

Verkehrssicherheit depressiver Patienten unter Agomelatin oder Venlafaxin

Alexander Brunbauer, Wasserburg a. Inn/München/Haag i. OB, Verena Buschert, Guido Distler, Mirjam Fric, Kerstin Sander, Wasserburg a. Inn, Felix Segmiller, München, Peter Zwanzger, Wasserburg a. Inn/München, und Gerd Laux, München/Haag i. OB

40 depressive Patienten wurden vor Beginn der stationären Behandlung randomisiert der Therapie mit Agomelatin (n=20) oder Venlafaxin (n=20) zugeführt und anschließend einer umfassenden Untersuchung der Fahrtüchtigkeit unterzogen. Die Testungen fanden vor Beginn der pharmakologischen Behandlung (t₀) sowie nach 14 (t₁) und nach 28 Tagen (t₂) mittels computerisierter verkehrspsychologischer Verfahren (Act- und React-Testsystem – ART 90 und Wiener Testsystem – WTS) statt. Am Tag 28 (t₂) wurde zudem von einem staatlich geprüften Fahrlehrer eine standardisierte Fahrverhaltensbeobachtung im Straßenverkehr durchgeführt. Zur Kontrolle von Testwiederholungseffekten wurde im gleichen Zeitschema eine nach Alter und Geschlecht parallelisierte Gruppe von 20 gesunden Kontrollpersonen untersucht.

Ergebnisse: In beiden Behandlungsgruppen zeigten sich neben einer deutlichen Verbesserung der affektiven Symptomatik signifikante Leistungssteigerungen vor allem in den Bereichen Reaktionsfähigkeit und Belastbarkeit. Am Ende des vierwöchigen Behandlungsintervalls erreichten 87,5 % der Patienten die gesetzlichen Leistungsanforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen. In der Fahrverhaltensbeobachtung wurden 72,5 % der Patienten als uneingeschränkt fahrtüchtig eingestuft, in 22,5 % der Fälle wurde eine „ausreichende“ Verkehrssicherheit attestiert und in 5 %

ergaben sich leichte Bedenken bezüglich der Verkehrssicherheit. Statistisch bedeutsame Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich nicht. Das Leistungsniveau der gesunden Kontrollpersonen wurde in dem Untersuchungszeitraum nicht erreicht.

Schlussfolgerungen: Unter Agomelatin oder Venlafaxin teilremittierte depressive Patienten verbessern sich im Vergleich zur unbehandelten Phase in verkehrsrelevanten Leistungsfunktionen signifikant und sind nach Abschluss der stationären Behandlung mehrheitlich als fahrtüchtig einzustufen.

Schlüsselwörter: Depression, Antidepressiva, Agomelatin, Venlafaxin, Fahrtauglichkeit, Fahrverhaltensbeobachtung

Psychopharmakotherapie
2016;23:14–21.

Hintergrund

Fragen der Verkehrssicherheit unter medikamentöser Behandlung gewinnen angesichts der demographischen Entwicklung, mit einem immer größeren Anteil älterer Kraftfahrer und steigenden Mobilitätsbedürfnissen in unserer Gesellschaft, zunehmend an Bedeutung. Dies trifft in gleichem Maße für Patienten mit psychischen Erkrankungen zu. Etwa 80 % stationär behandelter depressiver Patienten geben an, dass sie einen Führerschein besitzen, und rund 70 % hiervon nutzen ihr Auto regelmäßig [9].

Antidepressiva sind die meistverordneten Psychopharmaka. Unterschiede bestehen oftmals im Nebenwirkungsprofil und der Verträglichkeit [1, 11, 22]. Die epidemiologische Datenlage bezüglich Unfallrisiken unter antidepressiver Behandlung ist dünn und inkohärent. In jüngeren Populationen scheint die Unfallwahrscheinlichkeit unter sedierenden oder nichtsedierenden Antidepressiva nicht [2, 12] oder nur leicht erhöht zu sein [3]. Ältere Personen (>60 Jahre) weisen ein zweifach erhöhtes Risiko unter der Behandlung mit Trizyklika auf, wobei das Unfallrisiko mit zunehmender Dosis anstieg [21, 25]. In einer erst kürzlich veröffentlichten Untersuchung konnte ein erhöhtes Unfallrisiko unter selektiven Serotonin(5-HT)-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) vor allem für Frauen mittleren Alters (30 bis 60 Jahre) sowie Patienten, die langjährig mit SSRI behandelt wurden, gezeigt werden [24].

Dr. Alexander Brunbauer, kbo-Inn-Salzach-Klinikum, Abteilung Neuropsychologie, Gabersee Haus 13, 83512 Wasserburg am Inn, E-Mail: alexander.brunbauer@kbo.de; Psychiatrische Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München; Institut für Psychologische Medizin (IPM), Haag i. OB

Dr. Verena Buschert, Guido Distler, Dr. med. Mirjam Fric, Dr. Kerstin Sander, kbo-Inn-Salzach Klinikum, Fachklinikum für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin, Geriatrie, Neurologie, Wasserburg/Inn

Dr. med. Felix Segmiller, Psychiatrische Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. med. Peter Zwanzger, kbo-Inn-Salzach Klinikum, Fachklinikum für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin, Geriatrie, Neurologie, Wasserburg/Inn; Psychiatrische Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Psychiatrische Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München; Institut für Psychologische Medizin (IPM), Haag i. OB

Die experimentelle Datenlage zum Einfluss von Antidepressiva auf die Fahr-tüchtigkeit ist dünn und von methodi-schen Problemen gekennzeichnet. Die meisten der bisher veröffentlichten Un-tersuchungen wurden an jungen, gesun- den Probanden unter Einmaldosierun- gen durchgeführt. Vor allem Trizyklika mit sedierenden Eigenschaften wirk- ten sich hierbei auf das reale Fahrver- halten negativ aus [23]. SSRI und der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnah- mehmer (SNRI) Venlafaxin hatten keine negativen Auswirkungen auf die Fahr-tüchtigkeit gesunder Probanden [Übersicht in 7].

Ein relativ neuer Ansatz in der Behand- lung depressiver Störungen ist Agome- latin, ein Melatonin-Agonist (MT₁- und MT₂-Rezeptoren) und 5-HT_{2C}-Rezep- torantagonist, der in Studien zu einer Verbesserung der Schlafqualität füh- rte, ohne dass klassisch sedierende Ef- fekte vorherrschend sind [18, 20]. Das ebenfalls neuere, eher aktivierende An- tidepressivum Venlafaxin, das in Un- tersuchungen an Gesunden im Rahmen einer praktischen Fahrprobe keine ne- gativen Auswirkungen auf Psychomo- torik und Vigilanz hatte [16], wurde als Vergleichssubstanz gewählt. Um Test- wiederholungseffekte zu kontrollieren, wurde eine nach Alter und Geschlecht parallelisierte Gruppe Gesunder im glei- chen Zeitschema untersucht.

Ziel der vorliegenden Studie war, fol- genden Fragen nachzugehen:

- 1) Welche Auswirkungen haben Ago- melatin und Venlafaxin auf fahrtüchtig- keitsrelevante psychomotorische Lei- stungsparameter stationär behandel- ter depressiver Patienten?
- 2) Inwiefern unterscheiden sich die bei- den Antidepressiva hinsichtlich ihrer Effekte auf die Fahr-tüchtigkeit?
- 3) Wie werden Patienten unter Behand- lung mit Agomelatin oder Venlafaxin im Rahmen einer Fahrverhaltensbeob-

achtung, vor der Entlassung aus der sta- tionären Behandlung, durch einen staat- lich anerkannten Fahrlehrer in Bezug auf die Fahrtauglichkeit eingeschätzt?

Patienten und Methoden

Die randomisierte klinische Studie wur- de von Juli 2011 bis August 2013 im kbo-Inn-Salzach-Klinikum (Wasser- burg am Inn) durchgeführt und in ei- ner modifizierten englischsprachigen Version bereits veröffentlicht [8]. Un- tersucht wurden 40 depressiven Pa- tienten (18 Männer und 22 Frauen), die sich in stationärer Behandlung be- fanden. Zur Überprüfung von Test- wiederholungs-Effekten wurden zu- sätzlich 20 gesunde Kontrollpersonen (10 Männer und 10 Frauen) un- tersucht. Die Klassifikation erfolgte nach der Internationalen Klassifikation psy- chischer Störungen (ICD-10). Das durchschnittliche Alter in der Patienten- gruppe betrug 50,8±6,6 Jahre (Spann- weite 39–62), das in der Kontrollgrup- pe 46,2±9,2 Jahre (Spannweite 32–63). Das aktuelle Symptomerleben wur- de mit der Hamilton-Depressionsska- la (HAM-D, 17-Item-Version) und der CGI (Clinical global impression) zu jedem Messzeitpunkt beurteilt. Darü- ber hinaus erfolgte eine Selbstbeur- teilung der Symptombelastung durch die Teilnehmer anhand des Beck-Depres- sions-Inventars (BDI-II) sowie dem CircScreen (CIRC) [20], einer Selbst- beurteilungsskala zur Erfassung von Schlaf- und zirkadianen Rhythmusstö- rungen. 20 Patienten erhielten Ago- melatin und 20 Venlafaxin. Die mittleren Dosierungen der antidepressiven Be- handlung sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Die Dosierung der antidepressiven Me- dikation wurde nach individuellen kli- nischen Erwägungen durch den jeweils behandelnden Psychiater vorgenom- men. Patienten mit neurologischen

Erkrankungen in der Vorgeschichte, Substanzmissbrauch oder Intelligenz- minderung waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Alle Pa- tienten waren im Besitz einer gültigen Fahrerlaubnis, nahmen freiwillig an der Studie teil und gaben vor Beginn der Untersuchungen ihr schriftliches Ein- verständnis zur Teilnahme. Die Studie war von der lokalen Ethikkommission genehmigt (EudraCT:2010–023473– 18) und wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchge- führt.

Ablauf

Nachdem die Patienten ihre schriftli- che Einwilligung zur Studienteilnah- me gegeben hatten, erfolgte eine Erst- untersuchung mittels HAM-D und CGI. Im Mittel vergingen sechs Tage zwi- schen dem Studieneinschluss der Pa- tienten und dem Beginn der medika- mentösen Behandlung. Die Einnahme anderer psychoaktiver Substanzen war während des gesamten Untersuchungs- zeitraums nicht gestattet. Alle Teilneh- mer wurden in individuellen Einheiten jeweils gegen 9 Uhr morgens von einer psychologisch-technischen Assistentin (PsTA) mittels computergestützter psy- chomotorischer Tests untersucht. Die komplette verkehrspsychologische Un- tersuchung dauerte ungefähr zwei Stun- den und wurde jeweils immer in glei- cher Abfolge durchgeführt. Am Tag 28 (t₂) absolvierten die Teilnehmer zusätz- lich eine 50-minütige Fahrverhaltens- beobachtung unter Aufsicht eines staat- lich geprüften Fahrlehrers.

Psychomotorische und visuelle Wahr- nehmungstests

Gemäß Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung der Bundesanstalt für Straßenwesen (bast) [14] wurden un- terschiedliche Leistungsbereiche wie visuelle Wahrnehmung, Konzentrati- onsfähigkeit, Reaktionsfähigkeit/Be- lastbarkeit und Vigilanz erfasst, die als wesentlich für die Einschätzung der Fahr-tüchtigkeit gelten. Die Test- leistungen der Teilnehmer wurden mit Normdaten verglichen, die aus ei- ner repräsentativen Normstichprobe

Tab. 1. Durchschnittlich verabreichte Dosis [mg/Tag]

| | Agomelatin (n=20) | | Venlafaxin (n=20) | |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Tag 14 (t ₁) | Tag 28 (t ₂) | Tag 14 (t ₁) | Tag 28 (t ₂) |
| Mittelwert (SD) | 25,0 (0,0) | 46,2 (9,1) | 193,1 (40,8) | 200,6 (50,6) |
| Spannweite | 25–25 | 25–50 | 150–300 | 150–300 |

der autofahrenden Bevölkerung stammen. Entsprechend den dort festgelegten Beurteilungskriterien muss von Inhabern der Fahrerlaubnisklasse der Gruppe 1 (u. a. PKW) ein Prozentrang von 16, bezogen auf altersunabhängige Normen, in oben genannten Funktionsbereichen erreicht bzw. überschritten werden. Zum Einsatz kamen das computergestützte Act und React Testsystem (ART 90) [19] und das Wiener Testsystem (WTS) [26], welche in Zusammenarbeit mit dem österreichischen Bundesministerium für Verkehr, Innovation und Technologie entwickelt worden waren. Die Zuverlässigkeit dieser Methoden wurde anhand großer Stichproben von sowohl gesunden Kontrollpersonen als auch Patienten bestätigt. Es konnte gezeigt werden, dass mit diesen Methoden eine zu 83% korrekte Zuordnung von angemessenem und nicht angemessenem Fahrverhalten erreicht werden konnte [17].

Die Testbatterie umfasste die nachfolgenden Bereiche. Die *visuelle Wahrnehmung* wurde mit dem Tachistoskoptest (TAVT) erfasst. Dabei werden nacheinander 20 typische Verkehrssituationen am Bildschirm für jeweils 0,75 Sekunden dargeboten. Nach jeder Darbietung wird der Patient aufgefordert, fünf Multiple-Choice-Fragen zu beantworten, indem er entsprechende Knöpfe auf einer Tastatur drückt. Die *Konzentrationsfähigkeit* wurde mit dem peripheren Wahrnehmungstest (PVT) gemessen. Dieser Test erfordert vom Probanden die Durchführung einer Trackingaufgabe, während sich gleichzeitig ein Lichtsignal zufällig von der rechten oder der linken Peripherie in das Zentrum des Blickfeldes bewegt. Die entscheidenden Variablen dieser Messung sind die Reaktionszeit und die Ergebnisse der Trackingaufgabe. Der *Vigilanztest* (VIGIL) erfordert die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit unter Monotonie. Über einen Zeitraum von 25 Minuten sind auf einer Kreisbahn Unregelmäßigkeiten in einer Bewegungsabfolge zu erkennen, auf die mit Tastendruck zu reagieren ist. *Reaktionsfähigkeit* und *Belastbarkeit* wurden mit dem reaktiven Stressoleranztest (RST3) ermittelt. Farb-,

Ton- und Lichtreize werden dabei in drei Testphasen mit je 180 Signalen präsentiert. Im ersten Durchgang werden die Reize mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 1,6 Sekunden dargeboten. Die zweite Phase (schnelle Phase) hat ein ISI von 0,9 Sekunden und in der dritten Phase (moderate Phase) erscheinen die Reize alle 1,1 Sekunden. Die Patienten müssen dann entsprechende Tasten und Pedale mit Händen und Füßen betätigen.

Wasserburger Fahrverhaltensbeobachtung

Zum dritten Testzeitpunkt (t_2) nahmen die Studienteilnehmer zusätzlich an einer Fahrverhaltensbeobachtung mit einem staatlich geprüften Fahrlehrer teil, der in der Beurteilung von Kraftfahrern mit neurologischen oder psychischen Erkrankungen erfahren war. Die Wasserburger Fahrverhaltensbeobachtung (WAFAB) umfasst eine etwa 50-minütige Fahrt entlang einer festgelegten Route mit definierten Beobachtungspunkten, die in der klinischen Praxis in den letzten zehn Jahren erprobt wurde und sich bewährt hat. Dieser Untersuchung unterzogen sich alle Probanden in einem Standard-Fahrschulfahrzeug. Der Fahrlehrer war bezüglich Diagnosen, Medikation und Testergebnisse der Teilnehmer nicht informiert.

Bei der 50-minütigen Testfahrt im realen Straßenverkehr wurden unterschiedliche Fahrleistungen wie Spurhalten und Spurwechsel (SPUR), Geschwindigkeitskontrolle (GESCH), Verhalten gegenüber anderen Verkehrsteilnehmern (VERH), Entfernung zu anderen Fahrzeugen (ENTF) sowie Verhalten an Kreuzungen und Einmündungen (KREUZ) anhand eines standardisierten Erfassungsbogens bewertet. Zu Beginn der Testfahrt wurde die Fahrvorbereitung vor dem Starten des Motors beurteilt, beispielsweise Sicherheitsgurt anlegen, Außen- und Rückspiegel einstellen sowie die Handbremse lösen (VORB). Darüber hinaus wurde vonseiten des Fahrlehrers zum Ende der Testfahrt eine globale Beurteilung (GLOB) hinsichtlich der Fahrtüchtigkeit abgegeben. Der Fahrlehrer bewertete dabei

die Fähigkeiten entlang der standardisierten Strecke auf einer 6-Punkte-Skala von 1 (sehr gut) bis 6 (ungenügend). Ein Testergebnis von 4 (ausreichend) gab nach der Testfahrt Anlass zur individuellen Beratung des Probanden unter Berücksichtigung kompensatorischer Faktoren wie Fahrerfahrung und Einsicht in das eigene Fahrverhalten.

Statistische Analyse

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem SPSS-Statistikprogramm (Statistical Package for Social Sciences, Ver. 11.5, SPSS Inc., Chicago III, 2002). Für die psychomotorischen Leistungsparameter wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt. Demographische und klinische Daten sowie die Beurteilung der Fahrverhaltensbeobachtung wurden mittels non-parametrischer Verfahren (Chi-Quadrat- und Mann-Whitney-U-Test) analysiert.

Ergebnisse

Soziodemographische Daten

Eine Beschreibung der Gruppen ist in **Tabelle 2** dargestellt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich soziodemographischer und klinischer Variablen oder der Fahrbiographie festgestellt. Alle Teilnehmer verfügten über eine gültige Fahrerlaubnis und waren geübte Fahrer, die regelmäßig ihr Fahrzeug nutzen.

Globaler Fahrtüchtigkeitscore

Zunächst wurde die psychomotorische Leistungsfähigkeit gemäß den Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung der Bundesanstalt für Straßenwesen (bast) analysiert. Wie in **Abbildung 1** dargestellt, erreichten etwa 42% der unbehandelten Patienten nicht die kritische Grenze eines Prozentrangs von 16, das heißt von nicht mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Mittelwerts der altersunabhängigen Normstichprobe. Im Gegensatz dazu erfüllten alle gesunden Kontrollpersonen dieses Leistungskriterium. Die Patienten unterschieden sich zu t_0 hinsichtlich des

Tab. 2. Soziodemographische und klinische Daten

| | Agomelatin (n=20) | Venlafaxin (n=20) | Gesunde Kontrollen (n=20) | Statistische Signifikanz* (p<0,05) |
|--|-------------------|-------------------|---------------------------|--|
| Alter [Jahre], MW (SD) | 50,4 (6,1) | 51,1 (7,3) | 46,2 (9,2) | NS |
| Geschlecht [n] (M/F) | 10/10 | 8/12 | 10/10 | NS |
| Familienstand [n] | | | | |
| • Unverheiratet | 4 | 1 | 8 | |
| • Verheiratet | 12 | 13 | 9 | NS |
| • Geschieden | 4 | 5 | 3 | |
| • Verwitwet | 0 | 1 | 0 | |
| Diagnosen nach ICD 10 [n] | | | | |
| • Mittelgradige depressive Episode (F32.1) | 4 | 2 | – | |
| • Schweregradige depressive Episode (F32.2) | 9 | 7 | – | NS |
| • Mittelgradige rezidivierende depressive Störung (F33.1) | 1 | 2 | – | |
| • Schweregradige rezidivierende depressive Störung (F33.2) | 6 | 9 | – | |
| Ausbildung [Jahre], MW (SD) | 12,0 (0,6) | 12,6 (1,8) | 14,5 (2,9) | Agomelatin < gesunde Kontrollen Venlafaxin < gesunde Kontrollen |
| Tage seit Aufnahme, MW (SD) | 7,2 (4,8) | 4,5 (3,9) | – | NS |
| Fahrerlaubnis | | | | |
| • Fahrerlaubnis [Jahre], MW (SD) | 27,4 (8,7) | 30,4 (8,4) | 29,2 (10,3) | NS |
| • Gefahrene Kilometer pro Jahr, MW (SD) | 18300 (23128) | 19100 (19563) | 17400 (6064) | NS |
| • Anzahl Autofahrten pro Woche, MW (SD) | 12,6 (11,6) | 13,3 (9,5) | 13,5 (6,6) | NS |
| CGI (t ₀), MW (SD) | 5,6 (0,5) | 5,3 (0,7) | 1,0 (0,0) | Agomelatin > gesunde Kontrollen Venlafaxin > gesunde Kontrollen |
| HAM-D (t ₀), MW (SD) | 19,8 (4,6) | 18,4 (4,1) | 0,9 (1,3) | Agomelatin > gesunde Kontrollen Venlafaxin > gesunde Kontrollen |
| BDI-II (t ₀), MW (SD) | 26,8 (9,2) | 27,6 (9,2) | 1,2 (1,6) | Agomelatin > gesunde Kontrollen Venlafaxin > gesunde Kontrollen |
| CIRC (t ₀), MW (SD) | 12,8 (3,9) | 9,9 (3,4) | 4,1 (2,5) | Agomelatin > gesunde Kontrollen Venlafaxin > gesunde Kontrollen |

*NS: nicht signifikant; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; CGI: Clinical Global Impression; HAM-D: Hamilton-Depressionsskala (17-Item-Version); BDI-II: Beck-Depressions-Inventar; CIRC: CircScreen

globalen Fahrtüchtigkeitsscores nicht signifikant.

Nach 14-tägiger Behandlung (t₁) mit Agomelatin oder Venlafaxin konnten sich beide Patientengruppen deutlich verbessern (Agomelatin: p<0,05;

z=-2,16; Venlafaxin: p<0,01; z=-2,74). Zwischen Zeitpunkt t₁ und t₂ erreichten die Leistungssteigerungen in beiden Behandlungsgruppen keine statistische Signifikanz. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich zu t₂ nicht signifikant;

das psychomotorische Leistungsniveau der gesunden Kontrollpersonen am Tag 28 (t₂) erreichten die Patienten, die mit Agomelatin (p<0,01; z=-2,69) oder Venlafaxin (p<0,05; z=-2,35) behandelt wurden, allerdings nicht.

Wie bereits in einer früheren Studie dargestellt [6], wurden Patienten darüber hinaus eingeteilt in „leichte Beeinträchtigung“ (wenn ein Patient in weniger als 40% der kritischen Testvariablen das Kriterium nicht erreichte) und „deutliche Beeinträchtigung“ (wenn in mehr als 40% der Testvariablen das Kriterium unterschritten wurde). Aus klinischer Sicht ist es gerechtfertigt, bei der Einschätzung der Fahrtüchtigkeit in der als „leicht beeinträchtigt“ gekennzeichneten Gruppe kompensatorische Fähigkeiten bei der Bewertung der Fahrtüchtigkeit zu berücksichtigen.

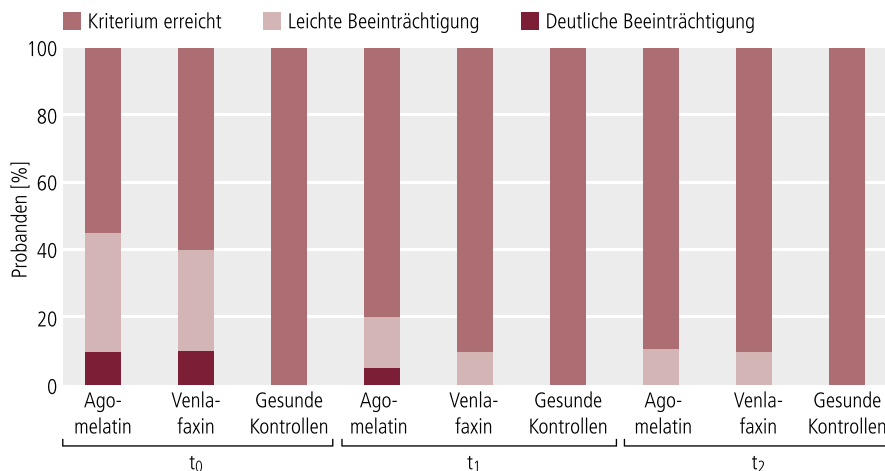


Abb. 1. Globaler Fahrtüchtigkeitsscore entsprechend den Kriterien der Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung (verkehrspsychologische Testbatterie) zu t₀ (vor medikamentöser Behandlung), t₁ (Tag 14) und t₂ (Tag 28)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

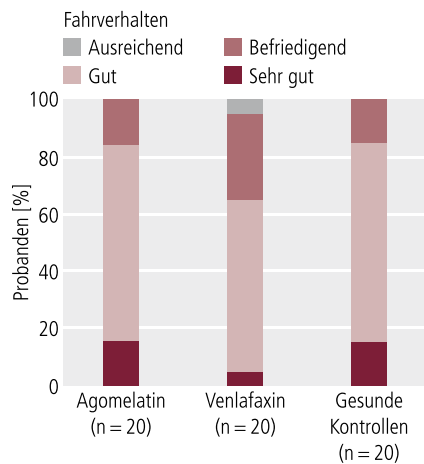


Abb. 2. Fahrverhaltensbeobachtung – Globalbeurteilung des Fahrlehrers zu t₂ (Tag 28)

Psychomotorische und visuelle Wahrnehmungsleistungen

In einem zweiten Schritt wurden die Behandlungsgruppen hinsichtlich einzelner Leistungsbereiche verglichen, die sich zu t₀ nicht signifikant unterschieden. Mit Ausnahme der Vigilanzleistung verbesserten sich die Patienten über die Messzeitpunkte deutlich (alle p < 0,01). Signifikante Interaktions- oder Gruppeneffekte ergaben sich nicht (Tab. 3). Auch hier erreichten die Patienten nicht das Leistungsniveau der gesunden Kontrollpersonen zu t₂ (Agomelatin: F=2,73, p < 0,05; Venlafaxin: F=4,49, p < 0,01).

Überprüfung von Testwiederholungseffekten

Zur Überprüfung von Retest-Effekten wurden Vergleiche mit der Gruppe der gesunden Kontrollen durchgeführt. Dabei konnten signifikante Interakti-

onseffekte (Zeit × Gruppe) bei den mit Agomelatin behandelten Patienten für den Bereich Konzentrationsfähigkeit (F=4,24; p < 0,05) und hinsichtlich Reaktionsfähigkeit/Belastbarkeit (Belastbarkeit I: F=3,84; p < 0,05; Belastbarkeit II: F=3,79; p < 0,05; Belastbarkeit III: F=3,10; p < 0,05) analysiert werden. In der mit Venlafaxin behandelten Patientengruppe zeigten sich ebenfalls signifikante Interaktionseffekte für die Funktionsbereiche Reaktionsfähigkeit/Belastbarkeit (Belastbarkeit I: F=3,41; p < 0,05; Belastbarkeit II: F=6,76; p < 0,05; Belastbarkeit III: F=3,50; p < 0,05).

Psychologische Fahrverhaltensbeobachtung

In den einzelnen Fahrverhaltensbereichen erreichten die Vergleiche mit der Kontrollgruppe keine statistische Signifikanz. Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es war ein Trend in Richtung signifikanter Unterschied für die Globalbeurteilung (GLOB) beim Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe (Agomelatin: p < 0,07; z = -1,83; Venlafaxin: p < 0,08; z = -1,75) zu beobachten. 72,5% der Studienpatienten wurden von dem Fahrlehrer als zumindest „gute Fahrer“ vor ihrer Entlassung aus der stationären Behandlung eingestuft im Vergleich zu 85% der gesunden Probanden; in 22,5% der Fälle wurden den Patienten „befriedigende“ Fahrleistungen attestiert – im Vergleich zu 15% bei den Kontrollen. Signifikante Unterschie-

de zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich auch in der Fahrverhaltensbeobachtung nicht (Abb. 2).

Psychopathologie

Zu t₀ unterschieden sich die Patientengruppen nicht im Hinblick auf die Symptombelastung (HAM-D, CGI, CIRC). Wie zu erwarten, unterschieden sie sich signifikant von den gesunden Kontrollpersonen zu t₀ (alle p-Werte < 0,001). Signifikante Verbesserungen zwischen den Untersuchungen (t₀-t₂) hinsichtlich depressiver Symptome konnten sowohl für Patienten unter Agomelatin (HAM-D: p < 0,001; z = -3,89; CGI: p < 0,001; z = -3,78), als auch für diejenigen unter Venlafaxin (HAM-D: p < 0,001; z = -3,55; CGI: p < 0,001; z = -3,58) ermittelt werden. Dies wurde auch anhand der Selbstbeurteilung mit dem BDI-II deutlich, der mehr auf die Erfassung kognitiver Symptome der Depression fokussiert. Dabei gaben sowohl mit Agomelatin behandelte Patienten (p < 0,001; z = -3,34) als auch Patienten unter Venlafaxin p < 0,001; z = -3,55) deutliche Verbesserungen in der Symptombelastung an.

Im CircScreen (CIRC) berichteten Patienten unter Agomelatin über Verbesserungen ihrer Schlaf- bzw. zirkadianen Rhythmusstörungen zwischen t₀ und t₂ (p < 0,01; z = -2,70), wohingegen die Selbsteinschätzung von Patienten unter Venlafaxin keine statistische Signifikanz erreichte. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu t₂. Die Pati-

Tab. 3. Rohwerte der Leistungsuntersuchung (Mittelwerte und Standardabweichung) und Ergebnisse der univariaten Analysen mit Messwiederholung (F-Werte) zwischen den Behandlungsgruppen

| | Agomelatin (n=20) | | | Venlafaxin (n=20) | | | Gesunde Kontrollen (n=20) | | | Zeit | Zeit x Gruppe | Gruppe |
|----------------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|---------------------------|----------------|----------------|------------|---------------|---------|
| | t ₀ | t ₁ | t ₂ | t ₀ | t ₁ | t ₂ | t ₀ | t ₁ | t ₂ | | | |
| Visuelle Wahrnehmung | 11,1 (2,9) | 12,2 (3,1) | 13,5 (2,8) | 12,6 (3,3) | 13,5 (2,1) | 13,6 (2,5) | 13,6 (2,3) | 14,9 (1,7) | 15,5 (2,3) | F = 11,4** | F = 3,1 | F = 1,5 |
| Konzentration | 2,8 (0,9) | 2,1 (0,6) | 2,0 (0,5) | 2,5 (0,9) | 1,9 (0,3) | 1,9 (0,4) | 1,9 (0,3) | 1,7 (0,3) | 1,6 (0,3) | F = 13,7** | F = 0,5 | F = 1,7 |
| Belastbarkeit I | 5,7 (7,1) | 1,8 (3,2) | 1,5 (2,4) | 7,8 (11,4) | 2,6 (4,0) | 1,1 (1,9) | 1,3 (2,0) | 0,6 (1,0) | 0,4 (0,9) | F = 7,2** | F = 1,3 | F = 0,4 |
| Belastbarkeit II | 39,2 (30,5) | 19,1(16,3) | 12,4 (15,7) | 45,6 (32,3) | 24,0 (26,7) | 16,2 (18,1) | 13,2 (10,9) | 4,6 (6,0) | 1,7 (2,4) | F = 27,4** | F = 0,1 | F = 0,5 |
| Belastbarkeit III | 17,4 (19,9) | 9,2 (12,1) | 4,9 (8,3) | 23,2 (27,5) | 11,8 (19,5) | 5,8 (8,6) | 5,0 (4,6) | 2,0 (2,3) | 1,1 (1,4) | F = 10,5** | F = 0,4 | F = 0,5 |
| Vigilanz | 1,5 (1,3) | 1,5 (1,1) | 1,4 (0,9) | 1,7 (1,0) | 1,5 (0,5) | 1,4 (0,9) | 1,4 (0,6) | 1,2 (0,7) | 1,1 (0,8) | F = 1,2 | F = 0,4 | F = 0,1 |

** p < 0,01; Standardabweichung in Klammern

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

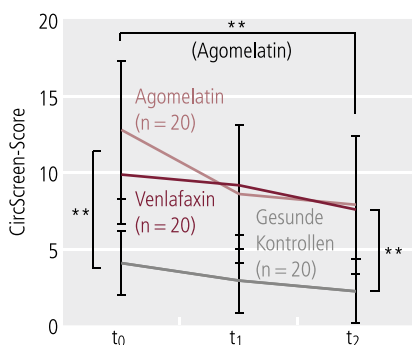


Abb. 3. Selbstbeurteilung von Schlafstörungen (CircScreen) zu t₀ (vor medikamentöser Behandlung), t₁ (Tag 14) und t₂ (Tag 28); ** p < 0,01

enten zeigten keine Verbesserungen in diesem Verfahren in Richtung des Niveaus der gesunden Kontrollen zu t₂ (Abb. 3).

Diskussion

Sowohl Patienten als auch die Behandelnden stehen häufig vor dem Dilemma, dass die psychopharmakologische Therapie, die oftmals entscheidend für eine Verbesserung der psychopathologischen Symptomatik ist, Veränderungen in Wahrnehmung, Aufmerksamkeit oder Psychomotorik, mit Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit bewirken kann. Auf der anderen Seite ist die Datenbasis aus klinischen Untersuchungen zum Thema Verkehrssicherheit zu dünn, um Patienten fundiert beraten zu können.

Unsere Daten zeigen, dass die Behandlung mit Agomelatin oder Venlafaxin positive Effekte auf die Fahrtüchtigkeit stationär behandelter depressiver Patienten hat. Innerhalb der vierwöchigen medikamentösen Behandlungsphase zeigten beide Patientengruppen eine signifikante Verringerung psychopathologischer Symptome sowie eine deutliche Verbesserung in verkehrsrelevanten Leistungsbereichen, wie Reaktionsfähigkeit und Belastbarkeit. Die Patienten konnten mehrheitlich entsprechend den Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung als „fahrtüchtig“ eingestuft werden. Die meisten Verbesserungen zeigten sich in den ersten beiden Wochen der medikamentösen Behandlung. Diese Ergebnisse werden durch die Re-

sultate der Fahrverhaltensbeobachtung im Realverkehr durch einen zertifizierten Fahrlehrer bestätigt. 72,5% der Patienten wurden hier als „gute Fahrer“ eingestuft, ungefähr 22,5% als „befriedigende Fahrer“ und nur in etwa 5% der Fälle ergaben sich leichte Bedenken hinsichtlich der Fahrtüchtigkeit.

Signifikante Unterschiede zwischen den Patienten, die mit Agomelatin oder Venlafaxin behandelt wurden, konnten weder auf der Ebene einzelner psychomotorischer Funktionen noch in der Fahrverhaltensbeobachtung ermittelt werden. Obwohl sich signifikante Verbesserungen hinsichtlich der Fahrtüchtigkeit zeigten, erreichten die Patienten in den psychomotorischen Tests nicht das Leistungsniveau gesunder Kontrollen innerhalb des untersuchten Behandlungszeitraums. Es scheint, wenn auch nicht in signifikanter Ausprägung, dass dies auch für die Globalbeurteilung der Fahrprobe zutrifft.

Im Hinblick auf die psychopathologische Symptomatik führten beide Antidepressiva – mit Ausnahme einer leichten Überlegenheit der mit Agomelatin behandelten Patienten im Bereich der Schlafstörungen in den ersten beiden Behandlungswochen – zu vergleichbaren Verbesserungen innerhalb des Untersuchungszeitraums. Jedoch konnte in keiner der beiden Behandlungsgruppen das Funktionsniveau der gesunden Kontrollpersonen innerhalb des vierwöchigen Studienzeitraums erreicht werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung stehen im Einklang mit klinischen Studien, die darauf hinweisen, dass teilremittierte depressive Patienten unter antidepressiver Behandlung bessere Leistungen in psychomotorischen Tests und im Fahrsimulator zeigen als unbehandelte Patienten. In einer früheren Studie konnten wir darstellen, dass depressive Patienten in stationärer Behandlung, die mit Mirtazapin oder Reboxetin behandelt wurden, deutliche Verbesserungen in verkehrsrelevanten Funktionen zeigten, des Weiteren eine signifikante Verringerung der Unfallrate in einem Fahrsimulator-Test nach 14 Tagen Behandlung [6]. Die-

se Ergebnisse wurden durch eine Untersuchung von Shen et al. [27] bestätigt. Die Autoren beobachteten eine Verbesserung beim Halten der Fahrspur und eine signifikante Verringerung von Unfällen in einem computerisierten Fahrsimulator-Test bei depressiven Patienten während einer 30-tägigen Behandlungsphase mit Mirtazapin. Die unbehandelte klinische Kontrollgruppe zeigte dagegen keine Veränderungen in fahrrelevanten Leistungsbereichen. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass die Behandlung mit Antidepressiva, jedenfalls in einer Subgruppe depressiver Patienten, die Fahrtüchtigkeit nicht „normalisiert“. Es wird vermutet, dass Beeinträchtigungen in verkehrsrelevanten Funktionsbereichen unter Langzeitbehandlung eher auf residuale depressive Symptome als auf Medikamenteneffekte zurückzuführen sind [5, 6, 30].

Zur Wirksamkeit von Venlafaxin oder Agomelatin auf attentionale oder kognitive Funktionen liegen kaum Daten vor, dies gilt insbesondere für Untersuchungen zur Fahrtüchtigkeit. Venlafaxin führte bei gesunden Kontrollpersonen zu keinen Beeinträchtigungen in neuropsychologischen Funktionen wie Psychomotorik oder Gedächtnis [28]. Dies konnte ebenfalls bei älteren depressiven Patienten gezeigt werden [29]. Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Untersuchung zu Venlafaxin bei gesunden Probanden ergab weder in der akuten Verabreichungsphase noch bei längerfristiger Gabe Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit in einer Fahrprobe [16]. Allerdings gibt es Hinweise auf beeinträchtigende Effekte bei Vigilanzanforderungen unter Venlafaxin [5, 16]. Zu Agomelatin existieren bislang keine Daten in Bezug auf Auswirkungen auf kognitive oder psychomotorische Funktionen oder die Fahrtüchtigkeit depressiver Patienten. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass Agomelatin keinen signifikanten Einfluss auf exekutive Funktionen bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom hatte, obgleich insgesamt ein Trend in Richtung Verbesserung der Leistungsfähigkeit zu beobachten war [10].

Folgende Einschränkungen sind bei der Interpretation der Studienergebnisse zu berücksichtigen. In die Studie konnten lediglich Patienten eingeschlossen werden, die in der Lage waren, ohne medikamentöse Behandlung an einer ungefähr 120 Minuten dauernden Testprozedur teilzunehmen. In früher veröffentlichten Querschnittsuntersuchungen zeigten 70 bis 80% der Patienten vor Entlassung in eine ambulante Behandlung leicht- bis schwergradig ausgeprägte Beeinträchtigungen in verkehrsrelevanten psychomotorischen Funktionen [4, 5, 13]; in der vorliegenden Studie erfüllten etwa 55% der Patienten bereits zu Beginn der Untersuchung (t_0) die gesetzlichen Mindestanforderungen. Somit kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus untersuchten wir einen relativ kurzen Behandlungszeitraum; damit bleiben Langzeiteffekte der Behandlung mit Antidepressiva auf die untersuchten Leistungsfunktionen ungewiss. Nachdem die Kombinations- bzw. Augmentationstherapie gängige klinische Praxis ist, müssen relevante Medikamenteninteraktionen mit Bezug auf die Verkehrssicherheit in zukünftigen Studien systematisch analysiert werden, um eine bessere Übertragbarkeit auf die klinische Praxis zu erreichen.

Aus unseren Daten lässt sich zusammenfassend ableiten, dass depressive Patienten, die mit Agomelatin oder Venlafaxin behandelt werden, bessere Leistungen in verkehrsrelevanten Tests im Vergleich zu unbehandelten depressiven Patienten erzielen und in einer Fahrverhaltensbeobachtung unter Realbedingungen, vor Entlassung in die ambulante Behandlung, mehrheitlich als fahrtüchtig eingestuft werden können. Um Patienten allerdings umfassend im Hinblick auf die Verkehrssicherheit zu beraten, sind mehr Patientenstudien unter Berücksichtigung der oben genannten klinischen Aspekte erforderlich, um die Beziehungen zwischen Erkrankung, pharmakologischer Behandlung und Fahrtauglichkeit differenziert zu beleuchten.

Danksagung

Wir danken Frau Michaela Wende und Frau Andrea Geidobler für ihre tatkräftige Unterstützung bei diesem Projekt.

Interessenkonflikterklärung

Diese Studie wurde mit finanziellen Mitteln der Firma Servier unterstützt.

Die Autoren erklären im Einzelnen folgende Interessenkonflikte:

AB: Vortrags- oder Publikationshonorar von Otsuka und Servier; Unterstützung für Kongressbesuche und Forschungsbeihilfe (persönlich oder für die Einrichtung) von Servier

VB: Forschungsbeihilfe (persönlich oder für die Einrichtung) von Servier

GD: Forschungsbeihilfe (persönlich oder für die Einrichtung) von Servier

MF: Unterstützung für Kongressbesuch von Merz, Forschungsbeihilfe (persönlich oder für die Einrichtung) von Servier

KS: Forschungsbeihilfe (persönlich oder für die Einrichtung) von Servier

FS: Vortragshonorar von der Klinik für Psychiatrie Bethel

PZ: Beraterhonorar von Lundbeck und Pfizer; Vortrags- oder Publikationshonorar von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Pfizer, Servier; Unterstützung für Kongressbesuche von Servier; sonstige Unterstützung (persönlich oder für die Einrichtung) von Janssen und Lundbeck

GL: Berater-, Vortrags- und Publikationshonorar sowie Forschungsbeihilfe von AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Merz, Novartis, Pfizer, Servier, Thieme-Verlag Stuttgart, Springer-Verlag Heidelberg/Berlin – Wien, Urban & Fischer/Elsevier Verlag München, Kohlhammer-Verlag Stuttgart

Traffic safety of patients treated with agomelatine or venlafaxine

40 inpatients with a major depressive episode were randomly assigned to treatment with either agomelatine ($n=20$) or venlafaxine ($n=20$) and investigated concerning their driving ability. Patients were tested before pharmacologic treatment (t_0), and on days 14 (t_1) and 28 (t_2) after initiation of treatment. Data were collected with the computerized Act and React Testsystem (ART 90) and the Wiener Testsystem (WTS) measuring visual perception, reactivity/stress-tolerance, concentration and vigilance. Additionally, participants were rated on an on-road driving test on day 28 by a licensed driving instructor. To control for retest-effects a group of 20 healthy subjects, parallelized for age and gender, was examined in the same time schedule.

Results: Both treatment groups significantly improved in depressive symptoms and in reactivity and stress-tolerance. After four weeks of treatment with antidepressants 87.5% reached the performance criteria according to the German guidelines for road and traffic-safety. In the on-road driving test 72.5% of patients were rated as abundantly fit to drive, in 22.5% of cases a satisfactory performance was certified and in 5% of our sample there were slight concerns with respect to fitness to drive. Significant differences between treatment groups could not be observed. Patients

did not reach performance level in functional domains of healthy controls within the study phase.

Conclusions: Our results indicate that partly remitted depressed inpatients treated with agomelatine or venlafaxine significantly improved in psychomotor functions related to driving ability, when compared with the untreated phase and could be predominately classified as fit to drive after the stationary treatment phase.

Key words: Depression, antidepressants, agomelatine, venlafaxine, driving performance, on-road driving test

Literatur

- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19–36.
- Barbone F, McMahon AD, Davey PG, et al. Association of road traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331–6.
- Bramness JG, Skurtveit S, Neutel CI, et al. Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants: A study of population registry data in Norway. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1099–103.
- Brunnauer A, Laux G. Driving ability and antidepressants. *Psychiatr Prax* 2003;30(Suppl 2):102–5.
- Brunnauer A, Laux G, Geiger E, et al. Antidepressants and driving ability: results from a clinical study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1776–81.
- Brunnauer A, Laux G, David I, et al. The impact of reboxetine and mirtazapine on driving simulator performance and psychomotor function in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1880–6.
- Brunnauer A, Laux G. The effects of most commonly prescribed second generation antidepressants on driving ability: a systematic review. *J Neural Transm* 2013;1:225–32.
- Brunnauer A, Buschert V, Distler G, et al. Driving performance and psychomotor function in depressed patients treated with agomelatine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2015;48:65–71.
- Brunnauer A, Buschert V, Segmiller F, et al. Mobility behaviour and driving status of patients with mental disorders – an exploratory study. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2015; DOI:10.3109/1365150.2015.1089293.
- Bruno A, Mico U, Lorusso S, et al. Agomelatine in the treatment of fibromyalgia. A 12-week open-label, uncontrolled preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:507–11.
- Cipriani A, Furikawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746–58.
- Gibson JE, Hubbard RB, Smith CJ, et al. Use of self controlled analytical techniques to assess the association between use of prescription medications and the risk of motor vehicle crashes. *Am J Epidemiol* 2009;169:761–8.
- Grabe HJ, Wolf T, Grätz S, et al. The influence of polypharmacological antidepressant

treatment on central nervous information processing of depressed patients: Implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology* 1998;37:200–4.

14. Gräcmann N, Albrecht M. Begutachtungseleitlinien zur Kraftfahreignung. *Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen*. Bergisch Gladbach: Carl Schünemann Verlag GmbH, 2014.
15. Guiano G, Gupta S, Chiodo D, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008851. DOI: 10.1002/14651858.CD008851.pub2.
16. O'Hanlon JF, Robbe HWJ, Vermeeren A, et al. Venlafaxine's effects on healthy volunteers' driving, psychomotor, and vigilance performance during 15-day fixed and incremental dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:212–21.
17. Karner T, Biehl B. Über die Zusammenhänge verschiedener Versionen von Leistungstests im Rahmen der verkehrspsychologischen Diagnostik. *Zeitschrift für Verkehrssicherheit* 2001;47:53–63.
18. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatin, a new antidepressant with an innovative mechanism of

action. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:117–26.

19. Kissler R, Wenninger U. Computerunterstütztes Testen im Rahmen der Fahreignungsuntersuchung (Act & React Testsystem ART 90). *Kleine Fachbuchreihe des Kuratoriums für Verkehrssicherheit*. Wien: Kuratorium für Verkehrssicherheit, 1983.
20. Laredo J, Quera Salva MA, Falissard B, et al. Screening of sleep and circadian rhythms in major depression: Sleep and wake complaints. *J Sleep Res* 2002;11(Suppl 1):132–3.
21. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, et al. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology* 1994;5:591–8.
22. Möller HJ. Are all antidepressants the same? *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 6):24–8.
23. Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *J Clin Psychiatry* 2003;64:20–9.
24. Ravera S, van Rein N, de Gier J, et al. Road traffic accidents and psychotropic medication use in the Netherlands: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:505–13.
25. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor ve-

hicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992;136:873–83.

26. Schuhfried G. *Wiener Testsystem (Vienna Test System)*. Mödling, Austria: Dr. Gernot Schuhfried GmbH, 2000.
27. Shen J, Möller HJ, Wang X, et al. Mirtazapine, a sedating antidepressant, and improved driving safety in patients with major depressive disorder: a prospective, randomized trial of 28 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:370–7.
28. Siepmann T, Mueck-Weimann M, Oertel R, et al. The effects of venlafaxine on cognitive function and quantitative EEG in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:146–50.
29. Trick L, Stanley N, Rigney U, et al. A double-blind randomized 26-week study comparing the cognitive and psychomotor effects and efficacy of 75 mg (37.5 mg b.i.d.) venlafaxine and 75 mg (25 mg mane and 50 mg nocte) dothiepin in elderly patients with moderate major depression treated in general practice. *J Psychopharmacol* 2004;18:205–14.
30. Wingen M, Ramaekers JG, Schmitt JA. Driving impairment in depressed patients receiving long-term antidepressant treatment. *Psychopharmacology* 2006;188:84–91.

Termine

29. Februar bis 3. März 2016

Berlin

82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) und

18. Jahrestagung der Klinischen Pharmakologie (VKliPha)

Information:

<http://www.gpts-kongress.de>

3. bis 5. März 2016

Jena

53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V.

Information: www.epilepsie2016.de

12. bis 15. März 2016

Madrid, Spanien

24th European Congress of Psychiatry (EPA 2016)

Information: <http://www.epa-congress.org>

16. bis 19. März 2016

Düsseldorf

60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung

Information:

<http://www.dgkn-kongress.de/>

17. bis 20 März 2016

Lissabon, Portugal

10th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Information:

<http://www.comtecmed.com/cony/2016/>

13. bis 15. April 2016

Venedig, Italien

ESC 2016

25th European Stroke Conference

Information:

<http://www.eurostroke.eu>

19. bis 22. April 2016

Leipzig

9th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair

Information:

<http://www.neurorepair-2016.de>

28. bis 31. Mai 2016

Kopenhagen, Dänemark

2nd Congress of the European Academy of Neurology (EAN)

Kongresse · Symposien · Workshops

Information:

<http://www.eaneurology.org/copenhagen2016/>

17. bis 18. Juni 2016

Berlin

AGNP Psychopharmakologie-Tage in Berlin

Fort- und Weiterbildung in der Psychopharmako-Therapie in Theorie und Praxis

Information: <http://www.agnp.de>

3. bis 5. Juli 2016

Seoul, Südkorea

30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology

Information: <http://www.cinp2016.com>

7. bis 10 September 2016

Stuttgart

Gerontologie und Geriatrie Kongress 2016

Information: <http://www.gerontologie-geriatrie-kongress.org>

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter <http://www.ppt-online.de>