

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Chronisches Müdigkeitssyndrom

Behandlung mit Galantamin unwirksam

Der Acetylcholinesterasehemmer Galantamin war bei Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom nicht wirksamer als Plazebo.

Das chronische Müdigkeitssyndrom ist ein komplexes Krankheitsbild, das – wie der Name sagt – mit chronischer Müdigkeit, Erschöpfung, allgemeiner Schwäche, Schlafstörungen und Konzentrationsstörungen einhergeht. Bislang ist noch ungeklärt, ob es sich um eine eigenständige Krankheitsentität oder um eine Variante der Depression handelt. Einzelfallberichte und offene Studien haben Hinweise darauf ergeben, daß Acetylcholinesterasehemmer möglicherweise die Symptome des chronischen Müdigkeitssyndroms bessern könnten.

In einer randomisierten doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studie, die zwischen 1997 und 1999 durchgeführt wurde, erhielten daher 434 Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom den Acetylcholinesterasehemmer Galantamin (Reminyl®) in unterschiedlichen Dosierungen:

- 89 Patienten erhielten 2,5 mg,
- 86 Patienten 5 mg,
- 91 Patienten 7,5 mg und
- 86 Patienten 10 mg Galantamin.

82 Patienten erhielten Plazebo.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war eine Änderung auf einer klinischen Globalskala nach 4, 8, 12 und 16 Wochen.

Sekundäre Zielparame-ter dieser Studie waren Änderungen in der „Chalder Fatigue Rating Scale“, im „Fibromyalgia Impact Questionnaire“ und Änderungen des „Pittsburgh Sleep Quality Index“. Daneben wurde die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten mit einer computerbasierten Testserie untersucht.

Nach 16 Wochen Behandlung ergab sich für keinen der primären und sekundären

Endpunkte dieser Studie ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Galantamin und der Gabe von Plazebo. In der weiterhin durchgeführten Regressionsanalyse konnte keine Symptomkonstellation gefunden werden, die für eine Wirkung von Galantamin beim chronischen Müdigkeitssyndrom sprechen würde.

Kommentar

Diese Studie widerlegt erneut die in der offenen Anwendung von Acetylcholinesterasehemmern beobachtete Wirkung dieser Substanzgruppe beim chronischen Müdigkeitssyndrom. Galantamin ist entsprechend

den vorliegenden Studiendaten in der Behandlung von Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom nicht wirksam: Diese Studie wurde mit einer ausreichend großen Patientenzahl durchgeführt, untersuchte unterschiedliche Dosierungen von Galantamin, hatte viele valide primäre und sekundäre Endpunkte und erfasste auch kognitive Funktionen der Patienten.

Weiterhin kann sehr wahrscheinlich daraus geschlossen werden, dass auch die anderen Acetylcholinesterasehemmer beim chronischen Müdigkeitssyndrom nicht wirksam sind.

Quelle

Blacker CV, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome. A randomized controlled trial. JAMA 2004;292:1195–204.

*Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen*

Antiepileptika

Hilfreich bei neuropathischen Schmerzen, Migräne und neuropsychiatrischen Störungen

Antikonvulsiva haben sich fast zu Allheilmitteln in der Neurologie und Psychiatrie entwickelt. Längst werden sie nur noch zu einem kleinen Prozentsatz für Epilepsiepatienten verschrieben. Als wichtigste Einsatzgebiete gelten heute neuropathische Schmerzen und Migräne, neuromuskuläre Syndrome sowie Bipolarstörungen und Psychosen bei Schizophrenie.

In 40 bis über 90 % aller Verordnungen werden Antikonvulsiva von Neurologen, Psychiatern und Allgemeinärzten in Indikationen außerhalb der Epilepsie verordnet. Dazu gehören neuropathische Schmerzen, Migräne sowie Bipolarstörungen und Schizophrenie. Sowohl experimentelle als auch epidemiologische Studien geben diesem Ordnungsverhalten Recht: Epilepsie, verschiedene Schmerzsyndrome und affektive Stö-

rungen haben gemeinsame pathophysiologische Wurzeln und treten auch überproportional häufig gemeinsam auf.

Neuropathische Schmerzen

Am besten untersucht ist die Neurobiologie bei neuropathischen Schmerzen und bei der Trigeminusneuralgie, bei denen sich Antikonvulsiva wie Carbamazepin (z. B. Tegretal®), Phenytoin (z. B. Epanutin®), Lamotrigin (Lamic-

tal[®]), Felbamat (Taloxa[®]) oder Gabapentin (z. B. Neurontin[®]) als gut wirksam erwiesen haben. Neuropathische Schmerzen entstehen auf dem Boden chronischer Läsionen an sensorischen Nerven, die unter anderem zu einer verstärkten Bildung und einem veränderten neuronalen Verteilungsmuster von Natrium- und Calciumkanälen führen. Die hohe Plastizität beispielsweise von *Natriumkanälen* führt zu einer veränderten Elektrophysiologie in den sensorischen Nerven und fördert eine unphysiologisch hohe Impulsrate auch bei einströmenden Reizen aus entfernter liegenden Körperregionen. Übererregbar sind auch die nozizeptiven Neuronen zweiter Ordnung des Hinterhorns im Rückenmark, die für den zentralen neuropathischen Schmerz eine wichtige Rolle spielen.

Ein solche Übererregbarkeit bestimmter Natriumkanäle hat Ähnlichkeiten zur Elektrogenese der Epilepsie, wobei hier die Bedeutung der Natriumkanäle aber noch nicht so gut erforscht ist. Natriumkanal-Blocker wie Phenytoin und Carbamazepin blockieren die über die Natriumkanäle vermittelte Reizleitung aber offensichtlich sowohl bei neuropathischen Schmerzen als auch bei Epilepsie.

Pathologische Hochregulierungen bei chronischen neuropathischen Schmerzen werden auch von den *Calciumkanälen* beschrieben. So kann eine heraufregulierte $\alpha_2\delta_1$ -Untereinheit in den Neuronen des Hinterhorns zur Entwicklung einer taktilen Allodynie führen. Gabapentin bindet unter anderem an diese Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen und blockiert so neuropathische Schmerzen beziehungsweise eine Allodynie.

Migräne

Der Entwicklung einer Migräne liegt eine ähnliche Pathophysiologie wie beim neuropathischen Schmerz zugrunde. Hier werden vermutlich die trigeminovaskulären afferenten Nerven der Meningen zum Beispiel durch Neurotransmitterstörungen im Rahmen einer Depression chronisch sensibilisiert. Valproinsäure (z. B. Ergenyl[®]), Topiram

(Topamax[®]) und Gabapentin reduzieren die Frequenzen von Migräneattacken, höchstwahrscheinlich durch die Dämpfung dieser übererregten sensibilisierten sensorischen Fasern des Trigemini durch eine Blockade von Natrium- und Calciumkanälen. Außerdem verhindern die Antikonvulsiva die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie dem Calcitonin-gene-related peptide, die an der Schmerzentstehung beteiligt sind.

Neuromuskuläre Syndrome

Antikonvulsiva werden auch in der Behandlung diverser Bewegungsstörungen und neuromuskulärer Syndrome eingesetzt, zum Beispiel beim nicht-epileptischen Myoklonus, bei essenziellem Tremor und Dyskinesien verschiedener Genese. Zwar ist die molekulare Basis der meisten dieser Störungen noch nicht gut erforscht, doch ist inzwischen zum Beispiel bekannt, dass einige der episodisch auftretenden muskulären Störungen wie die Paramyotonia congenita auf einer Mutation einer Natriumkanal-Untereinheit am Skelettmuskel beruhen, die zu einer Störung der schnellen Inaktivierung der Natriumkanäle und so zur Übererregbarkeit der Muskelzellen führt.

Bipolarstörungen

Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin und Valproinsäure sind außer-

dem bei Bipolarstörungen indiziert. Die Wirksamkeit ist in klinischen Studien dokumentiert.

Schizophrenie

Patienten mit einer Neuroleptika-resistenten Schizophrenie sprechen nicht selten auf die Gabe von Carbamazepin, Benzodiazepinen, Lamotrigin und insbesondere auch Valproinsäure an. Bei dieser Indikation spielen vermutlich nochmals andere Wirkungsmechanismen der Antikonvulsiva eine Rolle. Jüngste Forschungsergebnisse belegen nämlich, dass Valproinsäure *Histon-Deacetylasen* inhibiert. Histon-Deacetylasen sind Enzyme, die die Genexpression herabregulieren und zum Beispiel an der Minderepression von Reelin, einem neuronalen Migrationsfaktor, und GAD₆₇, einem Schlüsselenzym in der GABA-Synthese beteiligt sind. Eine verminderte Bildung von Reelin und GAD₆₇ dürfte an der Schizophrenie-Entstehung beteiligt sein. Eine experimentell erzeugte Herabregulation von Reelin und GAD₆₇ konnte mit Valproinsäure aufgehoben werden.

Quelle

Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004;10:685–92.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Antikonvulsiva

Pregabalin bei neuropathischen Schmerzen

In der Therapie neuropathischer Schmerzen werden neben Antidepressiva, Opioiden und verschiedenen Lokaltherapeutika vor allem Antikonvulsiva eingesetzt. Mit Pregabalin steht ein neues Antikonvulsivum zur Verfügung, das außer zur Epilepsie-Behandlung eine Zulassung für die Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen erhalten hat.

Neuropathische Schmerzen sind chronische Schmerzen, die nach Schädigungen zentraler oder peripherer nozizeptiver Systeme entstehen. Sie lassen sich entsprechend der Läsionslokalisation unterteilen in *periphere schmerzhafte Neuropathien*, zu denen Engpasssyndro-

me und komplexe regionale Schmerzsyndrome (CRPS, z. B. Morbus Sudeck) ebenso gehören wie Phantomschmerz, postherpetische Neuralgie, Trigemineuralgie sowie die diabetischen Mono- und Polyneuropathien. Die zweite Gruppe sind *diffuse zentrale schmerz-*