

Psychopharmakaeinsatz bei Komorbiditäten im Alter

I. Einleitung

Psychische und somatische Komorbiditäten sind im Alter besonders häufig, und der Einsatz von Psychopharmaka stellt dabei nicht nur eine Chance, sondern auch ein Risiko dar. Oft gehen chronische Erkrankungen mit Depressionen und Angststörungen einher, wobei die somatischen Komorbiditäten bereits davor bestehen oder gleichzeitig während des klinischen Verlaufs auftreten können. Depressionen begleiten vielfach koronare Herzkrankheit (KHK), apoplektische Insulte, Diabetes mellitus, Parkinson-Syndrome, Cephalaea und Tumorerkrankungen. Da für den Verlauf und die Prognose derartiger Erkrankungen die Depression einen eigenständigen Risikofaktor darstellt, sollte vor der Medikation eine genaue diagnostische Abklärung durchgeführt werden. Während für die Antipsychotikaverschreibung eine differenzielle Indikation gegeben sein sollte, können Antidepressiva relativ großzügig verordnet werden. Allerdings wird die Indikation zur Antidepressivaverordnung immer noch sehr restriktiv gestellt, sei es durch diagnostische Unsicherheit oder Sorge vor Nebenwirkungen. Dadurch werden viele Patienten unzureichend behandelt und die Komorbidität verschlechtert. Im Allgemeinen und vor allem im Alter sollte eine Polypharmazie vermieden werden. Gerade bei älteren Patienten können sich besondere Probleme ergeben, da diese auf anticholinerg wirkende Medikamente leichter mit Delirien und Harnverhaltung reagieren sowie ein erhöhtes Risiko für Orthostasereaktionen, EKG-Veränderungen und extrapyramidale Symptomatik aufweisen. Unter Benzodiazepingabe kann es zu einer paradoxen Reaktion kommen. Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) sowie Trazodon (SARI – Serotonin-Antagonist-Reuptake-Inhibitoren) haben sich für den Einsatz bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und in der Onkologie bewährt. Eine kombinierte Behandlung mit psychotherapeu-

tischer Begleitung zur Verbesserung der Patientencompliance und zum Aufbau von Coping-Strategien erscheint hier zielführender als die rein medikamentöse Therapie zu sein. Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit Schizophrenie liegen internistische Komorbiditäten vor, die Prävalenz für Diabetes mellitus Typ II liegt zwei- bis viermal höher, die kardiovaskulärer Erkrankungen doppelt so hoch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Bei 50 bis 60 Prozent der Patienten mit einer unipolaren Depression liegt eine körperliche Begleiterkrankung vor, umgekehrt sind die Prävalenzraten depressiver Störungen bei schweren und chronischen körperlichen Erkrankungen auch sehr hoch, wie aus Tabelle 1 hervorgeht. Der Großteil dementer Patienten benötigt auch eine Therapie für kardiovaskuläre, Stoffwechsel- oder neurologische Erkrankungen sowie eine adäquate schmerztherapeutische Versorgung. Die Kenntnis möglicher Nebenwirkungsprofile und Interaktionsmuster ist daher in der Nutzen-Risiko-Abwägung unserer Verschreibungspraxis eine nicht zu unterschät-

Tabelle 1

Somatische Erkrankungen mit Prävalenz komorbider depressiver Erkrankungen

Erkrankungen	Autoren	Prävalenz
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Rudisch & Nemeroff 2003	17–27%
Diabetes	Anderson et al. 2001	9–26%
Krebserkrankungen	Ng et al. 2010	11%
Chronische Nierenerkrankung	Kim et al. 2002	20–30%
Morbus Alzheimer	Lee 2003	30–50%
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Robinson 2003	14–19%
Morbus Parkinson	McDonald et al. 2003	4–75%
Schmerz	Campbell et al. 2003	30–54%

Konsensus-Statement Depression, 2012

zende Herausforderung. Im Folgenden sollen Fragestellungen aus der Praxis beleuchtet werden, die vielleicht zu selten im Blickpunkt der Aufmerksamkeit stehen.

2. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Bis zu zwei Drittel aller KHK-Patienten leiden unter einer depressiven Verstimmung, und Menschen mit einer depressiven Störung haben ein doppelt bis dreifach erhöhtes Risiko, kardiovaskulär zu erkranken. Dabei spielt die Intensität der depressiven Symptomatik eine Rolle, denn je ausgeprägter diese ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine kardiovaskuläre Erkrankung. Von Bedeutung ist auch, dass es unter einer Depression vermehrt zu körperlicher Inaktivität und Rauchen kommt, was wiederum Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit sind.

Bleibt eine Depression nach einem Herzinfarkt unbehandelt, erhöht sich die Mortalität sogar um das Vierfache. In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie wichtig eine adäquate Behandlung der Depression ist. Als gut wirksame und verträgliche Medikamente stehen dafür SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin), Trazodon (SARI) und die dual wirksamen Antidepressiva, Milnacipran, Venlafaxin und Duloxetin (SNRI) zur Verfügung.

Da Serotonin die Thrombozytenaggregation unterstützt, wird diese durch die Gabe der SSRI vermindert. Dies kann bei kardiovaskulären Erkrankungen ein Vorteil sein, und eine mögliche protektive Wirkung der SSRI gegen Myokardinfarkt wird diskutiert. Andererseits ist dadurch erhöhte Aufmerksamkeit bei rezidivierenden Blutungen (z.B. Nasenbluten), aber v.a. gastrointestinalen Blutungen sowie gleichzeitiger Gabe von gerinnungshemmenden Medikamenten (Acetylsalicylsäure oder oralen Antikoagulantien) geboten. Eine Kombination von SSRI oder SNRI mit nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) kann das Risiko für gastrointestinale Blutungen um das 15-Fache erhöhen. Aus diesem Grund ist eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung angeraten, und die Gabe von Säureblockern oder der Umstieg auf ein anderes Antidepressivum sollte hier erwogen werden.

Vorsicht ist auch bei gleichzeitiger Diuretikagabe (v.a. Hydrochlorothiazid >25mg) geboten, denn SSRI und SNRI zeichnen häufig verantwortlich für Hyponatriämien (SIADH), vor allem bei älteren Frauen. Daher sollten hier regelmäßige Elektrolytkontrollen durchgeführt werden.

Ein Großteil der Antidepressiva wird sehr stark hepatisch metabolisiert. Dabei spielen die Cytochrom-P-450-Isoenzyme eine wichtige Rolle. Für das Auftreten von klinisch relevanten

Wechselwirkungen ist entscheidend, ob ein Pharmakon nur als Substrat eines Cytochroms ab- bzw. umgebaut wird oder ob es dieses auch hemmt (Inhibitoren) oder induziert (Induktoren). So bewirkt zum Beispiel die gleichzeitige Verabreichung von Fluoxetin, einem sehr starken Inhibitor von CYP2D6, und des trizyklischen Antidepressivums Amitriptylin eine massive Steigerung des Plasmaspiegels des Trizyklikums. Mit einem verstärkten Auftreten von anticholinergen, sedierenden und kardiotoxischen Nebenwirkungen muss gerechnet werden. Auch Paroxetin hemmt sehr stark CYP2D6, und in Kombinationen mit Betablockern ist auf Bradykardien zu achten. Wenn auch viele Vertreter der neueren Antidepressiva nur Substrate sind, so ist doch bei der gleichzeitigen Verabreichung von Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin, Hypericin auf unzureichende Wirkkonzentrationen zu achten. (Weiterführende Literatur: Konsensus-Statement Depression – Medikamentöse Therapie; http://www.medizin-medien.at/mm/mm030/low_Kons_Depressionen1112.pdf, S. 14).

Die relative Nebenwirkungsstärke von häufig verwendeten Antidepressiva ist in Tabelle 2 aufgelistet. Generell ist die Besorgnis vor einem unverhältnismäßig hohen Risiko von Arzneimittelnebenwirkungen durch Antidepressiva bei Patienten mit kardialen Erkrankungen bei sachgemäßem Vorgehen unbegründet. Vor allem können die Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten durch diese Behandlungsmaßnahmen erheblich gesteigert und die kardiale Prognose durch adäquate Behandlung der Depression verbessert werden.

2.1. Auswirkung von Psychopharmaka auf das kardiovaskuläre System

Durch die Gabe von Psychopharmaka kann das kardiovaskuläre System unabhängig von Komorbiditäten beeinflusst werden, insbesondere durch eine Verlängerung der QTc-Zeit. Bei fast allen publizierten Fällen, bei denen es unter Therapie mit Psychopharmaka zu QTc-Intervallverlängerungen oder gar Torsades-de-Pointes-(TdPs-)Episoden gekommen war, lagen mehrere zusätzliche Risikofaktoren vor. Dazu zählen auch Hypokaliämien (Prävalenz 13–16%, bei über 65-jährigen Frauen 20%) und Hypomagnesiämien (Prävalenz 5–15%, bei geriatrischen Patienten 38%), die häufig miteinander assoziiert sind und per se ventrikuläre Arrhythmien verursachen können. Charakteristische Symptome der meist selbstlimitierenden TdPs sind Krampfanfall, Schwindel und Synkopen. TdPs können aber auch in Kammerflimmern übergehen und zum plötzlichen Herztod führen.

SSRI haben nur selten Einfluss auf die QTc-Zeit, allerdings können höhere Dosierungen bei disponierten Patienten oder eine Kombination mit atypischen Antipsychotika oder anderen die



**Prim. Dr.
Heidemarie
Abrahamian**
Interne Abt., SMZ
Baumgartner Höhe
OWS, Wien



**Mag.
Martina Anditsch**
Anstaltsapotheke,
Donauspital im
SMZ Ost, Wien



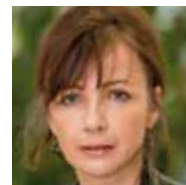
**Prim. Dr.
Christian Jagsch**
Abt. für Alters-
psychiatrie, LNK
Sigmund Freud,
Graz



**Prim. Dr.
Christa Rados**
Abt. für
Psychiatrie, LKH
Villach



**Priv.-Doz. Dr.
Michael Rainer**
Psychiatr. Abt., Do-
nauspital im SMZ
Ost, Karl-Landstei-
ner-Institut, Wien



**Prim. Dr.
Barbara Schreiber**
Haus der
Barmherzigkeit
Tokiostraße, Wien

Klinisch relevante Nebenwirkungen der neueren Antidepressiva

		Anti-cholinerg	Sedierung	Insomnie Agitation	Orthostase	Kardiale NW	GIT-Störung	Gewichtszunahme	Sexualstörung
TZA	Amitriptylin	4	4	0,5	4	3	0,5	4	2
	Notriptylin	1	2	0,5	1	3	0,5	2	2
SSRI	Citalopram	0	0	1–2	0	0,5–1	2	0	2–3
	Escitalopram	0	0	1–2	0	0,5	2	0	2–3
	Fluoxetin	0	0	1–2	0	1	2	0	2–3
	Paroxetin	1	0,5	1–2	0	1	2	0,5	2–3
	Sertralin	0	0	1–2	0	0,5–1	2–3	0	2–3
SNRI	Duloxetin	0,5*	0	1–2	0	0	2	0	0
	Milnacipran	0,5*	0	1–2	0,5	0	2	0	0
	Venlafaxin	0,5*	0	1–2	0	0,5–1	2	0	0
Andere	Bupropion	0	0	2–3	0	0,5	1	0	0
	Mirtazapin	0,5	3–4	0,5	0,5	0,5	0	4	0
	Trazodon	0	3–4	0	2	0,5	0	0	0

*pseudoanticholinerg: Miktionsbeschwerden, Mundtrockenheit etc.

0=nicht vorhanden, 4=hoch, NW=Nebenwirkungen

Nach Pies RW: "Antidepressants" 2005 Handbook of Ess. Psychopharmacology und Fachinfo und persönliche Erfahrungen: Daten erheben nicht Anspruch auf Vollständigkeit

QTc-Zeit beeinflussenden Medikamenten zu signifikanten QTc-Zeitverlängerungen führen.

Unter einer Behandlung mit Antipsychotika ist die Wahrscheinlichkeit einer QTc-Zeitverlängerung dosisabhängig und erhöht das Risiko für einen plötzlichen Herztod um das Zwei- bis Dreifache. Daher ist besondere Vorsicht bei der Kombination von Antidepressiva und Antipsychotika geboten, und EKG- und Kaliumkontrollen sind zu empfehlen. Unter Aripiprazol wurden

noch keine Veränderungen beschrieben. Medikamente, welche die QTc-Zeit verlängern können, sind in Tabelle 3 angeführt. Für die nicht unübliche Kombination von Acetylcholinesterasehemmern und Buprenorphin empfiehlt sich besondere Wachsamkeit, da es wie auch in der Kombination mit Digitalis, β -Blockern und Amiodaron zu Bradykardien kommen kann.

3. Diabetes mellitus

Bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) findet sich eine erhöhte Prävalenz von bestimmten psychischen Erkrankungen wie Depression, Angststörungen und auch Essstörungen. In einer Metaanalyse wird die Häufigkeit der Depression bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit 17,6 Prozent angegeben. Das entspricht einer deutlich höheren Prävalenzrate als bei Patienten ohne DM. Die Beziehung zwischen Depression und DM ist bidirektional und erfordert damit eine interdisziplinäre Kooperation zwischen den medizinischen Fachdisziplinen. Neben psychotherapeutischen Maßnahmen empfiehlt sich die Verordnung von Antidepressiva, wobei insbesondere deren Nebenwirkungsprofil zu berücksichtigen ist, damit es zu keiner Interaktion mit dem Diabetes kommt (siehe Tabelle 4 auf Seite 4). Diese Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und damit einhergehende Verschlechterung der Stoffwechselsituation mit Auswirkungen auf Lipide, Blutzucker und Blutdruck.

In erster Linie kann die Gabe von Trizyklika, aber auch Mirtazapin zu einer Gewichtszunahme führen. Im Gegensatz dazu verhalten sich SARI wie z.B. Trazodon, SNRI wie z.B. Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipran sowie die SSRI, bis auf Paroxetin, stoffwechselneutral. Mögliche Effekte auf die Sexualfunktion begrenzen allerdings den Einsatz der SSRI. Eine Studie mit dem SNRI Milnacipran zeigte gute Effekte sowohl auf die depressive Symptomatik, als auch sekundär auf Stoffwechselfparameter ohne Verschlechterung der Sexualfunktion. Auch für Bupropion und Duloxetin liegt eine gute Datenlage vor sowie für Trazodon, das eine erektile Dysfunktion im Rahmen einer De-

QTc-Zeitverlängerung*

Tabelle 3

- **Antiarrhythmika:** Amiodaron, Dronedaron, Sotalol etc.
- **Antibiotika:** Cotrimoxazol, Makrolide, Quinolone,
- **Antimykotika:** Amphotericin, Ketokonazol etc.
- **Antihistaminika:** Astemizol, Terfenadin etc.
- **Antipsychotika:** Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon etc.
- **Antidepressiva:** SSRI, Venlafaxin, Amitriptylin, Trazodon, etc.
- **Andere:** Amantadin, Budipin, Domperidon (<30mg/Tag), Li, Methadon, Metoclopramid, Triptane, Tizanidin
- **Lokalanästhetika**

*Die klinische Relevanz hängt von zusätzlichen Risikofaktoren ab (z.B. Elektrolyt- oder Herzrhythmusstörungen, hohes Fieber)

Haverkamp 2002; Roden 2004; Thürmann 2004; Newcomer 2005; www.torsades.org; Fachinformation 2013



Prim. Dr. Andreas Walter
Stabsstelle Psychiatrie, Geriatriezentrum am Wienerwald, Wien



MR Dr. Albert Wuschitz
Niedergelassener Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Wien

Antidepressiva und Stoffwechsel

Tabelle 4

Substanz	Gewicht	Glukosestoffwechsel
Bupropion	-	-
MAO-Hemmer	+++	+++
Mirtazapin	++	++
Serotonin-Antagonisten	-	-
SNRI	+/-	+/-
SSRI	+/-	+/-
Trazodon	-	n.a.
Trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin)	+++	+++

+ bis +++ Verschlechterung, - keine Auswirkungen,
+/- Datenlage inkonsistent, n.a. keine Angabe

pression verbessert bzw. sexuellen Funktionsstörungen, ausgelöst durch Antidepressiva, entgegenwirken kann.

Bei diabetischen Patienten treten auch Angststörungen häufiger als in der nicht diabetischen Population auf. Spezifische diabetesbezogene Ängste, wie übermäßige Angst vor Hypoglykämien und vor Spätschäden, müssen in der Anamnese berücksichtigt werden, da sie die metabolische Kontrolle ungünstig beeinflussen können. Der Einsatz von Psychopharmaka ist auch bei Angststörungen in manchen Fällen unumgänglich. Für die erhöhte Morbidität und Mortalität von Patienten, die Psychopharmaka einnehmen, werden die teils stark ausgeprägten metabolischen Nebenwirkungen verantwortlich gemacht. Zu den folgenschwersten metabolischen Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme, die Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage und die Entwicklung eines atherogenen Lipidprofils.

Die Mechanismen, durch welche Psychopharmaka Gewichtszunahme induzieren, sind noch weitgehend ungeklärt. Als Ursachen werden neben vermehrter Nahrungszufuhr Folgen des sedierenden Effektes mancher Psychopharmaka mit Tagesmüdigkeit und daraus resultierender verminderter körperlicher Bewegung sowie Effekte auf die Leptinkonzentration und andere komplexe Mechanismen diskutiert.

Für Patienten, die Psychopharmaka einnehmen, wird das Monitoring von Stoffwechselfparametern wie Gewicht, Serumlipiden und HbA1c empfohlen, um gegebenenfalls geeignete Maßnahmen zur Vermeidung eines Super-GAUs im Stoffwechsel treffen zu können. Ebenfalls sollten die Prolaktinspiegel (viele Psychopharmaka führen zu einer Erhöhung) zumindest einmal jährlich gemessen werden, auch wenn man derzeit keine Langzeitprognose für den Prolaktinspiegelanstieg abgeben kann.

4. Epilepsie

Depressive Symptome sind bei Epilepsieerkrankten deutlich häufiger als bei der Durchschnittsbevölkerung: Bei gut kontrollierten Epilepsien beträgt die Depressionsrate drei bis neun Prozent, bei therapieresistenter Epilepsie 20 bis 55 Prozent. Die Suizidrate ist gegenüber der Normalbevölkerung um das Zehnfache erhöht. Häufig leiden Epilepsieerkrankte auch unter Schlafstörungen, die sehr belastend sein können und einer Therapie bedürfen.

Im Zuge der antidepressiven Medikation ist zu beachten, dass Antidepressiva die Krampfschwelle erniedrigen können: Vor allem Trizyklika sowie das Tetrazyklikum Ludiomil und auch Venlafaxin senken die Krampfschwelle mehr als SSRI und Trazodon. Besonders ausgeprägt senkt Bupropion die Krampfschwelle und ist daher bei Epilepsieerkrankten kontraindiziert.

5. Morbus Parkinson

Zu den häufigsten nicht motorischen Störungen bei Morbus Parkinson gehören Depressionen, wobei jüngere Patienten etwa doppelt so häufig darunter leiden als ältere. Im Vordergrund des Beschwerdebildes stehen Symptome wie Anhedonie, Rückzug sowie Traurigkeit. Oft gehen die Depressionen mit Angstsymptomatik einher und können auch zu Gedächtnisstörungen führen. Die Diagnosestellung kann durch das gleichzeitige Bestehen der Parkinson-Symptome und der depressiven Symptomatik schwierig sein. Da die Depression neben der motorischen Störung zu den wichtigsten beeinträchtigenden Faktoren von Parkinson-Patienten gehört, ist ihre Erkennung und Behandlung für eine erfolgreiche Gesamtbehandlung wesentlich.

Für die Wahl eines Antidepressivums bei der Parkinson-Depression gibt es keine größeren aussagekräftigen Studien. Im Vordergrund steht eine Optimierung der Parkinson-Therapie, da motorische Fluktuationen Depressionen begünstigen und stark angstaussendend sind. L-Dopa und Dopaminagonisten (z.B. Pramipexol) weisen eine günstige Studienlage auf. Die Auswahl eines geeigneten Antidepressivums hängt von mehreren Faktoren ab, wie die Schwere der Parkinson-Erkrankung, mögliche Interaktionen mit der bestehenden Parkinson-Therapie, dem Nebenwirkungsprofil, aber auch ob der Patient eher unter Schlafstörungen oder Müdigkeit und vermindertem Antrieb leidet.

Aufgrund der vorhandenen Symptomatik empfiehlt sich der Einsatz eines schlafanstoßenden, aktivierenden oder angstlösenden Antidepressivums. Stehen beim Patienten Schmerzen im Vordergrund, sollten Antidepressiva mit besonders guter schmerzlösender Eigenschaft zum Einsatz kommen. Bei der Gabe von SSRI in Kombination mit MAO-Hemmern sollte die Gefahr für serotonerge Nebenwirkungen besonders berücksichtigt werden.

6. Schmerz

Die Hälfte aller Patienten mit Schmerzsyndrom leidet unter einer komorbiden depressiven Störung oder Angststörung. Zahlreiche Studien zeigen eine positive Wirkung von Antidepressiva bei chronischen Schmerzen, wobei Trizyklika und duale Antidepressiva besser wirksam sind als SSRI.

6.1. Neuropathischer Schmerz

Etwa ein Fünftel aller Patienten, die operiert wurden, leiden unter lang anhaltenden Nervenschmerzen. Zu den neuropathischen Schmerzen zählt auch der Phantomschmerz (60 Prozent aller Menschen, denen Gliedmaßen amputiert wurden, sind davon betroffen) und Schmerzen aufgrund von Virusinfektionen (z.B. Gürtelrose), Nervendegeneration (z.B. Vitaminmangel bei Alkoholismus, Diabetes mellitus) und der Ein-

nahme nervenschädigender Substanzen (z.B. bestimmte Medikamente).

Zentrale Schmerzen kommen schätzungsweise bei 30 Prozent aller Rückenmarksverletzungen, bei 23 Prozent der Patienten mit multipler Sklerose, bei 1,5 Prozent der Schlaganfallpatienten, bei 2,8 Prozent aller Epilepsiekranken und bei zehn Prozent der Patienten mit einem Parkinson-Syndrom vor. Die Entstehungsmechanismen der zentralen Schmerzen sind noch weitgehend unbekannt. Grundsätzlich gilt es in der Therapie des neuropathischen Schmerzes, zuerst die Ursachen und in weiterer Folge die Symptome zu behandeln.

Neben den Antiepileptika Gabapentin und Pregabalin sind die Antidepressiva Amitriptylin, Clomipramin und Duloxetin für die Therapie des neuropathischen Schmerzes geeignet. Auch Venlafaxin in ausreichender Dosierung weist eine gute schmerzstillende Wirkung auf. Darüber hinaus kommen im Falle einer zentralen Neuropathie auch Carbamazepin, Lamotrigin und Topiramat zum Einsatz. Auch für Bupropion liegen positive Studiendaten für die Therapie von chronischen Schmerzen vor.

6.2. Fibromyalgiesyndrom

Das Fibromyalgiesyndrom ist eine häufige chronische Schmerzerkrankung (ca. ein bis drei Prozent), die zumeist um das 35. Lebensjahr beginnt und Frauen fünf- bis zehnmal mehr betrifft als Männer. Auch wenn es leicht zu diagnostizieren wäre, ist es vielerorts wenig bekannt, was für die Patienten ein jahrelanges Martyrium bis zur Diagnosestellung bedeuten kann. Häufig leiden die Patienten zusätzlich unter Angststörungen, Schlafstörungen und Depressionen.

Bei der Behandlung des Fibromyalgiesyndroms können Antidepressiva die Beschwerden von etwa 30 bis 40 Prozent der Patienten lindern. Durch die Verbesserung des Schlafes werden die Patienten entspannter, was sich insgesamt positiv auf die Krankheit auswirkt. Am häufigsten wird das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin eingesetzt. Aber auch die dual wirksamen SNRI wie Duloxetin und Milnacipran sowie die Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin sind in der Behandlung des Fibromyalgiesyndroms in Anwendung. Eine rezente Studie von Calandre 2011 mit Trazodon und Pregabalin weist auf einen synergistischen Effekt hin. Bei chronischen Rückenschmerzen ist die Wirksamkeit der Antidepressiva geringer als bei Kopfschmerzen, Duloxetin zeigt jedoch Wirksamkeit.

6.3. Kopfschmerz

Generell gilt der Spannungskopfschmerz weltweit als die häufigste Form des Kopfschmerzes. Die epidemiologischen Daten zum episodischen Spannungskopfschmerz werden sehr unterschiedlich angegeben. Im Vergleich dazu sind die Angaben zur selteneren chronischen Form recht konstant. Die weltweite Prävalenz des chronischen Spannungskopfschmerzes liegt bei zwei bis drei Prozent.

Im Gegensatz zum episodischen Spannungskopfschmerz findet sich bei der chronischen Form eine häufige Komorbidität mit psychischen Erkrankungen. Insbesondere besteht eine erhöhte Inzidenz von depressiven Erkrankungen und Angststörungen. Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines chronischen Spannungskopfschmerzes wurden in einer dänischen Langzeitstudie die fehlende Eigenschaft, nach beruflicher Tätigkeit zu entspannen, eine schlechte Einschätzung des persönlichen Gesundheitszustands sowie Schlafstörungen identifiziert.

Zur Therapie des chronischen Spannungskopfschmerzes wird seit vielen Jahren die Gabe von trizyklischen Antidepressiva (TZA) empfohlen, wobei niedrigere Dosierungen als in der antidepressiven Therapie angegeben werden. Positive Daten existieren für verschiedene TZA. Untersucht wurden Amitriptylin, Doxepin, Clomipramin und Imipramin. Die beste Evidenzlage besteht für Amitriptylin in einer Dosierung von 10 bis 75mg zur Behandlung des chronischen Spannungskopfschmerzes. Der analgetische Wirkmechanismus trizyklischer Antidepressiva ist letztendlich noch nicht geklärt, scheint aber unabhängig von den antidepressiven Effekten vorzuliegen. Neuere Antidepressiva wie SSRI konnten in den Studien keine signifikant positive Wirkung in der Behandlung chronischer Kopfschmerzen nachweisen. Untersucht wurden Citalopram, Paroxetin und Fluoxetin, aber auch Mirtazapin war nicht effektiver als Placebo. Daher kann lediglich im Falle einer komorbiden Depression eine Therapie mit neueren Antidepressiva bei Kopfschmerzpatienten empfohlen werden.

6.3.1. Andere Formen von Kopfschmerz

In der Behandlung anderer Kopfschmerzformen wie Clusterkopfschmerz, Trigeminusneuralgie oder atypischer Gesichtsschmerzen spielen Antidepressiva keine Rolle. Auch in der Migränebehandlung sind Antidepressiva lediglich bei komorbider Depression angezeigt und zeigen keine Wirkung in der Akutbehandlung. In der Rezidivprophylaxe bei Migräne gibt es für Amitriptylin, Escitalopram und Venlafaxin neben Beta-blockern, Valproat, Topiramat und Flunarizin positive Studien.

6.3.2. Kopfschmerz als Nebenwirkung von Arzneimitteln

Kopfschmerzen gelten als häufige Arzneimittelnebenwirkung vor allem im Rahmen einer Dauermedikation. Sowohl migräneartige Attacken als auch anhaltender Dauerkopfschmerz werden dementsprechend auch bei der Behandlung mit Psychopharmaka nicht selten beobachtet. Vor allem sind hier SSRI und neuere Antidepressiva, aber auch einige neuere Antipsychotika wie Aripiprazol, Risperidon und Quetiapin zu nennen. In Anbetracht der hohen Prävalenz von Kopfschmerzen ist bei der Beurteilung dieser Symptomatik im Zusammenhang mit Medikamenten besondere Sorgfalt geboten.

In erster Linie ist dabei entsprechend den Empfehlungen der internationalen Kopfschmerzgesellschaft der nachvollziehbare zeitliche Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und der Schmerzsymptomatik entscheidend. Ein Zusammenhang zwischen dem Kopfschmerz und der Einnahme eines Medikaments ist nur dann gegeben, wenn dieser nach Einleiten der medikamentösen Therapie beginnt und nach dem Absetzen des Medikaments wieder verschwindet (IHS 2004).

7. Der verwirrte ältere Patient

Alle organischen Psychosyndrome mit dem Leitsymptom einer Bewusstseinsstrübung und kognitiven Beeinträchtigung bei akuten körperlichen Erkrankungen oder anderen medizinischen Einflussfaktoren (z.B. Medikamente oder Umgebungsfaktoren) werden unter dem Begriff „Delir – akute Verwirrtheit“ zusammengefasst. Der Zustand entwickelt sich in einer kurzen Zeitspanne und neigt zu Fluktuationen. Die Betroffenen wirken „durcheinander“ und sind unfähig, sich zu ori-

entieren. Dabei geht die gewohnte Klarheit und Kohärenz im Denken verloren, und meist besteht zusätzlich eine psychomotorische Unruhe.

Gerade bei vulnerablen Patienten können einige Psychopharmaka als Auslöser für ein Delir bzw. akute Verwirrtheit identifiziert werden. Eine hohe Vulnerabilität liegt im fortgeschrittenen Lebensalter, beim männlichen Geschlecht und beim Vorhandensein einer Demenz oder Depression sowie bei Substanzmissbrauch (Alkohol, Benzodiazepine), bei Störungen des Leber- und/oder Nierenstoffwechsels, bei Polypharmazie, Behinderungen und Immobilität vor. Auslösende Psychopharmaka sind einerseits zentral anticholinerg und andererseits zentral serotonerg wirkende (siehe Kasten 1).

Kasten 1	
Auslösende Psychopharmaka für ein Delir	
Zentral anticholinerg	Zentral serotonerg
<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressiva (Amitriptylin, Paroxetin) • Antipsychotika (Clozapin, Olanzapin) • Antikonvulsiva bzw. Stimmungsstabilisierer (Carbamazepin, Oxcarbazepin) • Benzodiazepine • Lithium 	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressiva (SSRI, SNRI, Trizyklika, MAO-Hemmer, Johanniskraut) • Antipsychotika, atypische • Antikonvulsiva bzw. Stimmungsstabilisierer (Carbamazepin, Valproinsäure)

Arzneistoffe und ihre Wirkung auf den Serotoninstoffwechsel sind in Tabelle 5 angeführt.

Tabelle 5	
Arzneistoffe mit serotonerger Wirkung	
Wirkung auf Serotonin	Arzneistoffe (Beispiele)
Abbauhemmung	Linezolid, Moclobemid, Rasagilin, Selegilin, Tranylcypromin,
direkte Agonisten	Buspiron, Ergotalkaloide, Fentanyl, LSD, Triptane
erhöhte Empfindlichkeit postsynaptischer Serotoninrezeptoren	Lithium
Hemmung der Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt	Dextromethorphan, Ecstasy, Fentanyl, Granisetron, Johanniskraut, Kokain, Methadon, Ondansetron, Pethidin, SSRI, SNRI, Tramadol, Trazodon, Trizyklika
5-HT ₂ -Blockade	Trazodon
verstärkte Bildung	Tryptophan
verstärkte Freisetzung	Amphetamine, Ecstasy, Kokain, Levodopa, Mirtazapin, Methadon, Valproinsäure

nach Strobach, D.: Klinisch relevante Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka. Med. Mo. Pharm. 35, 2012

Als erste Maßnahme in der Behandlung des Delirs gilt die Dosisreduktion bzw. das Absetzen des möglicherweise auslösenden Medikamentes. Dem Patienten muss symptomatisch ausreichend Flüssigkeit angeboten werden, und falls es erforderlich ist, wird mit Antipsychotika wie Haloperidol, Risperidon oder Quetiapin kurzfristig behandelt (siehe Kasten 2). Benzodiazepine sollen wenn überhaupt nur mit Vorsicht gegeben werden. Hier empfiehlt sich Lorazepam 0,5–1mg alle

vier Stunden zusätzlich zur antipsychotischen Therapie. Zur Schlafinduktion kann zusätzlich Trazodon 50–100mg oder Zolpidem 5–10mg versucht werden. Falls ein demenzielles Syndrom nach Abklingen des Delirs festgestellt wird, sollte unbedingt eine antidementive Therapie mit einem Acetylcholinesterasehemmer begonnen werden, um zukünftig präventiv das Auftreten deliranter Zustände zu verhindern.

8. Psychopharmakaeinsatz bei Verhaltensstörungen

Demenzpatienten mit nicht kognitiver Symptomatik sollten vor der Behandlung eine genaue diagnostische Abklärung jener Faktoren erhalten, die das problematische Verhalten bedingen. Ideal wäre für jeden Patienten ein individueller Gesamtbehandlungsplan, der dokumentiert und regelmäßig überprüft wird. Zuerst sollten nicht medikamentöse Behandlungsalternativen, wie z.B. psychologische Interventionen, Verhaltenstherapie, Umweltveränderungen, Beschäftigungstherapien etc., versucht werden, bevor medikamentöse Therapien eingesetzt werden. Einen Überblick über Psychopharmaka, die zur Behandlung von Verhaltensstörungen im Alter zum Einsatz kommen, gibt Tabelle 6.

8.1. Atypische Antipsychotika

Seit mehr als 15 Jahren werden für die Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz atypische Antipsychotika, vor allem Risperidon, eingesetzt. In den letzten Jahren häuften sich aber vermehrt Berichte von multizentrischen Studien, die das Risiko-Nutzen-Verhältnis der atypischen Antipsychotika neu beurteilten. 2003 warnte die FDA (US-Food and Drug Administration) vor zerebrovaskulären Nebenwirkungen durch Atypika und setzte ein Blackbox-Warning aller atypikaproduzierenden Firmen durch. 2004 schloss sich auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) den Warnhinweisen an und wies auf erhöhte Mortalitätsraten bei Demenzpatienten, die Olanzapin erhielten, hin. 2005 warnte die FDA vor der Verwendung von Aripiprazol bei Demenzpatienten, da zerebrovaskuläre Ereignisse mit Schlaganfällen auftreten könnten. Eine 2008 erfolgte Warnung der FDA vor konventionellen Antipsychotika der ersten Generation und atypischen Antipsychotika der zweiten Generation geht auf zwei Beobachtungsstudien zurück, die 2007 ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei älteren Patienten, die mit Antipsychotika behandelt wurden, dokumentierten. Die meisten Reviews und Metaanalysen kommen zu dem Schluss, dass die Vorteile von Atypika hauptsächlich in der Behandlung der schweren Agitation und in kurzfristigen medikamentösen Notfallmaßnahmen liegen und dass das allgemeine Risiko den Nutzen für die Behandlung von weniger schweren Verhaltensstörungen überwiegt.

In der CATIE-AD-Studie zeigten atypische Antipsychotika eine gewisse Verbesserung der neuropsychiatrischen Symptomatik, vor allem von Ärger, Aggression und paranoiden Ideen. Die Funktionalität oder die Lebensqualität wurde nicht verbessert. Von Metaanalysen wissen wir, dass das Risiko für Parkinsonis-

Kasten 2	
Antipsychotika	
Haloperidol 0,5–1mg	2x/Tag oder alle 4 Stunden oral
Quetiapin 25mg	2–3x/Tag oral
Risperidon 0,5–1mg	2x/Tag oral

Alternative Psychopharmaka bei Verhaltensstörungen im Alter

Substanz	Dosierung mg/Tag	Hinweis
Carbamazepin	100–600	Eingeschränkt durch viele unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen und Enzyminduktion
Citalopram	10–20	Evaluiert in mehreren randomisierten kontrollierten Studien
Donepezil	5–10	Kann Agitation, Stimmung, Apathie und psychotische Symptome verbessern
Gabapentin	200–2700	Bei renaler Insuffizienz reduzierte Dosis
Galantamin	8–24	Evaluiert in randomisierten kontrollierten Studien
Ginkgo biloba	160–240	Evaluiert in randomisierten kontrollierten Studien
Memantin	10–20	Möglicher antipsychotischer Effekt, verbessert Agitation
Rivastigmin	3–9,6	Effektiv vor allem bei Lewy-Body-Demenz
Sertralin	25–200	Keine Interaktionen, gute Toleranz
Trazodon	12,5–200	Verbessert depressionsbedingte Agitation
Valproinsäure	250–1500	Kann eine geringere therapeutische Breite haben: 750–1.000mg/Tag

mus, Sedierung, Ödeme, Pneumonien und Schlaganfälle (OR 2,5–3) sowie auch die Mortalität erhöht ist. Für die neueren Atypika zeigte Ballard 2005 auf, dass sich mit Atypika behandelte Alzheimer-Patienten in einem Beobachtungszeitraum von sechs bis zwölf Monaten im Durchschnitt um 0,7 MMSE-Punkte mehr verschlechterten, als eine Kontrollgruppe ohne Antipsychotika. Diese Verschlechterung erscheint mäßig, bedeutet aber eine ca. 30- bis 50-prozentige Zunahme der Verschlechterung, als durch den Krankheitsverlauf erwartet werden könnte. Daher sollten Atypika nur kurzzeitig bei Patienten mit schweren Verhaltensstörungen oder Selbst- und Fremdgefährdung eingesetzt werden.

8.2. Cholinesterasehemmer, Memantin, Ginkgo biloba

Mehrere in den letzten Jahren durchgeführte Reviews von Cholinesterasehemmern bei Alzheimer-Demenz bestätigen, dass die neuropsychiatrische Symptomatik deutlich reduziert werden konnte. Vor allem bestimmte Symptom-Cluster, wie Halluzinationen, Apathie, Ängstlichkeit und inadäquates motorisches Verhalten, können auf cholinerge Stimulation ansprechen. Auch Agitation, Wahnphänomene und die Stimmung können verbessert werden. In einer zwölfwöchigen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie mit Donepezil konnte allerdings keine signifikante Agitationsreduktion dokumentiert werden. Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass die Verbesserung von Agitation erst allmählich nach ca. drei bis sechs Monaten der Therapie erfolgt und dass Cholinesterasehemmer als Akuttherapeutika unwirksam sind. Patienten mit Lewy-Body-Demenz oder Parkinson-Demenz können durch die Behandlung mit Cholinesterasehemmern eine Verbesserung der Agitation und der psychotischen Symptomatik erwarten. Durch die Behandlung mit Cholinesterasehemmern konnte die Notwendigkeit von Antipsychotikaverordnungen reduziert werden. Eine frühzeitige Behandlung mit Cholinesterasehemmern würde den Einsatz von Antipsychotika nur mehr für schwere Agitation bzw. Psychosen erforderlich machen.

Mehrere Autoren berichten von klinisch signifikanten Verbesserungen der Agitation durch Memantin-Therapie. Andererseits gibt es auch Fallberichte, dass Memantin-Behandlung zu einer Verschlechterung von Halluzinationen und Agitation führen kann, vor allem wurde dies bei Patienten mit Lewy-

Body-Demenz gesehen. Eine Studie konnte eine Einsparung von Antipsychotika durch Memantin-Gabe nachweisen. Auch für Ginkgo biloba wird in drei klinischen Studien die Reduktion der neuropsychiatrischen Symptomatik belegt.

8.3. Antiepileptika

Die beste Evidenz ist für Carbamazepin gegeben, das in mehreren kleinen plazebokontrollierten Studien die Agitation im Vergleich zu Plazebo signifikant verbesserte. Die Wirksamkeit von Carbamazepin ist bei Neuroleptika-refraktärer Agitation und bei sexueller Enthemmung nachgewiesen. Wegen der negativen Begleiterscheinungen und der Interaktionen aufgrund des enzyminduzierenden Effektes zählt Carbamazepin nicht zu den Antiepileptika der ersten Wahl. Ein 2007 veröffentlichter Cochran-Review kam zum Schluss, dass Valproinsäure nur in höheren Dosen (1.000 bis 1.500mg pro Tag) effektiv sei, derart hohe Dosen aber nur schwer wegen des Nebenwirkungsspektrums vertragen werden. Niedere Dosen (unter 800mg pro Tag) sind jedoch nicht effektiv. Auch andere Antiepileptika wurden in der Behandlung der demenzbedingten Agitation in klinischen Studien bereits eingesetzt: Gabapentin, Topiramate und Oxcarbazepin. Letzteres dürfte aufgrund der geringeren Enzyminduktion besser vertragen werden als Carbamazepin.

8.4. Antidepressiva

Antidepressiva werden hauptsächlich zur Behandlung einer demenzbegleitenden Depression eingesetzt. Trotz der großen klinischen Bedeutung der demenzbedingten Depression ist die Evidenz der Antidepressiva nur gering. Die meisten Studien hatten einen niederen Depressionsschwellenwert und wurden nur über kurze Zeit durchgeführt. Es können keine Aussagen getroffen werden, ob eine antidepressive Behandlung einen Langzeiteffekt hat.

Die Behandlung mit Antidepressiva erfolgt zumeist bei mittelgradiger bis schwerer depressiver Symptomatik, wie z.B. Hoffnungslosigkeit, Suizidgedanken, deutlichem sozialem Rückzug, verminderter Flüssigkeitsaufnahme, reduziertem Appetit oder deutlich nachlassender Funktionalität. Mittel der ersten Wahl sind SSRI. Berücksichtigt man die Studienlage, so weist Sertralin bei demenzbedingter Depression die höchste Evidenz auf. Die Dauer der Therapie sollte zumindest sechs Monate nach De-

pressionsaufhellung betragen. Zu den neueren Antidepressiva wie SNRI oder noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NASSA) gibt es keine aussagekräftigen Studien. Antidepressiva können jedoch nicht nur demenzbedingte Depressionen, sondern auch Verhaltensstörungen verbessern. Für die Agitation ist oftmals eine schwere Depression, die als ängstlich-agitiert imponiert, ein ursächlicher oder zumindest beitragender Faktor. Agitationen dürften durch verringerte zentrale Serotoninspiegel oder Frontallappendysfunktionen bedingt sein. Deshalb sind SSRI die logisch beste Konsequenz für Depressionen und Agitation.

Obwohl viele SSRI und neuerdings auch SNRI für die Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz kontrolliert eingesetzt wurden, besteht nach wie vor die höchste Evidenzlage für SSRI – vor allem für Sertralin und Citalopram – sowie Trazodon (SARI). Trazodon wird im aktuellen Konsensus-State-ment „Demenz“ als Mittel der Wahl bei nächtlicher Agitation ausgewiesen.

8.5. Anxiolytika

Benzodiazepine sollten bei älteren Menschen generell wegen des Nebenwirkungs- und Abhängigkeitsrisikos nur reduziert eingesetzt werden. Für die kurzzeitige Behandlung der Agitation und Ängstlichkeit können diese sinnvoll sein. Oftmals ist die Agitation von Ängstlichkeit begleitet, obwohl diese nicht notwendigerweise miteinander verknüpft sein müssen. Auch für diese Indikation haben sich Benzodiazepine bei Demenzpatienten bewährt. In einer Studie konnte Alprazolam seine Wirksamkeit gegenüber niedrig dosiertem Haloperidol bei demenzbedingter Agitation nachweisen. Wenn Benzodiazepine eingesetzt werden müssen, dann sollten solche mit einer kurzen Halbwertszeit und linearer Pharmakokinetik, wie z.B. Lorazepam, Oxazepam oder Temazepam, der Vorzug gegeben werden.

8.6. Analgetika

Oftmals sind unbekannte Schmerzzustände die Ursache für die Agitation bei Demenzpatienten. Paracetamol in der Höhe von zweimal 1.000mg täglich hat sich als besonders nebenwirkungsarm bewährt, wobei auf intakte Leberfunktion zu achten ist. Opioide kommen bei therapieresistenten Schmerzzuständen zum Einsatz (Hydromorphon 1–2mg). Cyclooxygenase-II-Hemmer bzw. NSAR sollten aufgrund ihrer vielfältigen Nebenwirkungen nur so kurz wie notwendig bei

entzündungsbedingtem Schmerz eingesetzt werden. Chronischer und neuropathischer Schmerz hingegen wird vorzugsweise mit Gabapentin, Pregabalin bzw. SNRI, wie Duloxetin, Venlafaxin oder Milnacipran, behandelt.

8.7. Betablocker

Propranolol konnte bei Demenzpatienten in mehreren klinischen Fallberichten seine Wirksamkeit bei Agitation nachweisen. Auch Pindolol ist bei Agitation und Aggressivität wirksam. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen können Betarezeptorblocker situationsbedingte Ängste, antipsychotika-bedingte Unruhezustände (Akathisien) und Agitation in höherer Dosis positiv beeinflussen.

8.8. Cannabinoide

Cannabinoidrezeptoragonisten werden für Nausea, Anorexie, Schmerz- und Ängstlichkeit bei unterschiedlichen Indikationen erfolgreich eingesetzt. Auch für demenzbedingte Agitationszustände könnten Cannabinoide günstig sein. Dronabinol konnte in einer Studie bei inappetenten Demenzpatienten nicht nur Anorexie und Agitation, sondern auch die nächtliche Unruhe verbessern. Da Cannabinoide aber selbst zu Agitation führen können, sind besonders niedere Dosierungen bei Demenzpatienten erforderlich.

9. Zusammenfassung

Psychische Begleiterscheinungen bei körperlichen Erkrankungen, wie vor allem Depression und Angstzustände, werden leicht übersehen bzw. unterschätzt. Allerdings ist mittlerweile klar, dass sich diese auf den Krankheitsverlauf selbst negativ auswirken können. Daher sollte die Behandlung so rasch wie möglich beginnen, um die Depression oder Angst zu lindern, das subjektive Befinden des Patienten zu verbessern und die somatischen Erkrankung positiv beeinflussen zu können. Der Einsatz von Psychopharmaka bei gleichzeitigem Vorliegen einer somatischen Erkrankung erfordert umfassendes Wissen über Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der auf dem Markt befindlichen Medikamente. Bei der Auswahl des geeigneten Psychopharmakons spielen die möglichen Wechselwirkungen und die potenziellen Nebenwirkungen auf die begleitenden körperlichen Symptome eine wesentliche Rolle und sollten daher beachtet werden. ■



Österreichische Gesellschaft für
Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie

■ **Impressum** Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 0753211 Verlags- und Redaktionsadresse: Grünbergstraße 15/Stiege 1, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: 01/546 00 50 550, E-Mail: medizin@medizin-medien.at Geschäftsführung: Thomas Zembacher Beteiligung: Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28% Für den Inhalt verantwortlich: Prim. Dr. Heidemarie Abrahamian, Mag. Martina Anditsch, Prim. Dr. Christian Jagsch, Prim. Dr. Christa Rados, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer, Prim. Dr. Barbara Schreiber, Prim. Dr. Andreas Walter, MR Dr. Albert Wuschitz Projektverantwortung: Mag. Andrea Budin Lektorat: Heinz Javorsky Art Direction: Karl J. Kuba Layout und DTP: Sonja Veters Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz Auflage: 13.000. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

Mit freundlicher Unterstützung von Austroplant, CSC, Lundbeck und Novartis