

Neurologie: Jahresrückblick 2010

Teil 2

Claudio L. Bassetti^a, Pamela Agazzi^a, Fiammetta Bornatico-Valsangiacomo^a, Antonio Carota^b, Pasquale Calabrese^a, Carlo W. Cereda^a, Christina M. Caporale^a, Salvatore Galati^a, Claudio Gobbi^a, Mauro Manconi^a, Carsten Möller^a, Pierluigi Pedrazzi^a, Monika Raimondi^a, Claudio Staedler^a, Antonino Uncini^a, Chiara Zecca^a

^a Neurocentro (EOC) della Svizzera Italiana, Ospedale Civico, Lugano

^b Clinica Hildebrand, Centro di Riabilitazione, Brissago

Quintessenz

- Zur Behandlung von Epilepsien in bestimmten klinischen Situationen eignen sich Lamotrigin (alte Patienten, während der Schwangerschaft, depressive Patienten) und Ethosuximid (Absenzen bei Kindern) am besten.
- Atemstörungen während des Schlafs, Restless-Legs-Syndrom und Schlaflosigkeit sind mit Hypertonie und erhöhter kardiovaskulärer Morbidität assoziiert.
- Spezifische Liquor- sowie neuroradiologische Untersuchungen des Gehirns können bei der Frühdiagnose neurodegenerativer Demenzen hilfreich sein.
- Trizyklische Antidepressiva und Botulinumtoxin sind bei chronischer Migräne und Spannungskopfschmerz wirksam.
- Eine Stosstherapie mit Steroiden, Immunglobulinen und monoklonalen Antikörpern kann bei bestimmten entzündlichen neuromuskulären Erkrankungen sehr wirksam sein.

Epilepsie

Ätiologie/Pathophysiologie

Badawy et al. prüften die Erregbarkeit des Kortex mittels transkranieller magnetischer Stimulation bei 99 Patienten vor und nach Therapiebeginn mit Antiepileptika (AED) zur Vorhersage einer Resistenz [44]. Bei fehlender Normalisierung der Erregbarkeit des Kortex unter AED war die Wahrscheinlichkeit einer nicht ausreichenden Medikamentenwirkung erhöht.

Die Arzneimittelresistenz wurde auch bezüglich einer allfälligen Rolle entzündlicher Prozesse überprüft. Maroso et al. fanden, dass *High-mobility group box 1 (HMGB1)* – ein Chromatinbestandteil, der von geschädigten oder gestressten Zellen freigesetzt wird – in zwei Versuchen mit Mäusen via *Toll-like receptor 4 (TLR4)* Anfälle begünstigt. Eine Hemmung dieses Prozesses verminderte in Versuchen mit Nagern die Häufigkeit von Anfällen [45]. Da diese Moleküle in pathologischen Proben aus Lobektomiepräparaten des vorderen Temporallappens stark exprimiert sind, könnten sie Ziel zukünftiger Medikamente werden.

Behandlung

Immer noch sind 30–40% der Patienten mit Epilepsie resistent gegen die verfügbaren Medikamente. Eine von der *International League Against Epilepsy* unterstützte Ad-hoc-Task-Force hat neue Kriterien für die Definition einer Arzneimittelresistenz vorgeschlagen [46]. Zusätzlich zum weiterhin gültigen Grundkriterium («mit zwei AEDs

können die Anfälle nicht unter Kontrolle gehalten werden») sind zwei neue wichtige Punkte festgehalten worden: 1. Die AEDs müssen richtig ausgewählt, angewendet und lange genug eingenommen worden sein, damit eine Beurteilung der Wirkung möglich ist; 2. als gutes Behandlungsergebnis gilt Anfallsfreiheit für ein Jahr oder eine dreifache Verlängerung des früheren Intervalls zwischen den Anfällen.

Bezüglich Fragen in der Epilepsiebehandlung und Begleiterkrankungen hat die Arbeit von Andersen et al. das Suizidrisiko bei mit AEDs behandelten Patienten untersucht. In einer grossen Fall-Kontroll-Studie erhöhen nur AEDs, die häufig Stimmungsveränderungen hervorrufen (wie Levetiracetam, Vigabatrin, Tiagabin und Topiramate) signifikant das Suizidrisiko [47]. Das Risiko war dreifach erhöht, verglichen mit Patienten ohne AEDs oder unter AEDs, die ein niedriges Risiko für Depression aufweisen (wie Lamotrigin, Gabapentin, Pregabalin und Oxcarbazepin). Die geringe Fallzahl für einzelne Medikamente sowie das Fehlen validierter Instrumente zur Überprüfung der Epilepsiediagnose sind die beiden Hauptschwächen der Studie. Betreffend Epilepsie in der Schwangerschaft sind kürzlich Daten aus nationalen und internationalen Registern über teratogene Risiken von AEDs gesammelt worden. Man hat herausgefunden, dass Lamotrigin während der Schwangerschaft zunehmend häufiger verschrieben wird als Valproat. Anhand von Daten aus dem australischen *Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy* wurde das teratogene Risiko von Lamotrigin, Valproat und anderen AEDs untersucht [48]. Verglichen mit der allgemeinen Inzidenz von Missbildungen von 3,4% bei Frauen ohne AEDs liegt die Häufigkeit bei Lamotrigin, Carbamazepin resp. Valproat bei 4,9%, 5,3% und 15,2%. Allerdings lassen sich offenbar mit Valproat die Anfälle während der Schwangerschaft besser unter Kontrolle halten als mit Lamotrigin.

Eine weitere wichtige Frage betrifft die kognitive Entwicklung von Kindern epileptischer Mütter. Bromely et al. fanden, dass Valproat-exponierte Kinder im Vergleich zu Kontrollen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine frühkindliche Entwicklungsverzögerung aufweisen (Kinder unter 2 Jahren) [49]. Kinder mit Carbamazepin- oder Lamotriginexposition wichen dagegen in ihrer allgemeinen Entwicklung nicht ab.

Ein wesentliches Problem ist die Epilepsiebehandlung bei älteren Patienten, da die Krankheit um das 60. Altersjahr besonders häufig neu auftritt, häufiger als in allen anderen Altersklassen. Speziell zu beachten in die-

30–40% der Patienten mit Epilepsie sind resistent gegen die verfügbaren Medikamente

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

ser Altersgruppe sind Begleiterkrankungen, Arzneimittelinteraktionen sowie eine veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Gehirn. All das kann zu erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen führen. Arif et al. verglichen die Wirksamkeit von zehn AEDs bei älteren Patienten und fanden heraus, dass Lamotrigin am wirksamsten war, mit Levetiracetam an zweiter Stelle nahezu gleichauf [50]. Oxcarbazepin war konstant weniger wirksam als die meisten übrigen AEDs.

Schliesslich untersuchten Gauser et al. in einer wichtigen Studie zur Absence-Epilepsie bei Kindern die Wirksamkeit von Lamotrigin, Valproat und Ethosuximid bei 453 Patienten [51]. Gemessen an Verträglichkeit und Wirksamkeit ist Ethosuximid die beste Wahl.

Schwierig ist die Behandlung psychogener/funktioneller nichtepileptischer Anfälle in der Praxis. In einer kürzlich durchgeführten Studie fand man, dass Sertralin hier möglicherweise besser wirksam ist als Placebo [52].

Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus

Ätiologie/Pathophysiologie

Tierversuche lassen vermuten, dass Schlafentzug und -störungen die Amyloidablagerung und in der Folge die Alzheimer-Krankheit fördern und auch die Erholung nach einem Hirnschlag beeinträchtigen könnten [2, 53].

Narkolepsie

Narkolepsie mit Kataplexie ist die Schlafstörung «par excellence», die durch einen Verlust an hypocretinproduzierenden Neuronen im Hypothalamus hervorgerufen wird. Mehrere Befunde (erhöhte Häufigkeit von Streptokokkeninfektionen, *Tribbles-Homolog-2*-Antikörper in zeitlicher Nähe zum Krankheitsausbruch, Assoziation mit HLA-DQB1*0602 sowie Polymorphismus für T-Zell-Rezeptor kodierende Gene) sprechen für die Hypothese einer zugrunde liegenden Autoimmunkrankheit [54, 55].

Neue Studien konnten bei Patienten mit Narkolepsie Veränderungen in der Emotionsverarbeitung dokumentieren, was mit der Hypothese übereinstimmt, dass Hypocretine nicht nur den Schlaf-Wach-Rhythmus und die Nahrungsaufnahme, sondern auch andere Verhaltensweisen regulieren [56].

Schlafabhängige Atemstörungen (SDB)

Neue Studien betonen erneut den Zusammenhang zwischen SDB und Hirnschlag. Behandelt man bei Patienten mit Apoplexie die Schlafapnoe, verbessert dies nachweislich das langfristige Outcome und die Überlebenschancen [57, 58].

Auch eine Assoziation zwischen SDB und kognitiver Funktion ist bekannt, möglicherweise wegen des Schlafmangels und nächtlicher intermittierender Hypoxie. Nach CPAP-Beatmung beobachtet man eine signifikante Verbesserung von Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion und parallel dazu eine Volumenzunahme der grauen Substanz im Hippocampus und der frontalen Strukturen [59].

Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Nach Assoziationsstudien im Gesamtgenom, die Polymorphismen dreier Gene fanden, welche 70% des Risikos für RLS und periodische Beinbewegungen (PLM) erklären, konzentrierte man sich letztes Jahr auf die Folgen des RLS auf kardiovaskuläre, kognitive und psychiatrische Begleiterkrankungen.

RLS-Patienten leiden vermehrt auch an Koronarerkrankungen, Hirnschlag und unter Umständen an Hypertonie [60]. Die phasenweise wiederholte vegetative Aktivierung durch PLM könnte eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Menschen mit RLS spielen.

Patienten mit RLS haben auch eine schlechtere Aufmerksamkeitsleistung und stockenderen Sprachfluss verglichen mit Kontrollpersonen, und diese Leistungen korrelieren mit der Schwere des RLS, Schlafqualität, Depressionsscore und Gedächtnisleistung [61].

Neue epidemiologische Untersuchungen bestätigten den Zusammenhang zwischen RLS und Schwangerschaft. 10–20% der Schwangeren sind betroffen. RLS während der Schwangerschaft verschwindet in der Regel postpartal wieder. Eine Langzeit-Follow-up-Studie zeigte kürzlich, dass ein vorübergehendes RLS in der Schwangerschaft ein wesentlicher Risikofaktor für die spätere Entwicklung dieses Syndroms ist [62].

Schlaflosigkeit

Zunehmend deuten Daten auf einen Zusammenhang zwischen idiopathischer Insomnie und Schlafdauer und nicht nur Depression, sondern auch kardiovaskulärer Morbidität inklusive Hypertonie und Mortalität hin [63]. Der linke mediale präfrontale Kortex kann eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung des Schlafes spielen. Übereinstimmend mit dieser Hypothese waren bei 192 Patienten mit fokalen Hirnläsionen Schäden im linken dorsomedialen Präfrontalhirn mit Schlaflosigkeit assoziiert [64].

Demenzen

Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) / Alzheimerkrankheit (AD)

Ein Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abbau des A β -Amyloid zusammen mit erhöhten Spiegeln des mit Mikrotubuli assoziierten Tau-Proteins (t-tau) und hyperphosphorylierter Isoformen (p-tau) gelten als hauptsächliche pathogenetische Mechanismen bei AD. Die A β -Amyloid-Belastung des Gehirns, gemessen als A β 42-CSF, tau/A β -Quotient, p-tau/A β 42-Quotient oder Darstellung des Amyloids mittels MRI, ist nachweislich ein Marker für ein Fortschreiten vom Zustand normaler Kognition oder MCI zu AD [65].

Mehrere Studien bestätigen neuroradiologische «topographische» Marker der AD: im MRI dargestellte Atrophie im Hippocampus oder im medialen Temporallappen; verringerter Stoffwechsel oder Hypoperfusion im FDG-PET und SPECT im Cingulum und temporoparietal / im Precuneus [66–68].

Aufgrund der Verfügbarkeit zuverlässiger Marker wurde auch die klinische Definition der AD überarbeitet, um sowohl Prädemenz (Individuen mit normaler kognitiver Funktion und/oder MCI vom AD-Typ) als auch die Phasen

Neue Studien betonen den Zusammenhang zwischen schlafabhängigen Atemstörungen und Hirnschlag

der eigentlichen Demenz einzuschliessen [69]. Allerdings müssen klinische Validität und *positive predictive value* dieser Kriterien, wertvoll zur Rekrutierung der passenden Probanden für stadienspezifische klinische Studien, erst noch geklärt werden.

Cholinesterasehemmer sind Grundlage der AD-Therapie. Sie bringen einen (geringfügigen) Nutzen im gesamten Krankheitsspektrum. Neue Wirkstoffe, die auf andere Mechanismen einwirken (γ -Sekretase, γ -Sekretase, tau-Phosphorylierung, Aggregationshemmer und -modulatoren u.a.) werden derzeit geprüft [70]. Verbesserte A β -Amyloid-Impfstoffe der zweiten Generation werden in grossen, derzeit laufenden klinischen Studien in der EU und den USA getestet. Passive Immunisierung mit anti-A β -monoklonalen Antikörpern wurden in klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien mit vielversprechendem Erfolg geprüft [71].

2010 wurde viel Gewicht auf die Rolle des Lebensstils gelegt. Wirksame Prävention und Behandlung von Diabetes und Insulinresistenz, arterieller Hypertonie, Adipositas, Hypercholesterinämie und starkem Rauchen ist möglicherweise nicht nur gut fürs Herz, sondern auch fürs Gehirn, was für ein *Shared-risk-factor*-Konzept sprechen würde. Man konnte zeigen, dass sowohl körperliche wie geistige Aktivität helfen kann, eine Demenz hinauszuzögern oder ganz zu vermeiden.

Vaskuläre kognitive Defizite (VCI), vaskuläre Demenz (VD) und Mischformen von Demenz (MD)

Vaskuläre Läsionen verschlimmern die schädliche Wirkung des AD-Prozesses und beschleunigen das Fortschreiten der Demenz. Anhand spezifischer Abweichungen des Stoffwechsels in Thalamus, Nucleus caudatus und Frontallappen (eines Musters, das mit den für Funktionsausfälle bei VD charakteristischen neuropsychologischen Befunden vereinbar ist) sowie morphometrischer Daten des Hippocampus kann man jedoch durchaus «reine Formen» von VD von AD abgrenzen [72].

Azetylcholinmangel wirkt bei der Pathogenese der VD mit. Eine neue Studie bestätigte die günstige Wirkung von Donepezil auf kognitive (aber nicht generell auf alle) Funktionen bei Patienten mit VD, zeigte jedoch auch, dass dieser Gewinn auf dem Fehlen einer Hippocampusatrophie basiert [73].

Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) und Parkinsondemenz (PDD)

Eine PET-Studie bestätigte, dass Patienten mit DLB und PDD ein ähnliches Profil von dopamin- und cholinergen Mangelerscheinungen im Gehirn haben [74].

Störungen des Verhaltens im REM-Schlaf bei M. Parkinson (MP) gehen mit leichten kognitiven Defiziten einher [75]. Es wurde gezeigt, dass A β 42-Amyloid im Liquor eine kognitive Verschlechterung bei MP vorhersagen kann [76]. Memantin verbessert die Symptomatik bei DLB, aber nicht bei PDD [33].

Frontotemporale Demenz (FTD)

FTD umfasst eine sehr heterogene Gruppe von klinischen Syndromen mit unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen (Protein tau- und/oder Ubiquitinaggregate, und sogar fehlende neuronale Veränderungen) [77]. Bei FTD und amyotropher Lateralsklerose liegen die gleichen intrazellulären Aggregate (TDP-43 und FUS) vor, was einen Zu-

sammenhang zwischen den beiden bestätigt [78]. Heterogenität, diagnostische Schwierigkeiten und niedrige Prävalenz der FTD erschweren die Entwicklung medikamentöser Therapien. Eine randomisierte Studie mit Memantin ergab negative Resultate [79].

Kopfschmerz

Ätiologie/Pathophysiologie

In einer Assoziationsstudie im Gesamtgenom fand man eine Assoziation zwischen einem Locus auf dem Chromosom 8q22.1 und dem Risiko für Migräne [80]. Eine Linkage-Analyse in einer Familie mit Migräne mit Aura und umfangreichem Stammbaum hat eine Mutation im für einen zweipoligen Kaliumkanal (TRESK) kodierenden Gen identifiziert [81]. Man nimmt an, dass TRESK eine Rolle für die neuronale

Körperliche wie geistige Aktivität können helfen, eine Demenz hinauszuzögern

Erregbarkeit und Schmerzübertragung spielt. Ein neuer Locus der visuellen Aura bei Migräne wurde auf Chromosom 9q21-q22 lokalisiert, einer Region, die bereits mit temporookzipitaler Epilepsie mit verschiedenen visuellen Erscheinungen in Verbindung gebracht worden ist [82]. Diese Befunde stützen die Hypothese, dass verschiedene genetische Mechanismen zum gleichen Phänotyp Migräne führen und dass es sich bei der Migräne um eine Störung der Hirnerregbarkeit handelt. In einer neuen Studie konnte man bei Patienten mit retinaler Blindheit eine Exazerbation des Migräneschmerzes durch Licht zeigen [83]. Es wird postuliert, dass diese retino-thalamische (nicht trigeminale) Bahn eine Bedeutung bei Migränepatienten in den vor und während des Anfalls beobachteten multimodalen sensorischen Fehlregulationen (Licht, Geräusche, Geruch) aufweist.

Behandlung

Neue Daten bestätigen die gute Wirksamkeit von Telcagepant, einem CGRP-Antagonisten (Calcitonin-Gen-abhängigen Peptidrezeptor), transdermale Sumatriptan und oral inhaliertem Dihydroergotamin zur Behandlung akuter Migräneanfälle [84–86]. Vorläufige Daten aus der europäischen Studie mit dem oralen selektiven Serotonin-Rezeptor-Antagonisten Lasmiditan zeigen eine signifikante Korrelation zwischen individueller Dosis und Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden [87].

Botulinumtoxin A (Botox®) ist in Grossbritannien und den USA zur Prävention chronischer Migräne bei Erwachsenen (definiert als 15 oder mehr Tage mit Beschwerden pro Monat mit Anfällen von mehr als vier Stunden, wovon mindestens acht den Charakter eines Migräneanfalls haben) zugelassen worden. Es wird empfohlen, alle zwölf Wochen mehrere Injektionen an Kopf und Nacken zu verabreichen, um künftige Anfälle zu vermindern [88].

Eine systematische Review und Metaanalyse über die Behandlung von Migräne, Spannungskopfschmerz und Mischformen zeigte, dass trizyklische Antidepressiva häufiger die Kopfschmerzintensität um mindestens 50% senkten als Placebo oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, allerdings mehr Nebenwirkungen aufweisen [89].

Neuromuskuläre Erkrankungen

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Seit den Studien mit Riluzol vor 15 Jahren sind keine neuen Medikamente zur Verbesserung des Überlebens für Patienten mit ALS auf dem Markt eingeführt worden. Eine italienische Forschergruppe berichtete 2008 über eine neuroprotektive Wirkung von Lithiumkarbonat *in vitro* und bei der SOD1G93A-transgenen Maus sowie eine Verlangsamung der Krankheitsprogression bei einer kleinen Anzahl von ALS-Patienten. Dies weckte Hoffnungen bei Patienten und deren Angehörigen und führte zu Off-Label-Verschreibung und Selbstmedikation mit Lithium. Eine nordamerikanische kombinierte, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studie untersuchte Lithiumkarbonat bei Patienten mit ALS. [90]. Da in einer ersten Zwischenanalyse kein Unterschied im Krankheitsverlauf zwischen Lithium und Placebo festgestellt wurde, wurde die Studie abgebrochen, da sie nutzlos erschien. In den gleichen Zentren wurde auch eine einfach verblindete Multizenterstudie durchgeführt, womit Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit von Lithium bei ALS geprüft werden sollte. Therapeutische und subtherapeutische Blutspiegel wurden verglichen [91]. Auch diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil viele Patienten die Behandlung absetzten, relativ viele Nebenwirkungen auftraten und keine Unterschiede hinsichtlich der primären und sekundären Outcome-Kriterien zwischen den beiden Dosierungen beobachtet wurden.

Spinale Muskelatrophie (SMA)

SMA ist eine autosomal rezessive Erkrankung unterschiedlichen Schweregrades, von der letalen kindlichen Form bis zur leichteren Ausprägung. Befallen sind die Motoneuronen. Zwar kennt man das bei SMA involvierte *Survival Motoneuron Gene (SMN)* bereits seit 1995, trotzdem hat man erst im vergangenen Jahr Evidenz dafür gefunden, dass intrathekale oder systemisch intravenöse Applikation des SMN-Gens den Phänotyp bei Mäusen zu beheben vermag [92].

Chronische entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

CIDP ist zwar selten, kann jedoch bei Patienten zu starker Beeinträchtigung führen. Diagnostische Kriterien und Behandlung von CIDP wurden durch eine gemeinsame Task Force der *European Federation of Neurological Societies* und der *Peripheral Nerve Society* überprüft und aktualisiert [93]. Es wurde betont, dass die Sensitivität der elektordiagnostischen Kriterien durch Untersuchung der sensiblen Reizleitung verbessert werden und dass somatosensorisch evozierte Potentiale nützlich sein können, um eine abnorme proximale sensorische Reizleitung nachzuweisen, vor allem bei sensibler CIDP. Intravenöses Immunglobulin (IVIg), in den USA, nicht aber in Europa oder der Schweiz zugelassen, Kortikosteroide und Plasmapherese gelten als Therapie der ersten Wahl.

Eine randomisierte doppelblinde kontrollierte Studie zeigte, dass eine Stosstherapie mit hochdosiertem oralem Dexamethason (40 mg/d während vier Tagen/Monat) bezüglich Remissionsrate und Besserung der Erkrankung ebenso wirksam und besser verträglich ist als die Standardbehandlung mit Prednisolon 60 mg/d täglich während fünf Wochen mit anschliessendem Ausschleichen

[94]. Es wird empfohlen, bei Patienten, die gut auf die Therapie ansprechen, nach sechs Monaten Kortikosteroid- oder IVIg-Therapie einen Absetzversuch zu machen, um abzuwarten, ob die Therapie weiterhin nötig ist. So können die Risiken für Nebenwirkungen so gering wie möglich gehalten und Kosten für eine unnötige Therapie vermindert werden.

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Auf Basis der derzeitigen elektordiagnostischen Kriterien wird GBS in zwei Hauptgruppen eingeteilt: akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP) und akute motorische axonale Neuropathie (AMAN). AMAN kommt in China und Japan häufig vor und gilt als selten in westlichen Ländern. Zwei Studien zeigen, dass das axonale GBS pathophysiologisch nicht nur durch die axonale Degeneration charakterisiert wird, sondern möglicherweise auch durch eine Antikörper-vermittelte reversible Leitungsstörung am Axolemm am Ranvier-Schnürring, die sich in den frühen Krankheitsstadien von einem demyelinisierenden Leitungsblock nicht unterscheiden lässt [95]. Bei mangelnder Unterscheidungsfähigkeit zwischen reversibler Leitungsstörung und demyelinisierendem Leitungsblock können fälschlicherweise Patienten mit axonaler GBS als AIDP klassifiziert werden. Wiederholte elektrophysiologische Studien werden zur genauen Diagnose des GBS-Typs und Bestimmung des Pathomechanismus der beobachteten Muskelschwäche wegen der therapeutischen Konsequenzen empfohlen.

Myopathien

Nachdem das die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) verursachende Gen bereits 1994 entdeckt wurde, wurde der zugrunde liegende Mechanismus erst im vergangenen Jahr identifiziert (Expression des für erwangene Muskeln toxischen DUX4-Proteins) [96]. Ebenso konnte bei einem Patienten mit einer Dystrophin-Mutation und einer Gliedergürteldystrophie (LGMD) der Mechanismus in einem entsprechenden Mausmodell geklärt werden (beeinträchtigte Dystroglycan-Laminin-Bindung) [97].

In einer kleinen Fallserie von sechs Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie konnte man zeigen, dass ein Gensatz (mittels viraler Vektoren) möglich ist und mit T-Zell-Immunität einhergeht, was den Therapieerfolg positiv beeinflussen könnte [98]. Fallberichte und kleine Fallserien lassen vermuten, dass monoklonale Antikörper (Rituximab, Alemtuzumab) bei entzündlichen Myopathien (Einschlusskörpermyositis, Polymyositis, Dermatomyositis), Polyneuropathien und Myasthenia gravis wirksam sein könnten [99–101]. Zu erwähnen bleibt, dass Rituximab derzeit auch bei Autoimmunerkrankungen des ZNS inkl. Multipler Sklerose als *First-line*- und ergänzende Therapie geprüft wird [102].

Korrespondenz:

Prof. Claudio L. Bassetti
Neurocenter of Southern Switzerland
Ospedale Civico
Via Tesserete 46
CH-6903 Lugano
claudio.bassetti@eoc.ch

Literatur

Die Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

Neurologie: Jahresrückblick 2010 / Neurologie: revue de l'année 2010

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Lay CC, al. e. Mild sensory stimulation completely protects the adult rodent cortex from ischemic stroke. *PLoS One* 2010;5:11270.
2. Gao B, Cam E, Jaeger H, Zunzunegui C, Sarnthein J, Bassetti CL. Sleep disruption aggravates focal cerebral ischemia in the rat. *Sleep* 2010;33.
3. Schellinger, Bryan RN, Caplan LR, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;75:177-185.
4. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, et al. Mismatch-based thrombolysis: a meta-analysis of delayed thrombolysis. *Stroke* 2010;41:e25-33.
5. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, al. e. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-1703.
6. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke* 2010;41:2568-2574.
7. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, et al. Methodology of the interventional management of stroke. *Int J Stroke* 2008;3:30-37.
8. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2010;767-775.
9. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
10. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010;9:469-480.
11. Carotid Stenting Trialists C. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376:1062-1073.
12. Brott, T.G., Hobson RWn, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
13. Halliday A, Harrison M, E. H, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-1084.
14. Shinohara Y, Katayama U, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2010;9:959-968.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
16. Chollet F, Tardy J, Albuchoer JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischemic stroke (FLAME): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2011;in press.
17. Lindbergh R, Renga V, Schlaug G, et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010;in press.
18. Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science* 2010;329:1663-1667.
19. Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat Genet* 2010;42:781-785.
20. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010;75:494-499.
21. Tokuda T, Wureshi MM, Ardah MT, et al. Detection of elevated levels of alpha-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1766-1772.
22. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2010;8:1140-1149.
23. Bliwise DL, Trotti LM, Greer SA, Juncos JJ, Rye DB. Phasic muscle activity in sleep and clinical features of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2010;68:353-359.
24. Bassetti CL. Non-motor disturbances in Parkinson's disease. *Neurodegen Dis* 2010 (in press)
25. Galati S, Di Giovanni G. Neuroprotection in Parkinson's disease: a realistic goal? *CNS Neurosci* The 2010;16:327-329.
26. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 2010;74:995-1002.
27. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010;68:18-27.
28. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexol extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Dis* 2010 (in press).

29. Willimas A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PS SURG trial): a randomized, open-label trial. *Lancet Neurology* 2010;9:581-591.
30. Follett KA, Weaver FM, Reda DJ, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-2091.
31. Marks WJ, Bartus RT, Siffert J, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double blind, randomized, controlled trial. *Lancet Neurology* 2010;9:1164-1172.
32. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Neurology Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 2010;16:924-931.
33. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurology* 2010;9:969-977.
34. Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1263-1269.
35. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, et al. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantidine. *Ann Neurol* 2010;68:400-404.
36. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010;464:1351-1356.
37. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal fluid venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-399.
38. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal fluid insufficiency. *J Vasc Surg* 2009;50:1348-1358.
39. Sundström P, Wahlin A, Ambarki K, et al. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010;68:255-259.
40. Khan O, Filippi M, Freedman MS, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:286-290.
41. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo controlled trial of oral fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
42. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-415.
43. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:412-426.
44. Badawy RA, McDonnell RA, Berkovic SF, et al. Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann Neurol* 2010;64:64-73.
45. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al. Toll-like receptor 4 and high mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med* 2010;67:64-73.
46. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077.
47. Andersohn F, Schade R, Willich SN, et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75:335-340.
48. Vajda FJ, HGraham JE, Hitchcock AA, et al. Lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy register. *Seizure* 2010;19:558-561.
49. Bromley RL, Maer G, Love J, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010;51:2058-2065.
50. Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol* 2010;67:408-415.
51. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790-799.
52. LaFrance WC, Keitner GI, Papandonatos GD, et al. Pilot pharmacological randomized controlled trial for psychogenic non epileptic seizures. *Neurology* 2010;75:1166-1173.
53. Kang JE, Limm MM, Holtzman DM, et al. Amyloid-(beta) dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009;326:1005-1007.
54. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, et al. Elevated tribbles homolog-2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010;1-7.
55. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 2010;42:786-789.
56. Ponz A, Khatami R, Poryazova R, et al. Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol* 2010;67:190-200.
57. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L, et al. CPAP treatment reduces mortality in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;(in press).
58. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, et al. Early treatment of obstructive sleep apnea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *ERJ* 2010;in press.
59. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;in press.

60. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009;32:589-597.
61. Fulda S, Beitinger ME, Reppermund S, et al Short-term attention and verbal fluency is decreased in restless legs syndrome. *Mov Dis* 2010 (in press)
62. Cesnik E, Casetta I, Turri M, t ale. Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. *Neurology* 2010;12:47-55.
63. Chien KL, al. e. Habitual sleep duration and insomnia in the risk of cardiovascular events and all-cause death: Report from a community-based cohort. *Sleep* 2010;33:177-184.
64. Koenigs M, Holliday J, Solono J, Grafman J. Left dorsomedial frontal brain damage is associated with insomnia. *J Neurosci* 2010;30:16041-16043.
65. Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, t ale. Brain beta amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:336-348.
66. Schott JM, Bartlett JW, Fox NC, t ale. Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid A β 1-42. *Ann Neurol* 2010;68:825-834.
67. Villain N, Fouquet M, Baron JC, et al. Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3301-3314.
68. Goto H, Ishii K, Uemura T, et al. Differential diagnosis of dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease using combined MR imaging and brain perfusion single-photon emission tomography. *Am J Neuroradiol* 2010;31:720-725.
69. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:118-127.
70. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, t ale. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9:702-710.
71. Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, t ale. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010;9:363-372.
72. Pascual B, Prieto E, Arbizu J, et al. Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: differentiation from Alzheimer disease. . *Stroke* 2010;41:2889-2893.
73. Roman GC, Salloway S, Black SE, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. . *Stroke* 2010;41:1213-1221.
74. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 2010;74:885-892.
75. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39-47.
76. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid beta 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1055-1061.
77. Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;(in press).
78. Mckenzie JR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2010;9:995-1007.
79. Verceletto M, Bouteleau-Bretonnière C, Volteau C, et al. Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Negative Results. *J Alzheimer Dis* 2010 (in press).
80. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nature Genet* 2010;42:869-873.
81. Lafranière RG, Cader MZ, Poulin JF, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010;16:1157-1160.
82. Tikka-Kleemola P, Arto V, Vepsäläinen S, al. e. A visual migraine aura locus maps to 9q21-q22. . *Neurology* 2010;74:1171-1177.
83. Nosedà R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. . *Nat Neurosci* 2010;13:239-245.
84. Rapoport AM, Freitag F, Pearleman SH. Innovative delivery system for migraine: the clinical utility of transdermal patch for the acute treatment of migraine. *CNS drugs* 2010;24:929-940.
85. Baron EP, Tepper SJ. Revisiting the role of ergots in treatment of miagrine and headache. *50* 2010;8:1353-1361.
86. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009;73:1472-1474.
87. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, et al. Acute tretment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan –a randomized proof-of-concept trial. *Cephalgia* 2010;24:929-940.
88. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, t ale. PREEMT 2 Chonic Migraine Study Group. . *Cephalgia* 2010;30:804-814.
89. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.

90. Aggarwal SP, Zinman L, Simpson E, et al Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:481-488.
91. Chio A, Borghero G, Calvo A, et al. Lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis. Lack of efficacy in a dose-finding trial. *Neurology* 2010;75:619-625.
92. Passini MA, Bu J, Roskelley EM, et al. CNS targeted gene therapy improves survival and motor function in a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest* 2010;120:1253-1264.
93. Joint Task Force of the EFNS and the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1-9.
94. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:245-253.
95. Uncini A, Manzoli C, Notturmo F, et al. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1157-1163.
96. Lemmers RJ, van der Vliet PJ, Klooster R, et al. A unifying genetic model for facioscapular muscular dystrophy. *Science* 2010;329:1650-1653.
97. Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moriguchi T, et al. Brief report: a dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *New Engl J* 2011;364:939-946.
98. Mendell JR, Campbell K, Rodino-Klapac L, et al. Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2010;363:1429-1437.
99. Dalakas M. Rituximab. *Ann Neurol* 2009.
100. Dalakas M, Rakocevic C, Schmidt J, et al. Effect of alemtuzumab (CAMPATH I-H) in patients with inclusion body myositis. *Brain* 2009;132:1536-1544.
101. Zebardast N, Patwa HS, Nocella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2010;41:375-378.
102. Niasmith RT, Piccio L, Lyons JA, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: A 52-week phase II trial. *Neurology* 2010;74:1860-1867.