

Neurologie 2010

Alain Kaelin-Lang, Michael Schüpbach

Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern



Vor genau zehn Jahren ging die *decade of the brain* erfolgreich zu Ende. Es war gelungen, die Öffentlichkeit in den USA und in Europa für die Hirnforschung und die neurologischen Erkrankungen zu sensibilisieren. Es wurden aber auch viele Hoffnungen in der Bevölkerung geweckt, die nicht erfüllt werden konnten. Ein Jahrzehnt später gibt es zwar immer noch keine Heilung für traumatische Rückenmarkläsionen oder neurodegenerative Erkrankungen, aber unzählige neue Erkenntnisse haben die klinische Neurologie geprägt und entscheidend verändert. Das Jahr 2010 war dabei die logische Fortsetzung der vorherigen Jahre: Die Neurologie entwickelt sich immer mehr von einem diagnostischen Fach zu einem interventionellen, therapeutischen Gebiet. Des Weiteren führt der rasante Wissenszuwachs in der Neurologie zu einer zunehmenden Subspezialisierung. Gerade die Indikationsstellung und die richtige Anwendung der neueren therapeutischen Möglichkeiten erfordern ein spezialisiertes Wissen, das über die klassische neurologische diagnostische Exzellenz hinausgeht. Dabei wird eine erfolgreiche multidisziplinäre Zusammenarbeit immer wichtiger, sei es zum Beispiel mit der Neuroradiologie in den *Stroke Units* oder mit der Neurochirurgie für die «Tiefe Hirnstimulation», um nur zwei Beispiele zu nennen (s. unten). In diesem kurzen Rückblick ist es unmöglich, auf alle Neuigkeiten des Jahres 2010 einzugehen, und wir möchten uns daher auf drei wichtige Gebiete beschränken: Neurovaskuläre Erkrankungen, Multiple Sklerose und Bewegungsstörungen.



Alain Kaelin-Lang



Michael Schüpbach

Neurovaskuläre Erkrankungen

Die wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren des Hirnschlages sind bekannt: arterielle Hypertonie, Rauchen, ungesunde Ernährung und ungenügende körperliche Aktivität. Eine interessante neue Erkenntnis im Jahre 2010 ist, dass die Variabilität des Blutdruckes auch eine Rolle spielt: In einer britischen Studie wurde gezeigt, dass die Variabilität der Blutdruckmessungen zwischen den Arztvisiten ein starker Prädiktor des Hirnschlagrisikos war, unabhängig vom Ausmass der Hypertonie [1]. Medikamente wie Kalziumantagonisten, die einen stabileren Blutdruck bewirken, waren auch mit einem verminderten Risiko eines Hirnschlages assoziiert [2]. Auch wenn der kausale Zusammenhang zwischen der Blutdruckvariabilität und dem Hirnschlagrisiko nicht bewiesen ist, deuten diese Daten für die Praxis darauf hin, dass stark schwankende Blutdruckwerte bei Hypertonikern stabilisiert werden sollten, unabhängig von der Schwere der Hypertonie.

Wenn der Hirnschlag aber leider geschehen ist, blieb das Motto *time is brain* natürlich auch 2010 gültig. Allerdings bestätigte eine Metaanalyse 2010, dass das Zeitfenster für eine intravenöse Thrombolyse grösser ist als früher gedacht [3]. Nicht nur innerhalb der ersten drei Stunden nach einem ischämischen Hirnschlag kann eine intravenöse Thrombolyse mit rt-PA eine Abnahme der Morbidität und Mortalität bewirken, sondern auch innerhalb der ersten 4,5 Stunden. Der Nutzen ist aber zeitabhängig und nimmt innerhalb dieser 4,5 Stunden kontinuierlich ab. Neben der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA und der intraarteriellen Lyse mit Urokinase wurden 2010 auch vermehrt mechanische Methoden angewendet. Insbesondere die Anwendung von Stents der neueren Generation während der Notfallangiographie erhöht die Chance einer erfolgreichen Rekanalisation. Dabei ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Neurologen und Neuroradiologen unabdingbar.

Multiple Sklerose

Seit Jahren werden Behandlungen mit Interferonen oder mit Glatirameracetat routinemässig als Schubprophylaxe bei der Multiplen Sklerose (MS) angewendet. Infusionen mit Natalizumab – einem monoklonalen Antikörper gegen ein Adhäsionsmolekül, das eine Rolle spielt bei der lokalen Entzündung – werden mittlerweile zunehmend bei schwereren Formen angewendet und bewirken eine vermehrte Reduktion der Schubrate. Allerdings ist der zunehmende Einsatz von Natalizumab wegen der stärkeren Immunsuppression nicht ohne Konsequenz für die Anzahl beobachteter Nebenwirkungen bei MS-Patienten: Zu Beginn des Jahres 2010 erfolgte eine Meldung der FDA in den USA, nachdem unter Natalizumab 31 Fälle von Progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) beobachtet wurden, einer seltenen, durch JC-Viren bedingten opportunistischen Infektion des ZNS [4]. Das Risiko dieser Komplikation nimmt mit der kumulativen Anzahl der Infusionen zu, was die Wichtigkeit der regelmässigen Kontrolle betont. Interessanterweise kann das Absetzen von Natalizumab bei Verdacht auf PML auch zu einer Verschlechterung der neurologischen Symptome führen: Das Wiedererlangen der Immunkompetenz kann zu einer akuten entzündlichen Reaktion führen, dem sog. *immune reconstitution inflammatory syndrome*, das seinerseits immunsuppressiv behandelt werden muss [4]. Trotz diesen neuen Informationen bleibt die PML eine seltene Komplikation, und das Nut-

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

zen-Risiko-Profil einer Behandlung mit Natalizumab ist bei vielen Patienten günstig.

Alle diese Behandlungen sind relativ aufwendig, da Injektionen oder Infusionen nötig sind. Deswegen besteht schon lange der Wunsch nach einer «MS-Tablette», d.h. einer peroralen Therapie, die die Schubrate reduziert. Zwei Substanzen, Fingolimod und Cladribin, sind seit wenigen Jahren in Diskussion. Während Fingolimod in den USA zugelassen wurde und möglicherweise 2011 in Europa auf den Markt kommt, hat vor kurzem Cladribin einen Rückschlag erlitten, da ein Expertengremium der Europäischen Behörden sich negativ zum Zulassungsantrag für Cladribin zur peroralen Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose geäußert hatte. Als Grund wurden mehrere Krebserkrankungen und eine Häufung von Lymphopenien genannt. Ebenso die Zulassung von Fingolimod in den USA erfolgte unter strengen Auflagen, da auch diese Substanz tief ins Immunsystem eingreift.

Bewegungsstörungen

Ebenso im Bereich der Bewegungsstörungen war 2010 die Fortsetzung der Entwicklung der vorangehenden Jahre. Auch wenn die Neuerungen nicht revolutionär sind, so wird doch die Etablierung der «Tiefen Hirnstimulation» als Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson zu einem Umdenken in der täglichen Praxis führen müssen [5]. Die Stimulation in Kombination mit der medikamentösen Therapie ist der rein medikamentösen Behandlung überlegen bei Patientinnen und Patienten mit störenden motorischen Komplikationen (Dyskinesien und Fluktuationen), wenn keine Kontraindikationen für die chirurgische Behandlung vorliegen. Mit drei grossen randomisierten kontrollierten prospektiven Studien besteht diesbezüglich eine Level-1-Evidenz, wenigstens für die subthalamische Stimulation [6]. Damit wäre eine relativ grosse Patientengruppe betroffen, und die hochspezialisierten Zentren sind gefordert und zur engen Zusammenarbeit aufgefordert, zumal die Tiefe Hirnstimulation eine aufwendige Therapie der Spitzenmedizin ist und unbefriedigende Resultate liefert, wenn nicht jeder Schritt der interdisziplinären Behandlung optimal verlaufen ist [7]. Bei der medikamentösen Behandlung des Morbus Parkinson bleibt die klinische Forschung den gesicherten Nachweis eines neuroprotektiven Effekts der zugelassenen Substanzen (wie z.B. Rasagilin) schuldig, auch wenn die Diskussion um die Methodik zur Erfassung einer krankheitsverzögernden Wirkung (*disease-modifying effect*) lebhaft weitergeführt wird [8]. Seit Juni 2010 steht bei den Dopaminagonisten nun neben dem transkutanen Rotigotin und dem Ropinirol auch Pramipexol in der Schweiz in einer Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung zur Verfügung. Dadurch kann die medikamentöse Therapie vereinfacht werden mit einer täglich einmaligen Einnahme des Dopaminagonisten.

Es ist erstaunlich, dass neuropathologische Untersuchungen bei der häufigsten Bewegungsstörung, dem

essentiellen Tremor, bis vor kurzem nur sehr selten durchgeführt wurden. Dies hat sich in den letzten Jahren geändert, und damit das Verständnis der Pathogenese: Aufgrund von neurodegenerativen Veränderungen, v.a. der Purkinje-Zellen, wurde ein «zerebellärer Typ» des essentiellen Tremors abgegrenzt von einer weniger häufigen Form mit Lewy-Körperchen v.a. im Locus coeruleus [9]. Der essentielle Tremor ist somit wahrscheinlich eine neurodegenerative Erkrankung mit verschiedenen Unterformen, deren Bezug zum Morbus Parkinson gegenwärtig intensiv erforscht wird. Auch in der Genetik des essentiellen Tremors gibt es Fortschritte mit der Identifikation von Polymorphismen im Gen *LINGO1* (*leucine-rich repeat and Ig domain containing 1*) und seinem Paralog *LINGO2*, die mit dem Risiko für essentiellen Tremor und dem Manifestationsalter assoziiert sind [10]. Es bleibt aber bemerkenswert, dass mit dem essentiellen Tremor und den Tic-Erkrankungen zwei in der Praxis sehr häufige familiäre Bewegungsstörungen eine grosse Herausforderung für die Genetik und die Neurologie bleiben.

Korrespondenz:

Alain Kaelin-Lang
Zentrum für Bewegungsstörungen
Neurologische Universitätsklinik
Inselspital
CH-3010 Bern
alain.kaelin@insel.ch

Literatur

- 1 Sever PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895–905.
- 2 Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9718):906–15.
- 3 Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695–703.
- 4 Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010(4):438–46. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2010(5):463. DeLuca, Andrea [corrected to De Luca, Andrea].
- 5 Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Late (complicated) Parkinson's disease. Chapter 15;237–67 in: *European Handbook of Neurological Management: Volume 1*, 2nd edition. Edited by N. E. Gilhus, M. P. Barnes and M. Brainin. 2011 Blackwell Publishing Ltd.
- 6 Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896–908.
- 7 Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, Foote KD. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1250–5.
- 8 Ahlskog JE, Uitti RJ. Rasagiline, Parkinson neuroprotection, and delayed-start trials: still no satisfaction? *Neurology*. 2010 Apr 6;74(14):1143–8.
- 9 Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):613–22.
- 10 Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol*. 2010 Aug;23(4):388–93.