

Jubiläumsschlaglicht: Neurologie

Vom diagnostischen zum therapeutischen Fach

Prof. Dr. med. Urs Fischer^a, PD Dr. med. Andrea M. Humm^b

^a Neurologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Neurologie, Klinik für Innere Medizin, HFR Freiburg – Kantonsspital, Villars-sur-Glâne

Lange galt die Neurologie als kontemplatives Fach mit limitierten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. In den letzten Jahrzehnten verbesserten sich die diagnostischen Methoden und die pathophysiologischen Erkenntnisse, und vor allem gelangen in den letzten 20 Jahren bei vielen neurologischen Erkrankungen entscheidende therapeutische Fortschritte. Diese Entwicklungen haben die Neurologie revolutioniert.

Zukunftsweisende Fortschritte in Diagnostik und Therapie

Während vieler Jahrzehnte waren Neurologinnen und Neurologen damit beschäftigt, Funktionsausfälle des Nervensystems mit Hilfe von Reflexhammer, Augenspiegel, Wattestäbchen und Stimmgabel zu testen und zu beschreiben, diese Ausfälle einem Syndrom des zentralen und/oder peripheren Nervensystems zuzuordnen, mittels Zusatzdiagnostik die initiale Hypothese zu bestätigen und mögliche Ätiologien zu identifizieren. Die therapeutischen Optionen waren limitiert. Die meisten neurologischen Erkrankungen galten als unheilbar.

Bahnbrechende Fortschritte in der Diagnostik haben das pathophysiologische Verständnis von neurologischen Erkrankungen, insbesondere aber von neurovaskulären, neuroimmunologischen sowie neurodegenerativen Erkrankungen entscheidend verbessert. Dabei spielte die zerebrale Bildgebung eine zentrale Rolle: dank zunehmend verfeinerter multimodaler Bildgebung können das zentrale Nervensystem dynamisch dargestellt und Pathologien bereits in der Akutphase erkannt werden. Nicht ohne Grund gilt die Neuroradiologie inzwischen als das Fundament der modernen Neurologie. Andererseits haben die riesigen Fortschritte in Immunologie und Molekularbiologie dazu geführt, dass pathophysiologische Mechanismen besser oder erstmals verstanden wurden. Diese Erkenntnisse, die in enger interprofessioneller Zusammenarbeit mit nicht ärztlichen Neurowissenschaftlern erarbeitet wurden, haben zu beeindruckenden therapeutischen Fortschritten geführt (Tab. 1).

Entscheidende Errungenschaften in der Prävention und insbesondere auch in der Akuttherapie der zerebrovaskulären Erkrankungen haben das Schicksal der Hirnschlagpatienten relevant verbessert. Dabei waren neben der Grundlagenforschung, die zur Entwicklung von neuen Medikamenten führte, die klinische, patientenorientierte Forschung sowie die Entwicklung von Kathetern zur Behandlung von grossen Gefässverschlüssen entscheidend. Basierend auf der Evidenz von randomisierten klinischen Studien wurden in der ganzen Schweiz zwischenzeitlich 13 Stroke-Units und 10 Stroke-Centers errichtet, um vom Hirnschlag Betroffenen eine rasche und effiziente Akutbehandlung sowie eine anschliessende Überwachung auf einer dedizierten Einheit anbieten zu können. Die «Swiss Federation of Clinical Neuroscience» (SFCNS) erhielt das Mandat zur Zertifizierung der Stroke-Units und Stroke-Centers in der Schweiz, und im Jahre 2011 wurde die endovaskuläre Hirnschlagtherapie der hochspezialisierten Medizin zugeteilt. Mit einer «number needed to treat» von 2,6 zur Verhinderung einer Behinderung mit Pflegeabhängigkeit bleibt die endovaskuläre Hirnschlagtherapie eine der erfolgreichsten Behandlungen der modernen Medizingeschichte. Je rascher Betroffene nach Symptombeginn behandelt werden, desto besser ist in der Regel ihr Schicksal. Bei Erwachsenen mit unklarem Symptombeginn, bei Kindern oder auch bei schwer Erkrankten hilft die multimodale Bildgebung, die beste Behandlungsoption zu identifizieren. Aktuelle Forschungsprojekte untersuchen unter anderem den Einsatz der endovaskulären Hirnschlagtherapie bei Verschlüssen von kleinen Hirngefässen. Während bei der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls



Urs Fischer



Andrea M. Humm

der grosse Durchbruch bereits gelang, bleiben die therapeutischen Optionen bei Hirnblutungen jedoch weiterhin limitiert.

Eine weitere neurologische Revolution ist die Behandlung der neuroimmunologischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose oder der Neuromyelitis optica. Bereits in den 90er-Jahren konnte mit Interferonen oder Glatirameracetat die Schubfrequenz gesenkt und damit die Behinderungsprogression verlangsamt werden. Ab dem Jahre 2000 folgten zahlreiche Medikamente mit neuem und zum Teil stärkerem Wirkmechanismus. Erwähnt seien Natalizumab, Fingolimod, Dimethylfuma-

rat und Ocrelizumab. Die effizientere Immunsuppression führte allerdings auch zu stärkeren und zum Teil unerwarteten Nebenwirkungen, wie der durch das JC-Virus hervorgerufenen Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Anfänglich bei der Anwendung von Natalizumab beobachtet, trat die PML seltener auch bei anderen Immunsuppressiva auf. Es zeigte sich aber auch, dass bei sorgfältiger Überwachung und einer Risikostratifizierung derartige Komplikationen weitgehend vermeidbar sind. Weitere Medikamente, insbesondere selektive Tyrosinkinase-Inhibitoren sind in der Pipeline, und bei selektionierten Patientinnen und Patienten wer-

Tabelle 1: Auswahl wichtiger diagnostischer und/oder therapeutischer Errungenschaften.

Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Intravenöse Thrombolyse mit Standard- und erweitertem Zeitfenster
	Thrombektomie bei Hirnschlagpatientinnen und -patienten mit Verschluss eines grossen Gefässes
	Direkte orale Antikoagulanzen (DOAC) bei Vorhofflimmern mit geringerem Risiko für intrazerebrale Blutungen
	Duale Thrombozytenaggregationshemmung bei Transienter Ischämischer Attacke (TIA) und «Minor Stroke»
	Lipidsenkung zur Sekundärprävention nach einem Hirnschlag Stroke-Units, Stroke-Centers sowie Mobile Stroke-Units
Neuroimmunologische Erkrankungen	Stringente Diagnosekriterien McDonald/MAGNIMS für zeitige Diagnosestellung der MS
	Abgrenzung von «anti-NMO spectrum disorder» und Anti-MOG-Syndrom
	Diagnostik und Therapie von anti-NMDA und anderen antikörperassoziierten paraneoplastischen und autoimmunen Enzephalitiden
	Monoklonale Antikörper als sehr wirksame MS-Behandlungen mit eingrenzbaren Risiken: Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab
	Orale MS-Therapien: Fingolimod und neuere S1P-Modulatoren, Dimethyl- und Monomethylfumarat, Teriflunomid Brain-Gut-Axis, Mikrobiom
Epilepsie/ Schlafstörungen	Stringente Definitionen von epileptischem Anfall, Epilepsie und Status Epilepticus
	Zunehmende genetische Charakterisierung spezifischer Epilepsieformen, Channelopathien
	Epilepsiechirurgie Interaktionsarme neue Antiepileptika Levetiracetam und Lacosamid Evidenz aus randomisierten Studien zur Therapie von Insomnie, Restless Legs, Narkolepsie und Schlafapnoesyndrom
Kopfschmerzen	Aktualisierte Klassifikation mit neuen häufigen Entitäten (z.B. medikamenteninduzierte Kopfschmerzen)
	Monoklonale antagonistische CGRP-Rezeptor-Antikörper bei Migräne (z.B. Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab)
	TENS des Nervus trigeminus zur Akut- und Basistherapie der Migräne
Bewegungsstörungen	Frühe und relevante nicht motorische Aspekte bei Morbus Parkinson
	Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson im Frühstadium
	Duodopa- und Apomorphinpumpe
	Hochfrequenzultraschall bei Morbus Parkinson Dopaminagonisten bei Restless Legs
Neuromuskuläre/seltene Erkrankungen	Enzymersatztherapie bei Morbus Pompe (Myozyme) und Morbus Fabry
	Verschiedene Antisense-Oligonukleotide bei Duchenne-Muskeldystrophie
	Genersatztherapie bei spinaler Muskelatrophie (Nusinersen)
	Einführung von neuromuskulärem Ultraschall, Muskel-MRT und Small-Fiber-Neuropathieuntersuchungen in der klinischen Routine
	Immuntherapien (Immunglobuline, Plasmapherese etc.) bei Immunneuropathien Inotersen und Patisiran zur Behandlung der hereditären Amyloidose
Neuroonkologische Erkrankungen	Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie bei hochgradigen Hirntumoren (Temozolomid: Glioblastom und anaplastische Astrozytome; ICE: Medulloblastom)
	Wechselstrombehandlung mittels Optun-Helm bei Glioblastom
	Stereotaktische Strahlentherapie bei Hirnmetastasen
Neurointensivmedizinisches Management	Kontrollierte Normo- statt Hypothermie nach Trauma und Herz-Kreislauf-Stillstand
	Dexamethason bei bakterieller Meningoenzephalitis Management bei intrazerebralen Blutungen (Blutdruckkontrolle, Management der Antikoagulation etc.)
Demenz	Memantine bei fortgeschrittenem Morbus Alzheimer
	Anti-Amyloid-Therapien (z.B. Aducanumab) bei Morbus Alzheimer
	Biomarker bei Morbus Alzheimer

MS: Multiple Sklerose; NMO: Neuromyelitis optica; MOG: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein; NMDA: N-Methyl-D-Asparaginsäure; AK: Antikörper; S1P: Sphingosin-1-Phosphat; CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; TENS: Transkutane elektrische Nervenstimulation; MRT: Magnetresonanztomografie; MAGNIMS: Magnetic Resonance Imaging in MS.

den im Rahmen von Studien Stammzelltransplantationen durchgeführt. Grosse therapeutische Erwartungen liegen auch in der Erforschung der Beziehung von Mikrobiom und Immunregulation. Auch bei anderen immunvermittelten neurologischen Erkrankungen, insbesondere bei den Autoimmunenzenzephalitiden, hat die Detektion spezifischer Autoantikörper zu erfolgreichen gezielten Therapiemassnahmen geführt. Auch bei primär nicht immunologischen Erkrankungen wie der chronischen Migräne kommen mittlerweile monoklonale Antikörper zum Einsatz.

Bei Epilepsiekranken führte die verbesserte Diagnostik hinsichtlich der Lokalisation des Anfallsursprungs zu Fortschritten in der Epilepsiechirurgie und entscheidend zur Reduktion der Anfallsfrequenz symptomatischer Epilepsien. Die ausgefeilten Methoden der künstlichen Intelligenz erlauben zunehmend die Auswertung grosser Datensätze. Somit werden beispielsweise in Zukunft ambulante portable Elektroenzephalogramm-(EEG-)Geräte («Wearables») zur kontinuierlichen Ableitung der Hirnaktivität die Standard-EEGs im Spital-Setting ergänzen. Grosse Hoffnung liegt auch auf neuen Medikamenten, beispielsweise Cenobamat, das in Zulassungsstudien zu sehr eindrücklichen Resultaten bei der pharmakotherapieresistenten Epilepsie geführt hat.

Beim Morbus Parkinson haben symptomatische medikamentöse Therapien sowie der Einsatz der tiefen Hirnstimulation bereits in der Frühphase der Erkrankung zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen geführt. Wie bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems ist aber eine kausale Therapie weiterhin nicht möglich. Die Erkenntnis, dass die meisten – wenn nicht alle – neurodegenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems letztendlich auf genetischen und/oder Umweltfaktoren basierende «Proteinopathien» darstellen, lässt auf einen therapeutischen Durchbruch in naher Zukunft hoffen.

Aber auch bei seltenen Erkrankungen wie der spinalen Muskelatrophie sind signifikante Fortschritte zu verzeichnen: die Genersatztherapie ist möglicherweise nur der Beginn einer ganzen Palette von neuen molekularbiologischen Therapien für zahlreiche seltene genetisch bedingte Erkrankungen.

Stellenwert des neurologischen Fachgebietes heute

Kaum ein anderes Fach entwickelt sich momentan so rasch wie die Neurologie. Durch den Wandel von einem

kontemplativen in ein akutmedizinisches Fach hat auch die Attraktivität der Neurologie rasant zugenommen. Eine neue, agile und inspirierende Generation von Neurologinnen und Neurologen mit Erfahrung in der Akutmedizin ist zwischenzeitlich herangewachsen. Sie sind heutzutage als interdisziplinäre Partner auf Notfall-, Intensiv- und Überwachungsstationen omnipräsent und die Akutneurologie ist integraler Bestandteil des Ausbildungscurriculums. Dieser Kulturwandel lässt sich auch im schweizweiten Zusammenschluss von neurologischen, neurochirurgischen und neuroradiologischen Kliniken zu Neuro- und Kopfbereichen erkennen. Eine engere Vernetzung der verschiedenen Ausbildungscurricula wird aktuell diskutiert. Neurologinnen und Neurologen spielen aber nicht nur in den Akutspitälern eine entscheidende Rolle. Sie übernehmen in der Praxis bei chronisch neurologischen Erkrankungen des Nervensystems zunehmend eine hausärztliche Funktion. Auch in der Rehabilitation spielt die Neurologie eine tragende Rolle. Zahlreiche Behinderungen sind neurologisch bedingt und lassen sich durch gezielte rehabilitative Massnahmen verbessern.

Behandeln statt Benennen

Auch heute ist eine gründliche Anamnese sowie eine sorgfältige klinisch-neurologische Untersuchung entscheidend, um frühzeitig die korrekte Diagnose einer neurologischen Erkrankung zu stellen, die entsprechenden technischen Zusatzuntersuchungen gezielt einzuleiten und die klinischen Befunde mit denen der Zusatzdiagnostik zu korrelieren. Im Gegensatz zu früher kann aber vielen Betroffenen mit neurologischen Erkrankungen nicht nur die korrekte Diagnose eröffnet, sondern auch eine gezielte und effiziente Therapie angeboten werden.

Verdankung

Wir danken Prof. Heinrich P. Mattle für das kritische Lektorat.

Disclosure statement

UF erhält Forschungsstipendien der Unternehmen Medtronic und Stryker sowie des Schweizerischen Nationalfonds und der Schweizerischen Herzstiftung. Für seine Institution erhält er zudem Beratungskosten der Unternehmen Medtronic und CSL Behring sowie Honorare des Konzerns Siemens. Er ist Teilnehmer des Ausschusses für Datensicherheitsüberwachung bei den Prüfer-initiierten Studien IN EXTREMIS und TITAN. Weiter ist er Vizepräsident der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG). MH erhält regelmässig Honorare für Vorträge bei der «ENMG Academy» der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (SGKN) sowie einmalig in 2020 für einen Vortrag für die SNG. Zudem ist sie seit Juni 2021 Präsidentin der SGKN.

Korrespondenz
Prof. Dr. med. Urs Fischer
Neurologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
urs.fischer[at]usb.ch