

# Klinische Neurologie: gekreuzte Beine gegen «Klasseneffekte»

Heinrich P. Mattle, Christian W. Hess

Neurologische Klinik, Inselspital Bern

Die Forschungstätigkeit und das Wissen der Neurowissenschaften haben in den vergangenen Jahren derart zugenommen, dass die Klinische Neurologie heute für einen einzelnen kaum mehr überschaubar ist. Hierzu tragen auch die gewaltigen Summen bei, die von der Pharmaindustrie verdient und zu einem grossen Teil in die Entwicklung neuer Medikamente reinvestiert werden. Üblicherweise werden uns die Resultate dieser Forschungen auf Hochglanzprospekten oder in Form dreidimensionaler «Gadgets» präsentiert und dann zum Beispiel behauptet, dass Substanz A x Prozent besser wirke als Substanz B, dass damit y Fälle der Krankheit z vermeidbar seien und Kosten in Zillionenhöhe eingespart werden könnten. Einige Forschungen brechen jedoch aus diesem «Klasseneffekt» aus und gehen neue Wege. Im folgenden seien ein paar solche Beispiele genannt. Patienten mit neuralgischen Schmerzen leiden meist sehr stark. Gabapentin, Carbamazepin, topisches Lidocain, trizyklische Antidepressiva, Pregabalin, Oxycodon oder Morphin stehen als Therapeutika zur Verfügung, aber oft wird der Schmerz damit nur ungenügend kontrolliert, oder Nebenwirkungen verhindern ihre Anwendung in wirksamer Dosis. Kombinationen sind zwar wirksamer und vermindern Nebenwirkungen, bringen aber dennoch nicht allen Patienten die gewünschte Lebensqualität und einen erholsamen Schlaf zurück. Erkrankt ein Patient an akuter Gürtelrose, kommen altbewährte Schüttelmixturen zum Einsatz, und mit Valaciclovir lässt sich die Heilung der Effloreszenzen beschleunigen. Die Einführung von Valaciclovir und anderen Virostatika brachte jedoch die gefürchteten postherpetischen Neuralgien nicht zum Verschwinden, selbst wenn sie frühzeitig eingesetzt werden. Um so hoffnungsvoller klingt die Neuigkeit über einen Impfstoff, der Herpes zoster und die postherpetische Neuralgie bei älteren Erwachsenen wirksam verhindert. Gemäss einer Studie reduzierten die Zostervakzine das Auftreten der Gürtelrose um die Hälfte, und postherpetische Neuralgien waren verglichen mit der Kontrollgruppe um zwei Drittel seltener [1].

Aus dem Wirtschaftsteil der Tageszeitungen und an medizinischen Kongressen war die sensationelle Neuigkeit zu erfahren, dass Natalizumab die Schubhäufigkeit der Multiplen Sklerose doppelt so wirksam zu vermindern vermag wie die heutigen immunmodulatorischen Substanzen und ebenfalls in Kombination mit Interferon effizient eingesetzt werden kann, Grund genug, um das Mittel im Fast-Track-Verfahren bei der FDA möglichst

rasch auf den Markt zu bringen. Natalizumab ist ein humanisierter Antikörper, der den Übertritt der T-Lymphozyten aus der Blutbahn ins Gehirn hemmt und damit das Auftreten zerebraler Entzündungsherde eindämmt. Ernüchterung und die Zulassung ins Stolpern brachte die Meldung, dass unter Behandlung mit Natalizumab zwei Patienten mit Multipler Sklerose sowie ein Patient mit Morbus Crohn an progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) erkrankten [2]. PML wird durch das opportunistische JC-Virus verursacht, tritt bei kompromittiertem Immunsystem auf, etwa bei einem Lymphom oder bei AIDS und verläuft in der Regel tödlich. Offensichtlich schoss der Eingriff ins Immunsystem bei diesen drei Patienten unter Natalizumab übers Ziel hinaus, und Natalizumab lässt sich zumindest in Kombination mit anderen Immunsuppressiva nicht einsetzen. Alle drei Patienten hatten neben Natalizumab auch andere Immunsuppressiva erhalten. Während einer Monotherapie erkrankte bisher kein Patient, und serologische Untersuchungen zeigten keine Aktivierung des JC-Virus. Es bleibt somit zu hoffen, dass monotherapeutisch verwendetes Natalizumab keine Leukoencephalopathien verursacht und somit gegen Multiple Sklerose verfügbar werden wird.

Auch in der Charakterisierung von Krankheitsbildern ergeben sich kontinuierliche Fortschritte, was sich nicht zuletzt auch in einer gezielteren und besseren Behandlung niederschlagen dürfte. Als Beispiele seien die Neuomyelitis optica und die Kupfermangelmyelopathie erwähnt.

Die Neuomyelitis optica (NMO), auch Devic-Krankheit genannt, ist eine seltene, demyelinisierende Erkrankung, die vor allem die Sehnerven und das Rückenmark betrifft. Oft wird sie als ungewöhnlich schwerverlaufende Multiple Sklerose verkannt. Die klinische Präsentation, das MRI mit Befall der Sehnerven, normalen Gehirnfunktionen und longitudinalen extensiven Signalstörungen im Rückenmark sowie ferner eine polynukleäre Pleozytose und das Fehlen oligoklonaler Banden im Liquor machen die Krankheit jedoch unverkennbar [3]. Ein Serumantikörper, der sogenannte NMO-IgG, ist krankheitsspezifisch und gilt neuerdings als diagnostischer Marker. Im Gegensatz zu den zellulären Vorgängen bei der Multiplen Sklerose entsteht die Neuomyelitis optica über humorale Immunmechanismen. Krankheitsschübe sprechen daher im Gegensatz zur Multiplen Sklerose sehr gut auf Plasmapheresen an.

Jahre nach einer gastrointestinalen Bypass-Chirurgie kann es zu einer sideroblastischen Anämie und

einer Myeloneuropathie kommen, bei der vor allem die Hinterstränge befallen sind und klinisch ein polyneuropathisches Syndrom oder ein spastisch-ataktisches Bild ähnlich dem eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels im Vordergrund stehen [4]. Und dennoch sind die Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumspiegel in der Regel normal. Des Rätsels Lösung ist ein Kupfermangel, und das neue Krankheitsbild heisst Kupfermangelmyelopathie oder Polyneuropathie. Auch nach längerer Zinktherapie oder spontan kann wie bei der Menkes-Krankheit ein Kupfermangel mit neurologischer Manifestation auftreten. Bei ätiologisch ungeklärter Polyneuropathie oder Myelopathie sollte an die Möglichkeit eines Kupfermangels gedacht und Serumkupfer und Caeruloplasmin bestimmt werden.

Anlass zur Enttäuschung gaben die Resultate einer grossen Studie («STICH») zur Therapie von supratentoriellen Hirnblutungen. Rund 1033 Patienten wurden entweder einer frühen neurochirurgischen Hämatomevakuierung oder einer konservativen Behandlung zugewiesen. Die frühe chirurgische Behandlung ergab einen nichtsignifikanten absoluten Vorteil von 2,3% und einen relativen Nutzen von 10%, dank der Intervention eine günstigere Prognose zu erreichen. Mit 29% am ausgeprägtesten war dieser relative Vorteil bei nahe am Cortex gelegenen Hämatomen. Bei tiefer gelegenen Hämatomen erwies sich die chirurgische Intervention hingegen gar als möglicherweise schädlich [5]. Die «STICH»-Studie bestätigte somit die frustrierenden Resultate älterer Untersuchungen über Hirnblutungen. Die hämostatische Behandlung akuter Hirnblutungen lässt jedoch berechtigten Enthusiasmus aufkommen. Eine Phase-II-Studie mit rekombiniertem aktiviertem Faktor VII konnte das Anwachsen der Hämatome in den ersten Stunden eindämmen, und auch die Mortalität und die Morbidität verringerten sich [6]. Wir warten gespannt auf die Resultate der Phase-III-Studien.

Ein neues Werkzeug zur Embolektomie, der sogenannte MERCI-Retriever, wurde von der FDA zur endovaskulären Embolektomie und zur Wiedereröffnung der arteriellen Strombahn bei akuter zerebraler Ischämie von weniger als acht Stunden

Dauer zugelassen [7]. Interessant ist, dass die gleiche Behörde die r-pro-Urokinase als Hirn-schlagtherapeutikum nicht gutheiss, obwohl in der «PROACT II»-Studie mit r-pro-Urokinase mindestens gleich gute Resultate erzielt worden waren wie mit dem MERCI-Retriever. Offensichtlich wird bei der Zulassung von Medikamenten und technischen Innovationen nicht mit gleichen Ellen gemessen; und doch weisen die Entscheide in *eine* Richtung: Mittels mechanischer Rekanalisation kann vielen Patienten mit Hirninfarkten und Verschlüssen grosser Arterien geholfen werden, was eine therapeutische Alternative zur pharmakologischen Thrombolyse darstellt. Auch wir konnten mit einer mechanischen Rekanalisation, nämlich mittels Stenting und Thromboaspiration, bei 25 Patienten mit Mediainfarkten infolge eines Karotisverschlusses bessere Resultate erzielen als in einem historischen Kontrollkollektiv [8]. Dies weist auf die Bedeutung der Rekanalisierung verschlossener Hirngefässe beim akuten Hirninfarkt hin.

Dass die endovaskulären Interventionalisten den Patienten viel zu bieten haben, zeichnet sich immer deutlicher ab. Aus dem «International Subarachnoid Aneurysm Trial» (ISAT) resultierten im Zusammenhang mit Aneurysmen, die nach einer Subarachnoidalblutung sowohl chirurgisch als auch endovaskulär angehenbar waren, nach einer endovaskulären Behandlung ein geringeres Risiko für Epilepsie und ein markanter Überlebensvorteil, und dies, obwohl das Risiko einer späten Nachblutung nur geringfügig über demjenigen nach einer chirurgischen Therapie lag [9]. Bei endovaskulärer versus chirurgischer Behandlung der Karotisstenosen sind die Bücher noch offen bzw. die wichtigen Studien noch im Gang.

Zu guter Letzt eine Bemerkung zu einem simplen therapeutischen Trick: Stehen mit gekreuzten Beinen – «leg crossing» – ist ein wirksames Mittel gegen vasovagale Synkopen [10]. Die physiologische Grundlage besteht darin, dass diese einfache Massnahme einem Versacken des Blutdrucks via Erhöhung des kardialen Auswurfs entgegensteuert. Es gibt sie also auch noch, die kostenlosen und trotzdem wirksamen Therapien.

#### Literatur

- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271-84.
- Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353:375-81.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7:173-82.
- Kumar N, Elliott MA, Hoyer JD, Harper CM Jr, Ahlskog JE, Phyllyk RL. «Myelodysplasia», myeloneuropathy, and copper deficiency. *Mayo Clin Proc* 2005;80:943-6.
- Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH). A randomised trial. *Lancet* 2005;365:387-97.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85.
- Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. Results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-8.
- Nedeltchev K, Brekenfeld C, Remonda L, Ozdoba C, Do DD, Arnold M, et al. Internal Carotid Artery Stent Implantation in 25 Patients with Acute Stroke: Preliminary Results. *Radiology* 2005;237:1029-37.
- Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005;366:809-17.
- Krediet CT, de Bruin IG, Ganzeboom KS, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Leg crossing, muscle tensing, squatting, and the crash position are effective against vasovagal reactions solely through increases in cardiac output. *J Appl Physiol* 2005;99:1697-703.