

Natriumoxybat in der Behandlung der Narkolepsie

Geert Mayer, Schwalmstadt-Treysa

Die Narkolepsie ist eine lebenslang anhaltende neurodegenerative Erkrankung, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führt. Das Hauptsymptom Tagesschläfrigkeit konnte bisher nur mit Stimulanzien, das weitere Hauptsymptom Kataplexie mit Antidepressiva behandelt werden, der fraktionierte Nachtschlaf mit Hypnotika. Natriumoxybat ermöglicht es, diese Symptome mit einer Substanz zu behandeln. Natriumoxybat (Gammahydroxybuttersäure) ist Bestandteil des Gehirns und besitzt neuromodulatorische Eigenschaften für verschiedene Transmittersysteme. Es wird seit etwa 1980 zur Therapie der Narkolepsie eingesetzt.

Der Artikel gibt eine Übersicht über die seit 2005 zur Behandlung der Kataplexie in Deutschland zugelassene Substanz.

Schlüsselwörter: Narkolepsie, Kataplexie, Tagesschläfrigkeit, Natriumoxybat

Psychopharmakotherapie 2006;13:197–201.

Die Narkolepsie ist eine lebenslange Erkrankung des Nervensystems, für die es bislang keine Heilung gibt. Sie ist eine Modellerkrankung für Schlafstörungen, weil sie Übergänge zwischen Wachen, NREM- und REM-Schlaf aufweist. Ihre Hauptsymptome sind die Tagesschläfrigkeit und die Kataplexie. Fakultative Symptome sind hypnagoge Halluzinationen, Schlaf lähmungen, automatisches Verhalten und fraktionierter Nachtschlaf. Diese Symptome sind nicht narkolepsiespezifisch und können auch bei anderen Erkrankungen vorkommen. Die Narkolepsie hat eine Prävalenz von 0,026 bis 0,035 % und gehört damit zu den seltenen Erkrankungen, sie ist bis heute unterdiagnostiziert [zur Übersicht s. 11].

Die Narkolepsie zeigt eine ungewöhnlich hohe Assoziation (bis 95 %) mit dem humanen Leukozyten-Antigen HLA DQB1*0602. Dieser Marker kommt allerdings auch bei 25 bis 35 % der gesunden Bevölkerung vor, weist also eine geringe Spezifität auf. Die enge HLA-Assoziation und die Zerstörung hypocretinerner Neuronen im Hypothalamus lässt eine *Autoimmungene-*

se der Erkrankung vermuten, die bis heute noch nicht nachgewiesen wurde. Die Vererbung ist vermutlich multifaktoriell, da sowohl in Familien als auch Zwillingsuntersuchungen bis heute kein eindeutiger Erbgang nachgewiesen werden konnte.

Der Versuch, das „Narkolepsie-Gen“ zu synthetisieren, führte 1998 zu der Entdeckung des Neuropeptids *Hypocretin/Orexin*. Zunächst konnte im Tierversuch, später auch beim Menschen mit unterschiedlichen Methoden ein Mangel an hypocretinhaltigen Neuronen im dorsolateralen Hypothalamus gefunden werden. Durch den Nachweis eines *verminderten Hypocretinspiegels* im Liquor (<100 pg/ml) ist heute die Narkolepsie-Diagnostik hochsensitiv. Der Hypocretinmangel führt unter anderem zu einer Imbalance zwischen cholinergen „REM-on“- und monoaminergen „REM-off“-Zellen, was die schnellen Übergänge zwischen Wach, NREM- und REM-Schlaf erklärt.

Das spezifischste Symptom der Narkolepsie ist die *Kataplexie*, ein durch starke Emotionen ausgelöster Tonusverlust mit erhaltenem Bewusstsein.

Seit 1934 werden Medikamente zur Narkolepsie-Behandlung regulär eingesetzt. Bisher mussten drei Kernsymptome der Narkolepsie mit unterschiedlichen Medikamenten behandelt werden: 1. Das von den Patienten am beeinträchtigendsten erlebte Symptom, die exzessive Tagesschläfrigkeit, mit Stimulanzien,

2. die Kataplexie mit Antidepressiva,

3. der gestörte Nachtschlaf mit Hypnotika. Bei den *Stimulanzien* handelt es sich vorwiegend um Amphetamine, die als dopaminerge Agonisten zentrale Stimulation, Hemmung von Schläfrigkeit, Verbesserung von kognitiver, Konzentrations- und Lernkapazität, Verbesserung der Aufmerksamkeit, Verminderung von Appetit und Durst, Körpertemperaturerhöhung, Erhöhung von Blutdruck, Herzfrequenz, Gefäßwiderstand und Energiemetabolismus des Gehirns bewirken. Da diese Präparate zum Teil seit über 60 Jahren auf dem

Prof. Dr. med. Geert Mayer, Hephata Klinik, Schimmelpfengstr. 2, 34613 Schwalmstadt-Treysa, E-Mail: geert.mayer@hephata.com

Markt verfügbar sind, liegen nur Studien niedriger Evidenzbasierung vor, wengleich die klinischen Effekte unbestreitbar sind. Mit Modafinil (Vigil®) wurde 1998 erstmals ein nicht amphetaminartiges Stimulans eingeführt, dessen Wirkungsmechanismus bis heute nicht vollständig aufgeklärt ist. Es ist das einzige Stimulans, das nicht auf Dopamin-Rezeptoren, sondern über GABA wirkt (Reduktion extrazellulärer Konzentrationen) [5]. Es ist ein postsynaptischer Alpha_1 -Rezeptoragonist. Im Nebenwirkungsprofil hebt es sich deutlich von den Amphetaminen ab. Es zeigt allenfalls geringe kardiovaskuläre und psychotrope Nebenwirkungen [6] und hat vor allem kein Suchtpotenzial.

Für die Behandlung der *Kataplexie* werden ebenfalls seit mehr als 60 Jahren *trizyklische Antidepressiva* mit großem Erfolg eingesetzt. In den letzten Jahren sind auch zunehmend selektive und nicht selektive Serotonin-, Noradrenalin- und Serotonin-, sowie Catecholamin-Wiederaufnahmehemmer und Monoaminoxidasehemmer erfolgreich eingesetzt worden. Leider ist auch für diese Medikamente die Datenlage sehr beschränkt. Weiterhin sind die potentesten antikataleptisch wirksamen Substanzen diejenigen mit der stärksten Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung [zum Überblick s. 11].

Für die Behandlung des *fractionierten Schlafs* der Narkoleptiker mit *Hypnotika* ist die Datenlage ebenfalls sehr eingeschränkt.

Gammahydroxybuttersäure/ Natriumoxybat

In den 1960er Jahren wurde erstmals das Kurznarkotikum Gammahydroxybuttersäure (GHB) zur Behandlung der Schlafstörungen bei Narkolepsie angewendet. GHB löst einen Schlaf aus, der dem des physiologischen Schlafs entspricht, vermehrt den Tiefschlaf (der bekanntlich für den Erholungseffekt des Schlafs verantwortlich ist) und konsolidiert den REM-Schlaf. Erste Studien bestätigten eine Verbesserung der Schlafqualität und eine Verminderung der Kataplexien [4, 9, 14, 15]. 2005 wurde

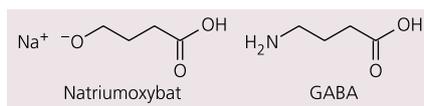


Abb. 1. Natriumoxybat und Gammaaminobuttersäure (GABA)

Natriumoxybat (Xyrem®, **Abb. 1**), das Natriumsalz der Gammahydroxybuttersäure, zur Behandlung der Kataplexien in Deutschland zugelassen.

Pharmakodynamik

Gammahydroxybuttersäure ist eine endogene kurzkettige Fettsäure, die im Körper- und Hirngewebe vorhanden ist [12]. Sie wird im Gehirn gebildet und ist ein endogener Metabolit der Gammaaminobuttersäure (GABA; **Abb. 1**). GHB fungiert in physiologischer Konzentration als Neurotransmitter mit agonistischer Wirkung auf GHB-Rezeptoren. Außerdem ist sie ein GABA_B -Agonist. GHB hat neuromodulatorische Effekte auf GABA und Dopamin.

Die Bindung an den GABA_B -Rezeptor scheint für die Schlafinduktion verantwortlich zu sein. So hemmt im Tiermodell die Antagonisierung von GABA_B -Rezeptoren den Natriumoxybat-induzierten Schlaf; die genetische Deletion von GABA_B verhindert Tiefschlaf.

Die Mechanismen der Wirkungen von Natriumoxybat auf die Wachheit am Tage sind bisher allerdings noch unklar. Vermutet wird eine Veränderung des Gleichgewichts zwischen Neurotransmittern des Wach- und Schlafsystems in Richtung Wachheit.

Pharmakokinetik

Natriumoxybat wird nach oraler Aufnahme rasch resorbiert. Die mittlere Dauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration liegt zwischen 0,5 und 1,25 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 40 bis 60 Minuten. Natriumoxybat wird über die GHB-Dehydrogenase metabolisiert zu Succinat-Semialdehyd, dieses wird von der Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase in Bernsteinsäure umgewandelt, welche dann im Krebs-Zyklus zu CO_2 abgebaut wird. Etwa 5 % der Natriumoxybat-Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Eine Induktion von Cytochrom-P450 wurde nicht nachgewiesen [3, 13].

Da Natriumoxybat in größerem Umfang präsystemisch metabolisiert wird (Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe etwa 25 %), muss die Dosis bei Leberinsuffizienz reduziert werden.

Die Substanz liegt als wässrige Lösung (500 mg/ml) vor, die vor der Einnahme noch mit Wasser verdünnt wird. Aufgrund der relativ kurzen Eliminationshalbwertszeit muss Natriumoxybat vor dem Schlafengehen und 2,5 bis 4 Stunden später eingenommen werden [1]. Mit steigender Dosis nimmt die Aufnahme der Substanz überproportional zu. Die Einnahme sollte in ausreichendem Abstand zur letzten abendlichen Mahlzeit vorgenommen werden, da Nahrungsaufnahme die Resorption stark vermindern kann [2]. Durch eine Enzymsättigung kommt es nach der Einnahme der zweiten Portion zu hö-

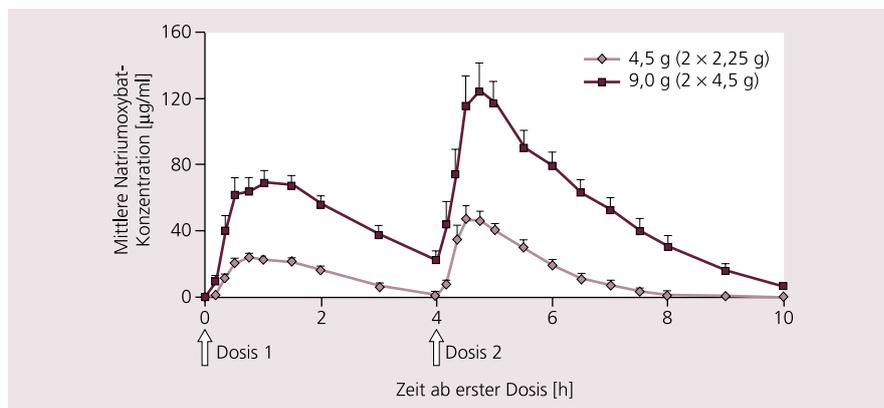


Abb. 2. Pharmakokinetik von Natriumoxybat bei der üblichen zweimaligen Einnahme pro Nacht [13]

heren Plasmaspiegeln (Abb. 2). Einige Patienten haben Probleme, die zweimalige nächtliche Einnahme zu akzeptieren, obwohl sie meist spontan nach Beendigung der Wirkung der ersten Dosis erwachen.

Wirkung auf die Symptome der Narkolepsie

Natriumoxybat wurde zunächst zur Behandlung der *Kataplexie* zugelassen. In der ersten doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie wurde die Substanz, unter Beibehaltung einer bestehenden Therapie mit Stimulanzien, in Dosierungen von 3, 6 und 9 g verteilt auf zwei Einzeldosen verabreicht. Es zeigte sich eine signifikante dosisabhängige Reduktion der mittleren Kataplexierate von 52% bei 6 g und 62% bei 9 g [20]. Die Daten konnten in einer größeren Gruppe reproduziert werden [7, 21]. Die zweimalige Gabe wurde aufgrund der Wirkungsdauer in älteren Studien ermittelt [4, 9, 14, 15]. In einer offenen Langzeitstudie von 12 Monaten wurde die initiale Dosis von 6 g in festgelegten Schritten von 1,5 g alle zwei Wochen auf die individuell am besten wirksame Dosis auf- oder abtitriert [19]. Nach vier Wochen zeigten sich bereits deutliche Therapieergebnisse, der nach acht Wochen erreichte Therapieerfolg blieb bis zum Studienabschluss konstant. Die antikataplektische Wirkung wurde bis auf 90% im Mittel verbessert (Abb. 3) [18].

Innerhalb des Untersuchungszeitraums zeigte sich bei keinem Patienten eine Toleranzentwicklung. Interessanterweise und ganz konträr zu den Ergebnissen unter Antidepressiva zeigten sich weder in der Kurz- noch in der Langzeitstudie nach Absetzen von Natriumoxybat Rebound-Kataplexien.

In den bereits genannten Studien wurden auch die Auswirkungen auf die *Tagesschläfrigkeit* mituntersucht, die mit dem Maintenance-of-Wakefulness-Test (MWT) und der Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) ermittelt wurde [7, 17]. In der 4-wöchigen Studie zeigte sich unter 9 g eine signifikante Verbesserung gegenüber Plazebo, der ESS-Score sank

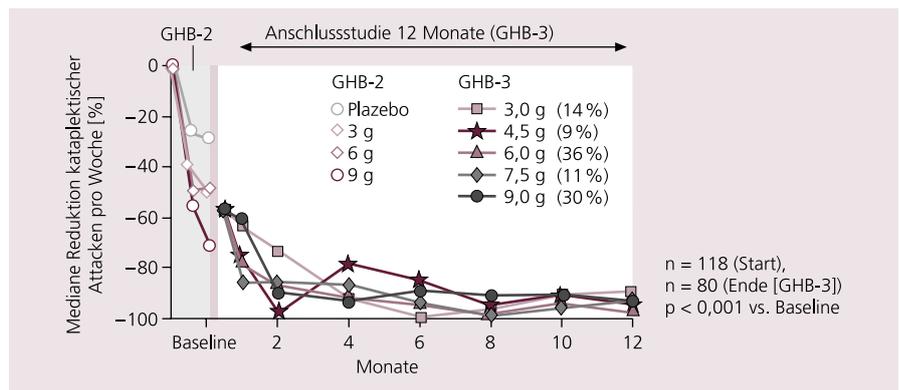


Abb. 3. Wirkung von Natriumoxybat auf Kataplexie über 12 Monate [19]. Die Studie (GHB-3) wurde als offene Anschlussstudie an die vierwöchige Doppelblindstudie GHB-2 [20] durchgeführt, unterbrochen durch eine 3- bis 5-tägige Auswaschphase. Die offene Phase wurde mit 6 g/d, verteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen; die individuell am besten wirksame Enddosis (Häufigkeit in Klammern) wurde durch zweiwöchentliche Titration in 1,5-g-Schritten erreicht. Eine ggf. bestehende Stimulanzien-Therapie wurde beibehalten.

von 17 auf 12 Punkte im Mittel. In der 12-monatigen Studie zeigten alle Dosierungen nach zwei Monaten eine signifikante Verbesserung gegenüber Plazebo (Abb. 4). Aufgrund dieser Daten wurde Natriumoxybat in den USA inzwischen auch zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit zugelassen. Seit mehr als 20 Jahren ist die *Zunahme von Theta- und Delta-Aktivität* im Schlaf nach Gabe von Gammahydroxybuttersäure bekannt [4]. In allen Natriumoxybat-Studien konnte in den Polysomnographien eine *Zunahme der Tiefschlafstadien 3 und 4* und der *Delta-Power* nachgewiesen werden [8] (Abb. 5). Der Effekt auf den Schlaf be-

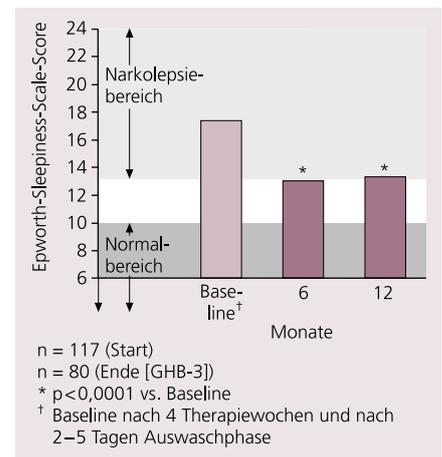


Abb. 4. Wirkung auf die Tagesschläfrigkeit nach 6 und 12 Monaten [19]

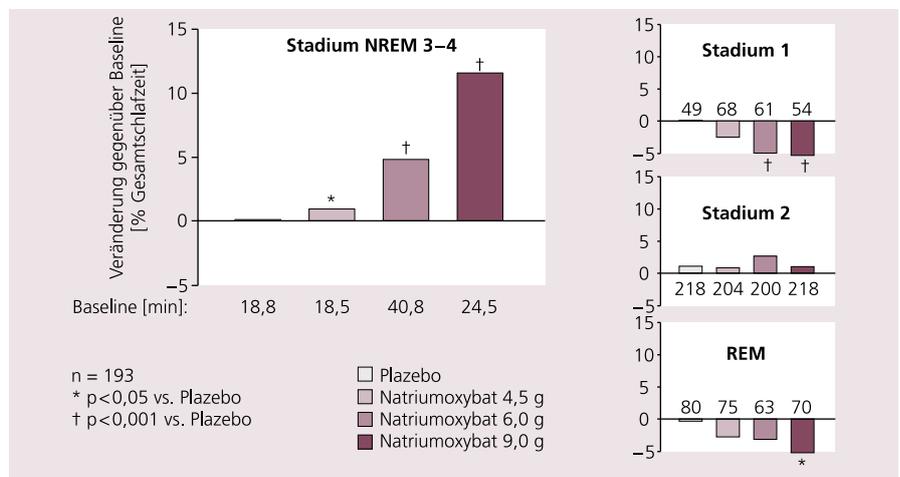


Abb. 5. Verlängerung der Schlafstadien 3 und 4 (Plazebo-kontrollierte Studie – 8 Wochen [7, 21]; Psychostimulanzien wurden beibehalten) [Mamelak M. New Data and Emerging Trends in the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness. June 8, 2004: Philadelphia, Pa.]

steht außerdem in einer *Schlafkonsolidierung* durch signifikante Minderung der Anzahl der nächtlichen Aufwachepisoden unter 6 und 9 g gegenüber Placebo-Einnahme (Abb. 6). Die Gesamtschlafzeit zeigte sich allerdings nur unter 9 g signifikant verlängert [10]. Im MWT wurde die Schlaflatenz (das Vermögen, dem Schlafbedürfnis zu widerstehen) unter 9 g signifikant verlängert. Die Anzahl unerwünschter Einschlafepisoden am Tag verringerte sich signifikant unter 6 und 9 g, und zwar von 18 auf 12 beziehungsweise von 14 auf 8 Ereignisse.

In einer vierarmigen Studie (Placebo, Placebo plus Modafinil, Placebo plus Natriumoxybat, Natriumoxybat plus Modafinil) zeigte sich unter Gabe der Kombination Natriumoxybat plus Modafinil eine deutlichere Verlängerung der Dauer des NREM-Schlafs und Verminderung der Schlafunterbrechungen in der Nacht als mit Natriumoxybat allein. Hier scheint es sich um eine pharmakologische Verstärkung des Natriumoxybat-Effekts durch Modafinil zu handeln [16].

Nebenwirkungen

In den internationalen Natriumoxybat-Studien ist die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen 5%. Am häufigsten treten Schwindel (23%), Kopfschmerzen (20%), Übelkeit (16%), Schmerzen (12%), Somnolenz (9%), Schlafstörungen (9%), Verwirrtheit (7%), Erbrechen (6%) und Bettnässen (5%) auf. Psychosen können bei Patienten mit einem Risiko für bipolare Störungen auftreten. Wie unter GHB kann auch unter Natriumoxybat Schlafwandeln auftreten. Anhand eigener Beobachtungen scheint es bei wenigen Patienten zu sexueller Stimulation zu kommen, die zu gesteigertem und zum Teil enthemmtem Sexualverhalten führen kann.

Obwohl in den Studien im Mittel bei den Patienten eine geringfügige, nicht signifikante Gewichtsabnahme festgestellt wurde, berichten einige Patienten von enthemmtem Essverhalten mit Gewichtszunahme.

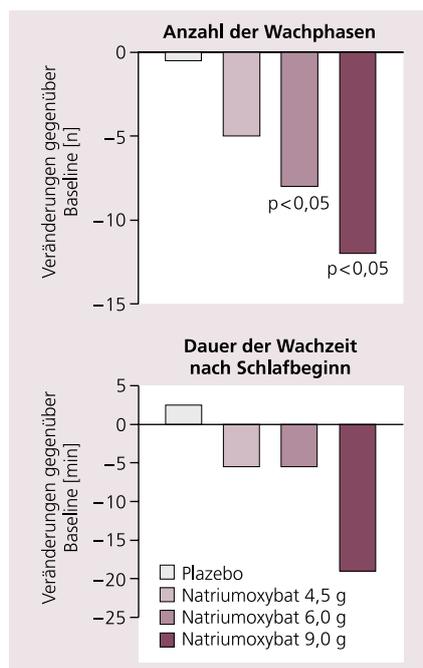


Abb. 6. Verminderung der Wachphasen (Placebo-kontrollierte Studie – 8 Wochen, siehe Abb. 5)

Bei älteren Menschen ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass bei nächtlichen Toilettengängen durch den somnogenen Effekt von Natriumoxybat Schwindel, Gangunsicherheit und konsekutive Stürze auftreten können. Das Präparat sollte daher bei älteren Patienten mit Vorsicht dosiert werden.

Paradoxe Effekte mit Agitiertheit und Insomnie unter Dosierungen von 2-mal 2,25 g sind von drei eigenen Patienten berichtet worden. Die Stimmung depressiver Narkolepsie-Patienten kann sich bessern. Es bleibt zu klären, inwieweit die Besserung durch Verringerung der Narkolepsie-Symptome oder durch einen genuinen antidepressiven Effekt erzielt wurde.

Alkohol kann die Wirkung verstärken. Über einen Missbrauch oder Abhängigkeit bei Narkolepsie-Patienten liegen bisher keine Daten vor. Da Narkolepsie-Patienten auch unter Stimulanzien keine Abhängigkeit entwickeln, ist dies jedoch unwahrscheinlich.

Zusammenfassung

Insgesamt ist Natriumoxybat ein gut verträgliches, neues Medikament zur Behandlung der Narkolepsie, mit dem

die beiden Hauptsymptome Tages-schlafträgheit und Kataplexien sowie der gestörte Nachtschlaf gut behandelt werden können. Es ist sicher noch kein Mittel der ersten Wahl. Eingesetzt werden sollte es, wenn die oben genannten drei Symptome vorhanden sind oder bei Patienten, bei denen die konventionelle medikamentöse Therapie versagt. Natriumoxybat fällt unter das Betäubungsmittelgesetz. Es ist bei Narkolepsie-Patienten mit geringen Nebenwirkungen behaftet und zeigt bisher kaum Interaktionen mit anderen Medikamenten. Die Behandlung mit diesem Präparat gehört zurzeit sicher noch in die Hände von Schlafmedizinern.

Sodium oxybate in the treatment of narcolepsy

Narcolepsy is a lifelong lasting neurodegenerative disorder, which causes considerable impairment of quality of life. So far, the treatment for one of the main symptoms excessive daytime sleepiness was restricted to stimulants, whereas the other main symptom, cataplexy, was treated with antidepressants, and fragmented sleep with hypnotics. Sodium oxybate allows to treat all of these symptoms with a single drug. Sodium oxybate is produced within the brain and serves as a neuromodulator on several neurotransmitters. It has been used for the treatment of narcolepsy since 1980.

This article gives an overview of the substance, that has been approved by the German health authorities in 2005.

Keywords: Narcolepsy, cataplexy, excessive daytime sleepiness, sodium oxybate

Literatur

- Borgen L, Lane E, Lai A. Xyrem (sodium oxybate). A study of dose proportionality in healthy human subjects. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1053.
- Borgen LA, Okerholm R, Morrison D, Lai A. The influence of gender and food on the pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2003;43:59–65.
- Borgen LA, Okerholm RA, Scharf MB. The pharmacokinetics of sodium oxybate following acute and chronic administration to narcoleptic patients. *J Clin Pharmacol* 2004;44:253–7.
- Broughton R, Mamelak M. Effects of nocturnal gamma-hydroxybutyrate on sleep/waking patterns in narcolepsy-cataplexy. *Can J Neurol Sci* 1980;7:23–31.
- Engber TM, Koury EJ, Dennis SA, Miller MS, et al. Differential patterns of regional c-Fos induction in the rat brain by amphetamine and the novel wakefulness-promoting agent modafinil. *Neurosci Lett* 1998;241:95–8.
- Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, et al. The vigilance promoting drug modafinil de-

- creases GABA release in the medial preoptic area and in the posterior hypothalamus of the awake rat: possible involvement of the serotonergic 5-HT₃ receptor. *Neurosci Lett* 1996; 220:5–8.
7. International Xyrem Multicenter Study Group. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates the nightly administration of sodium oxybate significantly improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy patients taking concurrent stimulant medications. *J Clin Sleep Med* 2005;6:415–21.
 8. Black J, Houghton WC, an the Xyrem International Study Group. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006;29:939–46.
 9. Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, Ferrari MD, et al. Gammahydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 1993;16:216–20.
 10. Mamelak M, Black J, Montplaisir J, Ristanovic R. A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep* 2004;27:1327–34.
 11. Mayer G. *Narkolepsie*. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2000.
 12. Nelson T, Kaufman E, Kline J, Sokoloff L. The extraneural distribution of gamma-hydroxybutyrate. *J Neurochem* 1981;37:1345–8.
 13. Scharf MB, Lai AA, Branigan B, Stover R, et al. Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in narcoleptic patients. *Sleep* 1998;21:507–14.
 14. Scrima L, Hartman PG, Johnson FH Jr., Hiller FC. Efficacy of gamma-hydroxybutyrate versus placebo in treating narcolepsy-cataplexy: double-blind subjective measures. *Biol Psychiatry* 1989;26:331–43.
 15. Scrima L, Hartman PG, Johnson FH Jr., Thomas EE, et al. The effects of gamma-hydroxybutyrate on the sleep of narcolepsy patients: a double-blind study. *Sleep* 1990;13:479–90.
 16. Tanganelli S, Fuxe K, Ferraro L, et al. Inhibitory effects of the psychoactive drug modafinil on gamma-aminobutyric acid outflow from the cerebral cortex of the awake freely moving guinea-pig. Possible involvement of 5-hydroxytryptamine mechanisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992;345: 461–5.
 17. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology* 2000;54: 1166–75.
 18. US Xyrem Multicenter Study Group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2004;5:119–23.
 19. US Xyrem Multicenter Study Group. A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2003;26:31–5.
 20. US Xyrem Multicenter Study Group. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002;25:42–9.
 21. Xyrem International Study Group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005;6:415–21.

Termine

12. bis 14. Oktober 2006

München

9. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie

Information:

E-Mail: dgbp2006@cpo-hanser.de

<http://www.dg-bp.de>

29. Oktober bis 2. November 2006

Kyoto (Japan)

10th International Congress of Parkinson's Disease & Movement Disorders

Information:

<http://www.movementdisorders.org/congress/>

22. bis 25. November 2006

Berlin

DGPPN-Kongress

Information:

E-Mail: dgppn05@cpo-hanser.de

<http://www.dgppn2006.de>

18. bis 21. Januar 2007

Chemnitz

ANIM 2007

24. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin

Information:

E-Mail: info@akmcongress.com

<http://www.akmcongress.com/anim2007>

www.anim2007.de

7. bis 10. März 2007

Ulm

5. Deutscher Parkinson-Kongress

Information:

E-Mail: info@akmcongress.com

www.dpg2007.de

17. bis 21. April 2007

Santiago (Chile)

2nd International Congress of

Biological Psychiatry

WFSBP World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Kongresse · Symposien · Workshops

Information:

E-Mail: Global.headquarters@wfsbp.org

<http://www.wfsbp.org>

29. Mai bis 1. Juni 2007

Glasgow (Schottland)

XVI. European Stroke Conference

Information:

<http://www.eurostroke.eu>

8. bis 12. Juli 2007

Singapur

27th International Epilepsy Congress

Information

<http://www.epilepsysingapore2007.org/>

13. bis 17. Oktober 2007

Wien (Österreich)

20th ECNP Congress

Information:

E-Mail: secretariat@ecnp.nl

<http://www.ecnp.nl>

Diese und weitere Veranstaltungstermine finden Sie auf unserer Homepage: <http://www.ppt-online.de>