

## Zerebrale Blutungen

### Funktionelles Outcome intrazerebraler Blutungen unter oraler Antikoagulation

Die Analyse von drei großen Registern von Patienten mit Antikoagulanzen-induzierten intrazerebralen Blutungen zeigt, dass eine erneute Antikoagulation das Sterblichkeitsrisiko reduziert und das funktionelle Outcome verbessert.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

10 bis 20% aller Schlaganfälle sind intrazerebrale Blutungen, von denen wiederum 10 bis 15% Komplikationen einer oralen Antikoagulation sind. Ein sehr schwieriges Problem ist die Frage, ob bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen kardialen Emboliequellen die orale Antikoagulation nach einer stattgefundenen intrazerebralen Blutung wieder durchgeführt werden kann.

Es handelt sich um eine Metaanalyse individueller Patientendaten aus drei großen Registerstudien: der multizentrischen RETRACE-Studie aus Deutschland mit 542 Patienten, einer monozentrischen amerikanischen Studie mit 261 Patienten und einer multizentrischen Studie aus den Vereinigten Staaten mit 209 Patienten. Untersucht wurde, ob eine erneute Antikoagulation einen Einfluss auf die Sterblichkeit, das funktionelle Outcome und die Schlaganfall-Inzidenz hat. Lobäre und nicht-lobäre Blutungen wurden getrennt analysiert.

Die Studie umfasste 1012 Überlebende einer intrazerebralen Blutung unter Antikoagulanzen. 633 Patienten hatten eine nicht-lobäre und 379 eine lobäre Blutung erlitten. Das mittlere Alter betrug 73 Jahre. 60% der Patienten waren männlich und 30% hatten zuvor bereits einen Schlaganfall erlitten. Der Behinderungsgrad auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) betrug bei Entlassung 4. Eine *erneute Antikoagulation* erfolgte je nach Studie bei 15 bis 46% der Patienten und eine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern bei 20 bis 56% der Patienten. Bezogen auf die Blutungslokalisierung erfolgte eine erneute Antikoagulation insgesamt bei 23% der Patienten mit lobärer Blutung

und bei 28% der Patienten mit nicht-lobärer Blutung.

In der multivariaten Analyse war eine erneute Antikoagulation unabhängig von der Lokalisation der Hirnblutung mit einer reduzierten Sterblichkeit und einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein günstiges funktionelles Outcome (mRS-Score 0–3) assoziiert. Für den Vergleich erneute Antikoagulation vs. keine erneute Antikoagulation betrug das Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall) nach einer *nicht-lobären Blutung* in Bezug auf

- die Sterblichkeit 0,25 (0,14–0,44);  $p < 0,0001$ ,
- ein verbessertes funktionelles Outcome 4,22 (2,57–6,94);  $p < 0,0001$ .

Nach einer *lobären Blutung* betrug die Werte in Bezug auf

- die Sterblichkeit 0,29 (0,17–0,45);  $p < 0,0001$
- ein verbessertes funktionelles Outcome 4,08 (2,48–6,72);  $p < 0,0001$ .

## Stress- und Angsterkrankungen

### Forschung vom Zebrafisch bis zum Patienten

Stress, Angsterkrankungen und damit zusammenhängende Störungen standen im Mittelpunkt des WASAD-Kongresses, der im September 2017 in Würzburg stattfand. Das Themenspektrum reichte von der Grundlagenforschung über die klinische Forschung bis zu aktuellen Therapieempfehlungen.

Es war der erste Kongress der 2016 in Würzburg gegründeten World Association for Stress Related and Anxiety Disorders (WASAD). Der Kongress wurde in Kooperation mit dem DFG-Sonderforschungsbereich TRR 58 „Furcht, Angst, Angsterkrankungen“ durchge-

Eine erneute Antikoagulation führte außerdem zu einer signifikanten Reduktion erneuter Schlaganfälle, und zwar in Bezug auf ischämische Schlaganfälle; neue Hirnblutungen traten nach erneuter Antikoagulation nicht vermehrt auf.

#### Kommentar

Die Ergebnisse der Analyse dieser drei großen Register zeigen, dass bei Patienten, die nach einer stattgefundenen intrazerebralen Blutung eine erneute Antikoagulation erhalten, ein Nutzen bezüglich Sterblichkeit, erneuter Schlaganfälle und des funktionellen Outcomes beobachtet werden kann. Die Ergebnisse sind natürlich stark davon beeinflusst, wie die behandelnden Ärzte ein erhöhtes oder nicht erhöhtes Risiko für eine erneute intrazerebrale Blutung erachten. Im Gegensatz zu Studien in der Vergangenheit zeigte sich hier kein Unterschied in Nutzen und Risiko zwischen lobären und nicht-lobären Blutungen. Die Frage, welche Patienten erneut antikoaguliert werden können, kann allerdings nur durch eine prospektive randomisierte Therapiestudie beantwortet werden.

#### Quelle

Biffi A, et al. Oral anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2017;82:755–65.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

**Stress fokussiert die Reaktion**

Akuter Stress beeinträchtigt das Lernvermögen und verschiebt das Reaktionsmuster des Gehirns vom Denken in Richtung Handeln, von komplexen Reaktionen hin zu einfachen, gewohnten Verhaltensmustern. Anstelle von präfrontalem Kortex und Hippocampus gewinnen das dorsale Striatum und die Amygdala die Oberhand. Der Kognitionspsychologe Prof. Lars Schwabe, Hamburg, erläuterte, dass eine Aktivierung des Mineralocorticoid-Rezeptors zu dieser Verschiebung des Reaktionsmusters beiträgt. Darauf ließen verschiedene Lern- und Verhaltenstests mit und ohne pharmakologische Blockade des Mineralocorticoid-Rezeptors schließen. Inzwischen konnte mithilfe funktioneller Bildgebung (fMRI) nachgewiesen werden, dass der Mineralocorticoid-Rezeptor die Konnektivität der Amygdala mit dem dorsalen Striatum moduliert. Vereinfacht ausgedrückt: Unter akutem Stress verstärkt Cortisol über eine Aktivierung dieses Rezeptors den Informationsaustausch zwischen Amygdala und dorsalem Striatum, sodass präfrontaler Kortex und Hippocampus an Einfluss verlieren.

**Optogenetik als neues „Tool“ der Neurobiologie**

Zur Untersuchung neurobiologischer Zusammenhänge im Tierexperiment stehen seit wenigen Jahren auch optogenetische Verfahren zur Verfügung. Sie erlauben es, kleine Zellgruppen gezielt mithilfe von Licht zu aktivieren. Die Gruppe um Prof. Philip Tovote, Würzburg, setzte dieses Verfahren ein, um die Regulation aktiver und passiver Furchtreaktionen bei Mäusen zu untersuchen. Auf eine Bedrohung reagieren die Tiere mit Flucht (aktiv) oder mit Erstarren („freezing“; passiv). Tovote et al. konnten zeigen, dass die konditionierte Fluchtreaktion durch Corticotropin-Releasing-Factor (CRF) exprimierende Neuronen der zentralen Amygdala vermittelt wird, das Erstarren durch Somatostatin exprimierende (SOM+) Neuronen, und dass beide Neuronenpopulationen sich gegenseitig hemmen.

Auch in mehreren Postern wurde über Ergebnisse berichtet, die mithilfe der Optogenetik gewonnen wurden.

**Rolle von Mikro-RNAs**

In einer Keynote Lecture erläuterte Prof. Alon Chen, München/Rehovot, die Rolle von Mikro-RNA (miRNA) bei der Regulation der Stressantwort und bei stressinduzierten psychiatrischen Störungen. Mikro-RNAs sind hochkonservierte kleine, nichtkodierende RNA-Abschnitte mit durchschnittlich etwa 22 Basenpaaren (bp). Sie regulieren die Genexpression auf der Ebene der mRNA, indem sie an einen kurzen komplementären Abschnitt der mRNA binden – dafür genügen wenige Basen der miRNA – und somit entweder direkt die Translation („Übersetzung“ der mRNA in ein Protein) behindern oder bewirken, dass die mRNA zerschnitten wird. Für eine Reihe von miRNAs wurden bereits relevante Zielgene identifiziert, die mit psychiatrischen Störungen in Zusammenhang stehen. So reguliert miR-34 unter anderem die Expression von *Crf1*, dem Gen für den CRF-Rezeptor 1. Durch experimentelle Überexpression von miR-34 in der Amygdala von erwachsenen Mäusen konnte eine anxiolytische Wirkung erzeugt werden.

Tierversuche zeigen ebenfalls, dass eine hohe Expression von miR-135 in serotonergen (5-HT-)Neuronen mit einer erhöhten Stressresilienz und verringerter Depressionsanfälligkeit einhergeht, während umgekehrt bei einem Mangel an miR-135 verstärkte Angstreaktionen und eine abgeschwächte Reaktion auf Antidepressiva beobachtet werden. Bei depressiven Patienten wurden verringerte Spiegel von miR-135 in Blut und Gehirn nachgewiesen. Drei Gene, die verschiedene Subtypen von miR-135 kodieren (MIR135A1, MIR135A2, MIR135B), befinden sich in Genregionen, die mit einer Anfälligkeit für bipolare Störungen oder Major-Depression in Verbindung stehen. Synthetische Mimika von miRNAs (miRNA-Mimics) werden bereits für verschiedene therapeutische Anwendungen (auch außerhalb des ZNS) geprüft.

**Furcht lernen und vergessen**

Furcht kann erlernt werden, ein wichtiger Faktor beispielsweise für die Entstehung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS). Beim Lernen von Furcht aufgrund eigener Erfahrung scheinen dieselben neuronalen Schaltkreise beteiligt zu sein wie beim Lernen aufgrund von Beobachtung. Und in beiden Fällen scheinen endogene Opioide regulatorisch zu wirken und als Schutzmechanismus eine Gewöhnung an den angstausslösenden Reiz zu vermitteln. Unter dem Einfluss des Opioidantagonisten Naloxon blieb im Verhaltensexperiment die konditionierte Reaktion auf einen beobachteten aversiven Reiz hingegen länger erhalten, wie Dr. Jan Haaker, Hamburg, beschrieb.

Furcht kann auch wieder verlernt werden. Die zugrunde liegenden neuronalen Aktivitäten werden zum Beispiel im EEG sichtbar und können auch mithilfe der funktionellen Bildgebung beobachtet werden. Mathias F.J. Sperl, MSc, Marburg, konnte bei Patienten durch simultane Ableitung eines EEG und Durchführung eines fMRI mit anschließenden aufwendigen Rechenprozessen eine Korrelation zwischen den frontomedialen Theta-Wellen und der Aktivität der Amygdala beschreiben. Für seinen Vortrag wurde er mit einem Young Researcher Award ausgezeichnet. Den zweiten Young Researcher Award erhielt Dr. Sandra Meier, Aarhus, für ihre Präsentation über eine genomweite Assoziationsstudie von Angst und stressabhängigen Erkrankungen.

Soziale Interaktion kann Angst verstärken, sie kann aber auch Angst abschwächen. Für dieses „social buffering“ gibt es auch tierexperimentelle Belege. Unter anderem wurde kürzlich gezeigt, dass bei Zebrafischen bereits die sichtbare Anwesenheit von zwei Artgenossen im Nachbaraquarium ausreicht, damit sie sich von einem aversiven Reiz weniger beeindruckt lassen. Die neurobiologischen Mechanismen für diesen Effekt der sozialen Interaktion bleiben noch zu untersuchen – auch beim Menschen: eine Aufgabe, die sich Dr. Grit Hein, seit Oktober 2017 Inhaberin der Heisenberg-Professur für

Translationale Soziale Neurowissenschaften in Würzburg, gestellt hat.

### Risikofaktoren für eine posttraumatische Belastungsstörung

Posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) wurden zuerst bei ehemaligen Soldaten beobachtet. Möglichkeiten zur Identifizierung von Risikopatienten und zur Früherkennung von PTBS sind aber auch für den Umgang mit zivilen Trauma-Opfern wichtig. Bei PTBS-Patienten wurden unter anderem ein verstärkter angstpotenzierter Startle-Reflex, eine vermehrte Herzfrequenzvariabilität und eine erhöhte Hautleitfähigkeit (gemessen während eines Trauma-Interviews) beobachtet, wie Tanja Jovanovic, PhD, Atlanta, berichtete. Des

Weiteren wurde bei PTBS-Patienten eine erhöhte Hypermethylierung des Monoaminooxidase-A-Gens ermittelt, die mit der Schwere der Symptome korrelierte (Dr. Christiane Ziegler, Freiburg). Die MAO-A-Gen-Hypermethylierung könnte mit einer verstärkten noradrenergen Neurotransmission einhergehen, mit möglichen Konsequenzen für pharmakotherapeutische Ansätze.

Im Vordergrund der PTBS-Behandlung stehen allerdings psychotherapeutische Ansätze. Die Resilienz ist in diesem Zusammenhang ebenfalls ein wichtiges Thema. Zum Einfluss epigenetischer Faktoren auf die Resilienz in Bezug auf PTBS stellte Dr. Divya Mehta, University of Queensland, aktuelle Studienergebnisse vor. Ein eigenes Symposium

war Fragen zur Resilienz bei stressinduzierten Erkrankungen gewidmet.

In weiteren Symposien wurden unter anderem die Bedeutung von intrauterinem Stress für die Psychopathologie, die Zusammenhänge von Insomnie und Stress und die Behandlung therapieresistenter Depressionen diskutiert.

Der zweite WASAD-Kongress ist für 2019 geplant.

#### Quelle

WASAD-Kongress, Würzburg, 14. bis 16. September 2017.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,  
Stuttgart

## Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

### Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nussbaumstr. 9, 83564 Soyen

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
Dipl.-Biol. Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer,  
Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Sauße  
Assistenz: Gabriele Frey, Rebecca Kopf  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283  
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290  
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

### Anzeigen

**Leitung Media:** Kornelia Wind (verantwortlich),  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

**Mediaberatung und -disposition:** Karin Hoffmann,  
Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:  
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Mediaberatung:

Dr. Axel Sobek,  
Reiderstraße 34, 42566 Solingen  
Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83,  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 25 vom 01.01.2018

### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390  
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 146,- zzgl. Versandkosten (Inland € 27,80; Ausland € 48,-), Einzelheft € 30,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. – Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Senden Sie deshalb bei Umzug bitte eine Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

### Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag

haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

### Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

### Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2018 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart  
Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2016

ISSN 0944-6877

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,  
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart