle weiter verbessern lässt. Diese Fragestellungen sind unter anderem Inhalt der eigenen klinischen Forschungsaktivitäten, die in Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern über einen translationalen Ansatz von tierexperimentellen Untersuchungen begleitet bzw. ergänzt werden.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Jürgen Voges
Klinik für Neurologie und Klinik für Stereotaktische Neurochirurgie
Universitätsklinikum Magdeburg
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
juergen.voges@med.ovgu.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 3. Juni 2011
08:00–10:00 Uhr
Stephaniensaal

Tiefe Hirnstimulation bei Epilepsie

Vorsitz: M. Holtkamp (Berlin),
J. Voges (Magdeburg)

Therapeutisches Vorgehen bei West-Syndrom

Gabriele Wohlrab, Zürich

Das West-Syndrom (WS) zählt zu den am schwierigsten zu behandelnden Epilepsiesyndromen des Kindesalters. Es tritt charakteristischerweise innerhalb der ersten beiden Lebensjahre auf. Charakteristisch ist die klinische und elektrophysiologische Symptom-Kombination aus Flexor-/Extensorspasmen und Hypsarrhythmie.

Entsprechend der klinischen Symptomatik wird im deutschsprachigen Raum auch der Begriff „BNS-Epilepsie“ gebraucht. Die klinische Symptomatik wird im Englischen als „infantile spasms“ klassifiziert. Zur Behandlung werden ACTH, Kortikosteroide, Vigabatrin, Benzodiazepine, Sultiam, Valproat, Topiramamat, Zonisamid, Pyridoxin, Pyridoxalphosphat, Levetiracetam, Immunglobuline und die ketogene Diät eingesetzt. Es gibt jedoch keine einheitlichen Behandlungsrichtlinien bzgl. der Reihenfolge der Medikamente, der Dosierung oder der Therapiedauer. Auch die Therapieziele sind in den zahlreichen Studien zur Therapie des West-Syndroms nicht einheitlich definiert. Zwar werden in den meisten Studien die Anfallsfreiheit bzw. -reduktion beurteilt, die Beseitigung der Hypsarrhythmie wird jedoch nicht konstant als Bewertungskriterium aufgeführt.

Die Wahl des Medikamentes sollte sich in erster Linie an der Wirk-

samkeit bzgl. der Therapieziele Anfallsfreiheit und Beseitigung der Hypsarrhythmie orientieren. Das Nebenwirkungsspektrum der einzelnen Therapien ist sicher ebenfalls ein wichtiges Entscheidungskriterium, welcher therapeutischer Weg gewählt wird. Die Ätiologie des West-Syndroms spielt vor allem bei der tuberösen Sklerose eine wesentliche Rolle.

Es liegen zahlreiche Studien mit unterschiedlichen Behandlungskonzepten bezüglich der eingesetzten Dosierungen und der Therapiedauer vor. Es liegen jedoch nur wenige Studien der Evidenzstärken I und II vor. Sorgfältige Analysen der vorliegenden Studien führten in den letzten beiden Jahren in Europa und in den USA zur Entwicklung von Leitlinien und Therapieempfehlungen [1–3]. Im *Cochrane Report 2009* wird aufgrund der rascheren und häufigeren Anfallsfreiheit der hormonellen Therapie (ACTH, Prednisolon) der Vorzug vor Vigabatrin gegeben. Die Auswirkung der unterschiedlichen

Behandlungskonzepte auf die kognitive Langzeitprognose wird aktuell untersucht (IKISS-Studie). Vigabatrin gilt als Mittel der Wahl bei tuberöser Sklerose (TSC).

In den *Leitlinien der GNP 2009* werden primär ACTH, orale Kortikosteroide oder Vigabatrin empfohlen. Eine Priorität für eines dieser Medikamente ergibt sich aus den vorliegenden Studien nicht, außer für Vigabatrin bei TSC. Sultiam wird aufgrund der niedrigen Nebenwirkungsrate trotz lediglich einer vorliegenden Studie als initial einsetzbar bewertet. Topiramamat, Valproat, Zonisamid, Benzodiazepine oder ketogene Diät können eingesetzt werden, wenn die Mittel der ersten Wahl wirkungslos waren. Der *U.S. Consensus Report 2010* empfiehlt ACTH und Vigabatrin in Kurzzeittherapien – für ACTH von 2 Wochen, für Vigabatrin von 3 Monaten.

Schlussfolgerung

Die in Europa und den USA publizierten Leitlinien geben ähnliche

Therapieempfehlungen: ACTH, orale Kortikosteroide und Vigabatrin gelten weltweit unverändert als Mittel der Wahl zur Therapie des West-Syndroms. Als Therapieziele werden in den Leitlinien der GNP und im U.S. Consensus Report 2010 die Anfallsfreiheit und die Beseitigung der Hypsarrhythmie als Therapieziele genannt mit einer Reevaluation des Behandlungserfolgs sowohl klinisch als auch elektroenzephalographisch (Wach- und Schlaf-EEG) zwei Wochen nach Therapiebeginn. Die „neuen Antiepileptika“, die meist in offenen Studien (Evidenzstärke II–IV) zur Therapie des West-Syndroms eingesetzt wurden (Topiramamat, Levetiracetam, Zonisamid) oder die ketogene Diät zeigen auch in neueren Studien keine bessere Wirksamkeit bzgl. Anfallsfreiheit und EEG-Normalisierung.

LITERATUR

- Hancock EC et al. Treatment of infantile spasms (review). The Cochrane Collaboration. the Cochrane Library 2009; Issue 4.
- Schmitt B et al. Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom)-Langfassung, 2009; <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/>
- Pellock JM et al. Infantile spasms: a US consensus report. Epilepsia 2010; 51: 2175–89.

KORRESPONDENZADRESSE

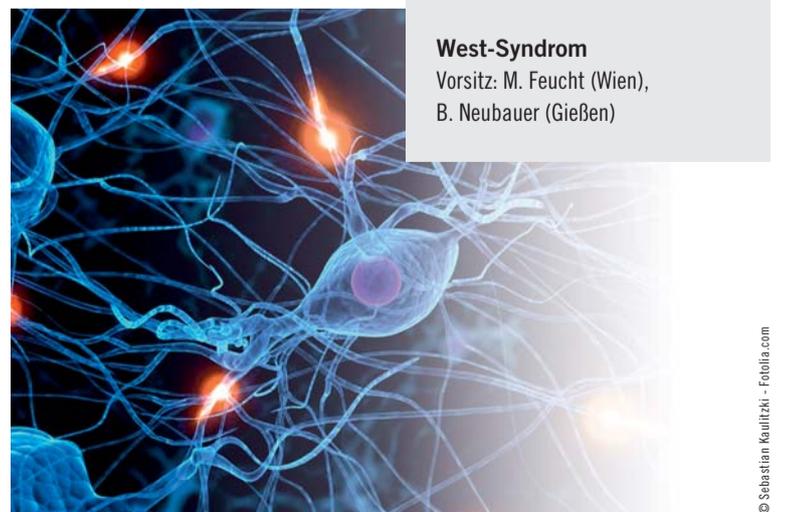
Dr. med. Gabriele Wohlrab
Universitäts-Kinderspital Zürich
EEG-Abteilung
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zürich
gabriele.wohrlab@kisp.zh.ch

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 3. Juni 2011
15:30–17:00 Uhr
Kammermusiksaal

West-Syndrom

Vorsitz: M. Feucht (Wien),
B. Neubauer (Gießen)



Erfahrungen am Zentrum Wien

Diskonnektive chirurgische Verfahren bei lappenübergreifenden Pathologien

Thomas Czech und Martha Feucht, Wien

Multilobäre und hemisphärische Pathologien stellen einen relevanten Anteil chirurgischer Epilepsiesyndrome im Kindesalter dar. 1938 führte McKenzie in Toronto erstmals eine sogenannte anatomische Hemisphärektomie bei einer Patientin mit therapierefraktärer Epilepsie erfolgreich durch.

Mitte 1960 führte Rasmussen aufgrund der auf die große intrakranielle Hohlraumstehung rückführbaren chronischen Komplikationen die Technik der sogenannten „funktionalen Hemisphärektomie“ ein. Daraus entwickelten sich in den letzten zwei Jahrzehnten unterschiedliche Verfahren, welche durch Diskonnektion der betroffenen Hemisphäre bei Reduzierung der resektiven Operationskomponente Früh- und Spätmorbidität der Operation verringern sollten. Diese „diskonnektive“ Technik kann zur Vermeidung einer großen intrakraniellen Hohlraumbildung auch bei multilobären respektive lobären Epilepsiesyndromen angewendet werden.

Patienten und Methoden

Oktober 1998 bis März 2011 wurde bei 30 Patienten eine vertikale parasagittale Hemisphärotomie (Technik nach Delalande) durchgeführt. Das Alter bei Operation betrug 4 Monate bis 19 Jahre (Median 6 Jahre). 17 Patienten waren männlich, 13 weiblich. Zugrundeliegende Pathologien waren bei 15 Patienten ein perinataler

Mediainfarkt, bei 9 Patienten eine kortikale Dysplasie, bei einem Patienten eine Rasmussen-Enzephalitis und bei 5 Patienten unterschiedliche andere Pathologien (2 Patienten nach zerebralem Tumor, 1 postenzephalitische Hemiatrophie, 2 Residuen nach intrazerebraler Blutung). Von Jänner 2005 bis März 2011 wurde bei 7 Patienten eine multilobäre, subhemisphärische Diskonnektion durchgeführt. Das Alter bei Operation betrug 2,5 bis 18 Jahre (Median 4,5 Jahre). Zwei Patienten waren männlich, 5 weiblich. Bei 4 Patienten lag eine posteriore hemisphärische Quadrantendysplasie vor, bei einem Patienten eine Rasmussen-Enzephalitis, bei einem Patienten ein Sturge-Weber-Syndrom und bei einem Patienten ein Residualzustand nach venöser Infarzierung. Bei 2 Patienten wurde eine temporale Resektion mit parieto-okzipitaler Diskonnektion kombiniert, bei 4 Patienten wurde der Eingriff im Sinn einer reinen temporo-parieto-okzipitalen (TPO) Diskonnektion durchgeführt und bei einer Patientin erfolgte eine Frontallappendiskonnektion in

Kombination mit zentro-parietaler Resektion. Die TPO-Diskonnektionen wurden unter SSPE und/oder MEP-Monitoring durchgeführt.

Ergebnisse

In der Gruppe der Hemisphärotomien verstarb ein Patient am 4. postoperativen Tag auf Grund eines hyponatriämischen Hirnödems. Das postoperative Follow-up der 29 Patienten beträgt 2 Monate bis 12,5 Jahre (Median 2,5 Jahre). Bei 3 Patienten ist das postoperative Follow-up bei bisheriger Anfallsfreiheit ≤ 4 Monate. Für die verbleibenden 26 Patienten mit einem Follow-up von 6 Monaten bis 12,5 Jahre (Median 3,5 Jahre) ist das Outcome nach Wieser-Klassifikation in 22 Fällen (84,5 %) Klasse 1 a, in 4 Fällen (15,5 %) Klasse 4.

Ein Patient benötigte 2 Jahre nach der Hemisphärotomie einen ventrikuloperitonealen Shunt, bei einem Patienten wurde eine passagere postoperative Liquorzirkulationsstörung am 5. Tag mittels temporärer externer Ventrikeldrainage behandelt. In der Gruppe der multilobären Dis-



Prof. Dr. Thomas Czech

konnektionen beträgt das Follow-up 4 Monate bis 6,3 Jahre (Median 8 Monate). Bei einem Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom wurde nach 2 Jahre zurückliegender Okzipital-lappendiskonnektion der Eingriff im Sinn einer TPO-Diskonnektion erweitert. Das bisherige postoperative Outcome aller 7 Patienten fällt in Klasse 1 a.

Zusammenfassung

Mit den an unserem pädiatrischen Patientenkollektiv angewendeten diskonnektiven Verfahren für hemisphärische und multilobäre Pathologien ließ sich ein zufriedenstellendes epileptologisches Ergebnis erreichen, auch wenn das Follow-up zur definitiven Beurteilung einer erhofften Reduktion chronischer Liquorzirkulationsstörungen, wie sie bei rein resektiven Verfahren beschrieben wurden, noch zu kurz ist.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Thomas Czech
Universitätsklinik für Neurochirurgie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
thomas.czech@meduniwien.ac.at

ANKÜNDIGUNG

28. September bis
1. Oktober 2011

84. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie

VERANSTALTUNGSORT
Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

KONGRESSPRÄSIDENT
Prof. Dr. Albert C. Ludolph
Neurologische Universitätsklinik Ulm
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm

WISSENSCHAFTLICHES SEKRETARIAT
Prof. Dr. Jan Kassubek
Neurologische Universitätsklinik Ulm
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
Tel.: 0731-177-12 06
jan.kassubek@uni-ulm.de

KONGRESS- UND AUSSTELLUNGSORGANISATION
Congrex Deutschland GmbH
Hauptstraße 18
79576 Weil am Rhein
Tel.: +49 (7621) 98 33 - 0
Fax: +49 (7621) 7 87 14
weil@congrex.com
www.congrex.de

www.dgn2011.de

Anfallsfreie Patienten nach Epilepsiechirurgie ... sollten nicht weiter antiepileptisch behandelt werden

Andreas Schulze-Bonhage, Freiburg

In Ermangelung prospektiver, randomisierter Absetzstudien gibt es derzeit keinen Konsensus über die Weiterführung einer antiepileptischen Medikation bei Patienten, die nach Bestehen einer Pharmakoresistenz durch Entfernung ihres epileptischen Fokus anfallsfrei geworden sind. Fast alle epilepsiechirurgisch tätigen Zentren führen zunächst eine, häufig reduzierte Medikation über die Operation hinaus. Wenn aber im Laufe eines oder zweier Jahre postoperativ keine Anfälle mehr aufgetreten sind, stellt sich die Frage nach dem Sinn der Fortführung der Behandlung.

Absetzversuche der Medikation können auch dann erfolgreich durchgeführt werden, wenn eine mehrjährige Anfallsfreiheit durch die Gabe von Antiepileptika erzielt wurde. Bei postoperativ anfallsfreien Patienten ist die Frage der Rolle der Einnahme von Antiepileptika in aller Regel unklar – es liegt somit eine Prophylaxe ohne gesicherte Evidenz für ihre Relevanz und Wirksamkeit vor. Bei Kindern, die epilepsiechirurgisch behandelt wurden, erscheint diese Diskrepanz zwischen Evidenz für die Wirksamkeit und der unabsehbaren Dauer einer medikamentösen Wei-

terbehandlung offensichtlicher als bei Erwachsenen – entsprechend wird mehr als zwei Drittel der epilepsiechirurgisch behandelten Kinder die Medikation postoperativ abgesetzt. Bei Erwachsenen schwankt diese Rate von Zentrum zu Zentrum stark und kann unter 50 % liegen.

Wie fundiert sind die Beweggründe hierfür?

Es fehlen Daten, die eine langfristige Rolle der antiepileptischen Medikation für eine anhaltende Anfallsfreiheit belegen – manche Studien weisen zumindest nach zweijähriger Anfallsfreiheit darauf hin, dass ein

solcher Gruppeneffekt nicht besteht. Rezidivanfälle mögen im Erwachsenenalter mehr sozial unerwünschte Folgen haben als im Kindesalter, ob sie langfristig häufiger ohne Antiepileptika als mit solchen auftreten, ist jedoch nicht belegt.

Die ggf. lebenslange Fortführung der Medikation trotz Anfallsfreiheit ist jedoch mit Toxizitätsproblemen und häufigeren depressiven Symptomen vergesellschaftet, wie eine derzeit laufende Studie des Epilepsiezentrums Freiburg belegt. Sie führt neben erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem auch dazu, dass auch der



Prof. Dr. Andreas Schulze-Bonhage

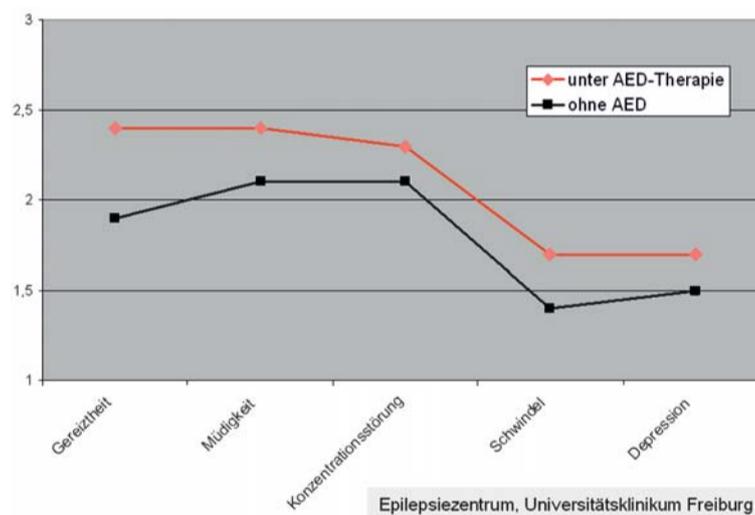


Abb. 1: Postoperativ anfallsfreie Patienten geben ohne Medikation seltener kognitive und psychische Beschwerden an. Standardisierte Symptomerhebung bei > 1 Jahr postoperativ anfallsfreien Patienten.

anfallsfreie Patient seine Krankenvolle durch die kontinuierliche Medikamenteneinnahme beibehält. Bei einer Chance von 90 %, eventuell wieder auftretende Anfälle medikamentös

wieder kontrollieren zu können, sollten Ärzte im Kindes- wie Erwachsenenalter ihre längerfristig postoperativ anfallsfreien Patienten ermutigen, ein Leben ohne Anfälle und ohne Medikation anzustreben, sofern keine individuellen Risiken hiergegen sprechen.

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 2. Juni 2011
10:30–12:30 Uhr
Stephaniensaal

Mythen der Pharmakotherapie

Vorsitz: A. Schulze-Bonhage (Freiburg), E. Trinka (Salzburg)

KORRESPONDENZADRESSE
Prof. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage
Epilepsiezentrum
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Straße 64, 79106 Freiburg
andreas.schulze-bonhage@uniklinik-freiburg.de

Schlaganfallvorbeugung bei Patienten mit Vorhofflimmern

Weit mehr als die Hälfte der Patienten in Deutschland mit Vorhofflimmern nehmen Acetylsalicylsäure zur Vorbeugung eines Schlaganfalls. Das wird sich womöglich bald deutlich ändern: In der großen AVERROES-Studie mit rund 5600 Patienten erwies sich der neue Blutgerinnungshemmer Apixaban im Vergleich zur etablierten Acetylsalicylsäure als deutlich überlegen. Mit Apixaban behandelte Patienten haben demnach ein um 55 % vermindertes

Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. „Dieses Ergebnis ist ein Durchbruch in der modernen Schlaganfallprävention und wird die Weichen in der Behandlung völlig neu stellen“, so Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Die Studienergebnisse wurden im Februar 2011 im renommierten New England Journal of Medicine veröffentlicht.

In der AVERROES-Studie wurden 5599 Patienten mit Vorhofflimmern

eingeschlossen, die entweder Marcumar® nicht einnehmen wollten oder bei denen nach Ansicht des behandelnden Arztes Gegenanzeigen gegen Marcumar® bestanden. Diese Patienten wurden zur einen Hälfte mit dem neuen Gerinnungshemmer Apixaban 5 mg zweimal täglich oder mit Aspirin® in Tagesdosen zwischen 81 und 344 mg am Tag behandelt. Das Studienziel war, Schlaganfälle zu verhindern.

Da sich eine hoch signifikante Ver-

minderung von Schlaganfällen in der Patientengruppe ergab, die mit Apixaban behandelt wurde, brachen die Forscher die Studie vorzeitig ab. Die relative Risikominderung betrug 55 Prozent. Die Zahl von Blutungskomplikationen war für beide Behandlungen gleich.

LITERATUR

Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364(9): 806-17.

Quelle: DGN

ANKÜNDIGUNG

29. 2. bis 3. 3. 2012

Tagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie 2012

TAGUNGSORT

Stuttgart, Liederhalle

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. H. Lerche

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Priv.-Doz. Dr. Michael Feichtinger

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Rüdiger Zart (-413)
ruediger.zart@wiley.com

ANZEIGEN

Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

VERLAGSREPRÄSENTANZ

Kerstin Kaminsky
Bornfelsgasse 13
65589 Hadamar
Tel.: 06433 / 94 90 935
Fax: 06433 / 94 90 936
kerstin.kaminsky@t-online.de

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige

Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.

Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 12/35. Jahrgang
Berlin, im Mai 2011

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

 **WILEY-
BLACKWELL**