
Abstracts

14. Forum

Aktuelle Neurologie und Neurogeriatrie

für Ärzte in Klinik und Praxis

ELISABETH KRANKENHAUS
RECKLINGHAUSEN



Wissenschaftliche Leitung:
Dr. Thomas Günnewig
Elisabeth-Krankenhaus
Recklinghausen
Abteilung Geriatrie/Neurologie

Samstag, 15. Februar 2014
9.00 – 16.00 Uhr

Kongresszentrum Ruhrfestspielhaus
Otto-Burrmeister-Allee 1
45657 Recklinghausen

Die Veranstaltung findet mit freundlicher Unterstützung der Pharmaindustrie statt. Die diesjährigen Sponsoren sind: Desitin Arzneimittel GmbH, Biogen Idec GmbH, Merz Pharmaceuticals GmbH und Temmler Pharma GmbH & Co. KG

Epilepsie im Alter

Dr. Günter Krämer, Arzt für Neurologie, Zürich

Parallel zur absoluten und noch stärker relativen Zunahme älterer Menschen in der Bevölkerung nimmt die Bedeutung der Neurogeriatrie innerhalb der Neurologie immer mehr zu. Entsprechend der mit zunehmendem Alter ansteigenden kumulativen Inzidenz und nicht nennenswert erhöhten Mortalität steigt die Prävalenz von epileptischen Anfällen und Epilepsien mit dem Alter ebenfalls an. Bei über 75-Jährigen liegt die Prävalenz aktiver Epilepsien bei 1-1,5%.

Die Anfallsform hängt in erster Linie von ihrer Ätiologie ab. Während z.B. bei metabolisch-toxischer Genese generalisierte tonisch-klonische Anfälle dominieren, herrschen bei umschriebenen Hirnschädigungen fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung vor. Insgesamt sind komplexe fokale Anfälle am häufigsten, gefolgt von generalisierten tonisch-klonischen und einfachen fokalen Anfällen. Komplexe fokale Anfälle können aus einfachen fokalen Anfällen entstehen und sich in sekundär generalisierte tonisch-klonische (Grand-mal-) Anfälle weiterentwickeln.

Ein konvulsiver tonisch-klonischer Status epilepticus (Grand-mal-Status) ist im höheren Lebensalter vergleichsweise häufig. Jeder dritte akute symptomatische Anfall im höheren Lebensalter tritt als Status epilepticus auf, wobei auch die Mortalitätsrate eine starke Altersabhängigkeit mit einer Sterblichkeit von über 50% bei den über 80jährigen zeigt. Die prognostisch äußerst ungünstige Sonderform eines myoklonische Status im Koma kommt am häufigsten nach hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung vor.

Speziell im höheren Lebensalter ist auch an die Möglichkeit eines nichtkonvulsiven Status epilepticus zu denken. Es handelt sich um heterogene Störungen, die meist mit weitgehend symmetrischen, bilateralen epileptiformen EEG-Veränderungen und einer Bewusstseinsstörung einhergehen. Oft imponiert klinisch ein Verwirrtheitszustand mit agitiert-aggressivem oder auch lethargisch-mutistischem Verhalten bis hin zum Stupor mit katatonen Symptomen.

Von den Altersepilepsien im engeren Sinne beruhen etwa 50% auf zerebralen Gefäßprozessen, gefolgt von Demenz- und anderen degenerativen Krankheiten (ca. 15%), Hirntumoren (ca. 5%) und Schädel-Hirn-Traumen (ca. 2%); bei etwa jedem 3. Patienten ist die Ätiologie kryptogen. Die wichtigsten Risikofaktoren für Epilepsien im höheren Lebensalter bestehen in Schädel-Hirn-Traumen und anderen Kopfverletzungen, Schlaganfällen, der Alzheimer-Krankheit und anderen Demenzen, Enzephalitiden, arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz sowie Alkoholabusus und Missbrauch von Medikamenten. Zerebrale Ischämien und Hirninfarkte stellen mit 75-80% die weitaus stärkste Gruppe von Schlaganfällen und damit auch die häufigste Ursache von vaskulär bedingten Epilepsien im höheren Lebensalter dar.

Die meisten Schlaganfall-assoziierten Anfälle treten in den ersten 3 Tagen bzw. in der ersten Woche danach als akute Gelegenheitsanfällen bzw. Frühanfälle auf. Die Inzidenz mehrerer Spätanfälle und damit einer Epilepsie schwankt in verschiedenen Studien zwischen 3 und 14%. Auch bei intrazerebralen Blutungen entsprechen viele Anfälle symptomatischen Gelegenheitsanfällen bzw. Frühanfällen.

Wie auch bei jüngeren Patient beruht die Diagnose von epileptischen Anfällen und Epilepsien im höheren Lebensalter im Wesentlichen auf der Anamnese mit dem Versuch einer Erfassung von Anfallsformen und Epilepsiesyndromen. Bei fokalen Anfällen wird die Diagnose oft erst mit erheblicher Verzögerung gestellt. Bei der EEG-Beurteilung ist neben altersabhängigen Veränderungen der Grundaktivität sowie Normvarianten zu beachten, dass interiktale

epileptiforme Aktivität im Vergleich zu jüngeren Patienten deutlich seltener nachweisbar ist. Eine zerebrale Bildgebung ist bei einem erstmaligen epileptischen Anfall im höheren Lebensalter stets indiziert, wobei der Computertomographie (CT) nur noch ein Stellenwert als Notfalluntersuchung oder bei Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomographie (MRT) zukommt, ansonsten ist wegen der höheren Sensitivität stets eine primäre MRT sinnvoll. Dabei ist allerdings zu beachten, dass viele ältere Menschen Veränderungen wie subkortikale vaskuläre Veränderungen oder auch eine sogenannte Leukoaraiosis zeigen kann, die nicht notwendigerweise epileptogen sind. Auch hyperintense T2-gewichtete Läsionen in der weißen Substanz sind bei über 60-Jährigen gleichermaßen häufig wie unspezifisch.

Bisher liegen für Altersepilepsien nur wenige kontrollierte bzw. Doppelblindstudien vor. Lamotrigin hat sich in englischen und US-amerikanischen Studien gegenüber nicht-retardiertem Carbamazepin in der Verträglichkeit als überlegen erwiesen, in der dreiarmligen US-amerikanischen Studien war auch Gabapentin besser als Carbamazepin. Eine skandinavische Studie verglich erstmals Lamotrigin mit Carbamazepin retard und konnte keinen signifikanten Unterschied finden (allerdings war die statistische Power wegen der relativ geringen Patientenzahl begrenzt). In einer kürzlich abgeschlossenen und in der Publikation befindlichen dreiarmligen Doppelblindstudie im deutschsprachigen Raum mit erstmaligem Vergleich von Levetiracetam mit Lamotrigin und Carbamazepin retard erweist sich Levetiracetam bei der Retentionsrate dem Carbamazepin retard als deutlich überlegen.

Während Barbiturate (Phenobarbital und Primidon) insbesondere wegen ihrer vergleichsweise häufigen kognitiven und sonstigen neurotoxischen Nebenwirkungen zunehmend weniger Verwendung finden, können von den älteren Antiepileptika prinzipiell neben Carbamazepin retard auch Valproinsäure nach wie vor eingesetzt werden. Allerdings werden beide Substanzen hepatisch metabolisiert und sind starke Enzyminduktoren (CBZ) bzw. -inhibitoren (VPA). Wegen der häufigen Komorbidität und Polytherapie im höheren Lebensalter sind daher neuere, interaktionsarme Wirkstoffe zu bevorzugen.

Von den neuen Antiepileptika haben bislang Gabapentin, Levetiracetam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramaten und Zonisamid eine Monotherapie Zulassung. Nur für die drei erstgenannten Wirkstoffe liegen positive Studienergebnisse vor. Oxcarbazepin ist wegen der im höheren Lebensalter gehäuften Inzidenz schwerer symptomatischer Hyponatriämien zurückhaltend zu bewerten, bei Topiramaten und Zonisamid ist u.a. an die Möglichkeit kognitiver Nebenwirkungen zu denken. Das zunehmend breite Spektrum von Antiepileptika erleichtert eine auf den individuellen Patienten bezogene Therapie. In der Regel sind niedrige Tagesdosen ausreichend; die Prognose ist meist günstig.

Rückenschmerz – was gibt es Neues?

Prof. Dr. Frank Birklein, Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Mainz

Kreuzschmerzen sind definiert als Schmerzen unterhalb des Rippenbogens und oberhalb der Gesäßfalten, mit oder ohne Ausstrahlung ins Bein. Diese Kreuzschmerzen können entweder muskulo-skelettal oder auf Schädigungen von Nerven und Nervenwurzeln, zurückzuführen sein. Manchmal ist es auch eine Kombination von beidem. Wesentlich seltener werden „Kreuzschmerzen“ durch Krankheiten innerer Organe (z.B. Nieren, kleines Becken) ausgelöst. Dem Verständnis eines biopsychosozialen Krankheitsmodells entsprechend, sind bei Kreuzschmerz neben somatischen auch psychische (z. B. Problemlösekompetenz, Selbstwirksamkeitserwartung) und soziale Faktoren (z. B. soziale Netze, Versorgungsstatus, Arbeitsplatz) bei der Diagnostik und Einteilung zu berücksichtigen (1).

Ganz besonders wichtig ist es bei allen Arten von Kreuzschmerzen alarmierende Symptome (sog. red flags) zu identifizieren. Solche red flags wären: Fieber, Paresen, Konus-Cauda Symptomatik, wenn der Schmerz sich plötzlich stark verschlimmert, eine Osteoporose, HIV oder Krebserkrankung bekannt ist, der Patient ≤ 20 oder alt ist, oder wenn entzündlich rheumatische Erkrankungen vorliegen. Hier ist immer eine rasche weiterführende gezielte Diagnostik (MRT, Röntgen, Knochenszintigraphie, Laborwerte, etc.) und ggf. die Überweisung zu anderen Fachdisziplinen, wie Gynäkologen, Urologen, Internisten etc. gefordert. (2) Das zunächst wichtigste Ziel ist es, die Kreuzschmerzen richtig einzuordnen. Um dies zu gewährleisten, ist folgende Systematik notwendig.

Die ursächliche Einteilung: spezifischer – nicht spezifischer Kreuzschmerz.

Ursächlich unterscheidet man Kreuzschmerzen mit erklärendem Befund von solchen ohne erklärenden Befund. Bei den nicht spezifischem Kreuzschmerzen lassen sich dementsprechend keine eindeutigen Hinweise auf eine Ursache erkennen. Dagegen hat spezifischer Kreuzschmerz eine feststellbare Ursache z. B. Bandscheibenvorfall, Infektion, Tumor, Osteoporose, Fraktur, Spondylolisthese usw., die durch klinisch neurologische, manuelle oder technische Untersuchungen identifiziert werden kann. Die Einteilung gelingt nur mit geeigneten Untersuchungen und einer fundierten Anamnese. Trotzdem bleibt hier immer eine gewisse Unschärfe. Die klinische Untersuchung umfasst Inspektion, manuelle Untersuchung und Beweglichkeitsprüfung (Lasegue). Danach muss eine ausführliche neurologische Untersuchung folgen wobei vor allem auf das stimmige Ausfallsmuster geachtet werden muss. Sind diese Untersuchungen unauffällig, so ist zunächst ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt und eine Bildgebung zunächst nicht indiziert. Diese sollte aber bei red flags rasch zum Einsatz kommen. (3)

Nicht spezifische Rückenschmerzen sind bewegungsabhängig, können auch in die Beine (sogar über die Knie hinaus, z.B bei myofaszialen Schmerzen) ausstrahlen, ohne dass eine radikuläre Ursache vorliegt. Hier sollte eine Ruhigstellung die absolute Ausnahme sein. Stattdessen stehen Mobilisierung und Aktivierung im Vordergrund. Additiv können kurzfristig Analgetika verabreicht werden.

Die häufigsten spezifischen Rückenschmerzen sind Bandscheibenvorfälle mit radikulären Symptomen (Ischialgie bzw. Lumboischialgie). Es finden sich Merkmale neuropathischer Schmerzen (Parästhesien, permanente Schmerzen, einschießende Schmerzen, und Sensibilitätsstörungen im Dermatom, motorische Ausfälle der Kennmuskeln und Reflexausfälle). Häufig besteht ein paravertebraler Hartspann, ein Klopf- oder Druckschmerz über der Wirbelsäule, ein Hustenschmerz und positive Nervendehnungszeichen (Lasegue, umgekehrter Lasegue). Die Symptome der anderen spezifischen Rückenschmerzen richten sich nach der Ursache. (1)

Die zeitliche Einteilung: akuter – chronischer Kreuzschmerz.

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs wird akuter, subakuter und chronischer Kreuzschmerz unterschieden. Unter akutem Kreuzschmerz werden Schmerzepisoden, die weniger als sechs Wochen anhalten, zusammengefasst. Schmerzepisoden, die länger als sechs Wochen bestehen, werden subakut genannt. Wenn die Symptome schon länger als 3 Monate bestehen, ist von chronischem Kreuzschmerz die Rede. Der Hauptgrund für diese Einteilung ist die Therapie. Dies bezieht sich vor allem auf die nicht spezifischen Kreuzschmerzen, denn bei spezifischen Kreuzschmerzen richtet sich die primäre Therapie nach deren Ursache, egal wie lange die Schmerzen bestehen. Erst danach kommen symptomatische Schmerztherapien zum Einsatz. (1)

Bei akuten Kreuzschmerzen ohne red flags sollte generell eine Ruhigstellung die Ausnahme sein. Stattdessen stehen Mobilisierung und Aktivierung im Vordergrund. Additiv können kurzfristig Analgetika verabreicht werden. Weiterführende Diagnostik und Therapie erfolgen erst, wenn die Beschwerden nicht in einem absehbaren Zeitraum vergehen. Wichtig in dieser Phase ist die Verhinderung der Chronifizierung. Bei chronischen Schmerzen (≥ 3 Monate) ist in der Regel die diagnostische Bandbreite bereits ausgeschöpft. Wenn nicht, so ist eine gezielte weiterführende Diagnostik gerechtfertigt. Wenn monomodale pharmakologische (z.B. schmerzdistanzierende Therapie wie Amitriptylin, vorübergehend Analgetika) und physiotherapeutische (Krankengymnastik) Maßnahmen nicht ausreichen, ist frühzeitig eine multimodale Therapie (ca. 100 Std. z. B. tagesklinische Therapie) unter Einschluss psychotherapeutischer Interventionen indiziert (4). Manchmal helfen aber auch alternativmedizinische Maßnahmen wie z.B. Akupunktur. Insbesondere muss man bei diesen Patienten aufpassen, dass durch nicht indizierte Wirbelsäuleneingriffe die Schmerzen nicht zusätzlich verfestigt werden. (5) Die Berücksichtigung dieser Systematik erlaubt eine abgestufte Diagnostik und Therapie, was bei der Volkskrankheit „Kreuzschmerz“ essentiell ist.

Weiterführende Literatur/Zitate:

1) NVL Kreuzschmerz:

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-007I_S3_Kreuzschmerz_2011-08_01.pdf

2) Sternberg et al. Therapie chronischer Schmerzen in der neurologischen Praxis, Der Nervenarzt, Volume 79, Number 10, 1164-1179

3) Pflingsten M, Chronischer Rückenschmerz – Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2009 Jan; 44(1): 40-5;

4) Wasan, A.D et al. The impact of placebo, psychopathology, and expectations on the response to acupuncture needling in patients with chronic low back pain. J. Pain 2010; 11: 555-5635)

Schiltenswolf, M. et al. Comparison of a biopsychosocial therapy (BT) with a conventional biomedical therapy (MT) of subacute low back pain in the first episode of sick leave: a randomized controlled trial. Eur.Spine J. 2006; 15: 1083-1092.

Neues zum Parkinson

Prof. Dr. Alexander Storch

Bereich für Neurodegenerative Erkrankungen, Klinik für Neurologie,

Technische Universität Dresden, und

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Dresden

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

E-Mail: Alexander.Storch@neuro.med.tu-dresden.de

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist eine chronische, langsam-progressive neurodegenerative Bewegungsstörung und ist durch einen kontinuierlichen und selektiven Verlust der dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra pars compacta mit nachfolgender Reduktion des Neurotransmitters Dopamin im Striatum gekennzeichnet. Die Diagnostik des IPS hat sich in den letzten Jahren erheblich gewandelt und es wurden neben prospektiv evaluierten klinischen Diagnosekriterien neue apparative Methoden entwickelt, die heute in aller Regel eine sichere Diagnose erlauben. In der Therapie des IPS konnten neben Hinweisen für eine möglich krankheitsmodifizierende Wirkung von Rasagilin insbesondere Entwicklungen in der symptomatischen Therapie der Spätphase und der nicht-motorischen Symptome des IPS beobachtet werden. Diese führen teilweise zu Änderungen auch in den täglichen Behandlungsstrategien und den Differentialindikationen der verschiedenen Therapeutika. Die wichtigsten Punkte sind um folgenden in Merkpunkten zusammengefasst:

1. Für die Behandlung der motorischen Symptome des fortgeschrittenen Morbus Parkinson mit Motorfluktuationen und Dyskinesien stehen heute eine Vielzahl von zugelassenen effektiven Pharmakotherapien als auch die Tiefe Hirnstimulation zur Verfügung. Eine differenzierte stadiengerechte Therapie ist deswegen heute individuell dem Patienten anzupassen.
2. In der oralen Pharmakotherapie sind neben den Dopaminagonisten die Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und auch die MOA-B-Hemmer von Bedeutung. Bei unzureichender Wirkung der Erstlinientherapie (Entacapon) sollte der Einsatz von Tolcapon als ein bei Beachtung der Leberwertkontrollen sicheres oral verfügbares Medikament erwogen werden.
3. Für OFF-Phasen und insbesondere paroxysmales OFF steht die subkutane Applikation von Apomorphin als hocheffektives Medikament zur Verfügung und sollte früh erwogen werden.
4. Mit der subkutanen Apomorphininfusion und der intrajejunalen Levodopainfusion stehen zwei effektive interventionelle Pumpentherapien für den fortgeschrittenen Morbus Parkinson zur Verfügung. Diese Therapien gehören heute in das Standardrepertoire für die Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson.
5. Die Tiefe Hirnstimulation ist ein sehr effektives Verfahren zur Behandlung aller motorischen Symptome des fortgeschrittenen Morbus Parkinson und sollte bei nicht-dementen jüngeren schwer betroffenen Patienten erwogen werden. Eine neue Studie legt nahe, dass auch der Einsatz dieser Therapie früher im Krankheitsverlauf (im frühen Fluktuationsstadium sinnvoll sein kann).
6. Die Differentialindikation der interventionellen Pumpentherapien und der Tiefen Hirnstimulation erfordert neben einem ausreichenden Fachwissen eine detaillierte Kenntnis über die Erkrankung und die Komorbiditäten des Patienten. Sie erfolgt individuell und richtet sich nach den motorischen Symptomen und ihrer Ausprägung sowie nach den vorhandenen Komorbiditäten und Wünschen des Patienten.

7. Die Datenlage zur Therapie nicht-motorischer Symptome des fortgeschrittenen Morbus Parkinson bleibt ungenügend und deswegen sind Evidenz-basierte Therapieempfehlungen für die meisten Symptome nicht möglich.
8. In der Depressionsbehandlung ist vor dem Einsatz spezifischer antidepressiver Therapie die dopaminerge Therapie zu optimieren und über den Einsatz von D3-Dopaminagonisten nachzudenken. Die Auswahl des Antidepressivums erfolgt individuell und meist initial mit einem SSRI als erste Substanz.
9. Für die Behandlung der Parkinson-Demenz steht als einzige zugelassene Therapie Rivastigmin zur Verfügung. Diese hat eine milde Wirkung auf die Kognition, aber auch günstige Wirkungen auf weitere neuropsychiatrische Symptome, wie die Psychose.

In der Präsentation sollen insbesondere die modernen Konzepte der Frühtherapie und der Behandlung der motorischen und nicht-motorischen Symptome der Spätphase des IPS dargestellt und kritisch auch im Zusammenhang mit den aktuellen Therapieleitlinien diskutiert werden.

Neues zur multiplen Sklerose

**Prof. Dr. Andrew Chan, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital,
Klinikum der Ruhr-Universität Bochum**

Etwa 19 Jahre nach Einführung der ersten modernen immunmodulatorischen Basistherapie in der Multiplen Sklerose in Deutschland stehen mittlerweile mehrere Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Applikationsformen zur Verfügung. Diese Weiterentwicklungen beruhen zum einen auf grundlagenwissenschaftlich-experimentellen Fortschritten, daneben aber auch aus der Weiterentwicklung von Substanzen, die aus anderen Indikationen bereits bekannt waren.

Experimentelle und epidemiologische Befunde weisen darauf hin, dass entsprechende Immuntherapien möglichst frühzeitig eingesetzt werden sollten. Dieses spiegelt sich klinisch in dem Konzept der Frühtherapie nach Diagnosestellung als auch der raschen Intensivierung der Therapie beispielsweise bei Therapieversagen wider.

Insbesondere bezüglich der Intervalltherapie haben sich in den letzten Jahren wesentliche Neuerungen ergeben. Im Rahmen der jahrzehntelangen Erfahrung mit Medikamenten wie Interferon-beta und Glatiramerazetat lässt sich für diese Substanzen neben der Wirksamkeit auch das insgesamt sehr gute Langzeitnebenwirkungsprofil belegen. Dieses unterstützt die möglichst frühe Therapie der MS mit diesen Medikamenten. Allerdings stellen neben substanzspezifischen Nebenwirkungen die Injektionen bei einigen Patienten ein wesentliches Problem dar. Dieses spiegelt sich auch in inkompletter Adhärenz bis hin zu Therapieabbrüchen wider, wobei bereits eine nur inkomplette Adhärenz mit einem schlechteren klinischen Verlauf assoziiert ist. Neben technologischen Weiterentwicklungen z.B. mit elektronischen Injektionshilfen zielen weitere pharmakologische Ansätze auf eine Verringerung der Applikationsfrequenz ab. Daneben sind orale Substanzen als Erstlinienmedikamente für schubförmige MS-Verläufe mittlerweile auf dem Markt eingeführt (Teriflunomid) bzw. stehen kurz vor der Markteinführung (Dimethylfumarat). Unterschiedliche pharmakologische Profile, daneben aber auch ein unterschiedliches Nebenwirkungs-/Verträglichkeitsspektrum beinhalten einerseits die Notwendigkeit einer individualisierten Therapieauswahl, andererseits eröffnen sie auch therapeutische Freiheiten. Ein theoretischer Ansatz zur Wirkungssteigerung bekannter Medikamente stellt der Versuch einer Kombinationstherapie beispielsweise unterschiedlicher Erstlinienmedikamente dar. Hier ist aber bei gutem Sicherheitsprofil meist keine überlegene Wirksamkeit gezeigt worden (z.B. Interferon beta 1a intramuskulär in Kombination mit Glatiramerazetat).

Therapien der sogenannten „Eskalationsstufe“ (Natalizumab, Fingolimod) sind sehr effizient, müssen aber unter strengeren Nutzen/Risikoabwägungen eingesetzt werden, da das Nebenwirkungspotential größer ist. Gleiches gilt für das Anthracendionderivat Mitoxantron, welches v.a. bei rasch progredienten sekundär chronisch progredienten Fällen zum Einsatz kommt.

Derzeit sind insbesondere Biomarker mit dem Ziel einer möglichst „individualisierten“ Therapie im Blickpunkt des Interesses gerückt, die beispielsweise eine Stratifizierung des Nebenwirkungsrisikos zulassen können. Ein solcher Marker ist der Serostatus für anti-JC Virus Antikörper zur Risikostratifizierung für das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter einer Natalizumab Therapie. Eine individualisierte Nutzen-Risikoabwägung ist insbesondere auch für das im Herbst 2013 in Deutschland zugelassene Medikament Alemtuzumab von Nöten. Einer deutlichen Wirksamkeit bei hochaktiven schubförmigen Verläufen stehen potentielle Nebenwirkungen wie Autoantikörper-vermittelte Sekundärerkrankungen gegenüber. Diese Nebenwirkungen machen ein Monitoring mit regel-

mäßigen Laboruntersuchungen bis 4 Jahre nach Beendigung der Therapie von Nöten. Während aufgrund der erweiterten therapeutischen Möglichkeiten auf individuelle Besonderheiten wie Krankheitsverlauf, Begleiterkrankungen, Lebenssituation etc. reagiert werden kann, liegen weniger Daten bezüglich einer Sequenz des Einsatzes der unterschiedlichen Medikamente vor. So sind substanzspezifisch biologische „Auswaschzeiten“ zu beachten, beispielsweise kommt es zu einer lange anhaltenden Depletion von bestimmten Lymphozytenpopulationen unter dem monoklonalen Antikörper Alemtuzumab. Daneben aber kann eine Therapie auch einen Einfluss auf potentielle Folgetherapien haben: so steigert eine immunsuppressive Vormedikation das Risiko, an einer PML unter Natalizumab zu erkranken.

Im Gegensatz zu den großen Fortschritten der Immuntherapie der MS befinden sich sogenannte neuroprotektive Therapieansätze weitestgehend im Grundlagenstadium. Auch bezüglich chronisch progredienter Verlaufsformen sind die Therapieoptionen weiterhin eingeschränkt. Aus diesem Grunde sind auch Weiterentwicklungen in der symptomatischen Therapie wie beispielsweise der Spastik bzw. der Mobilität von großer Bedeutung.

In den letzten Jahren sind weitere Umweltfaktoren wie virale Infektionen, Vitamin D, Kochsalzgehalt der Nahrung sowie das Rauchen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, daneben auch Hypothesen wie die „venöse Hypothese“ bei MS. Praktische Relevanz hat dabei nur die Empfehlung gerade für MS-Erkrankte erlangt, das Rauchen zu beenden. Gute Vitamin D-Interventionsstudien fehlen bis dato, die Diskussion um die „venöse Hypothese“ kann aufgrund der mehrfach bestätigten negativen Datenlage als beendet angesehen werden.

ZNS-Vaskulitis

**Prof. Dr. Peter Berlit, Direktor der Neurologischen Klinik
Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid, Alfried-Krupp-Straße 21, D-45131 Essen
peter.berlit@krupp-krankenhaus.de**

Leitsymptome der zerebralen Vaskulitis sind (multi-)fokale Symptome, eine Enzephalopathie und Kopfschmerzen. Neben zerebralen Ischämien sind intrakranielle Blutungen und epileptische Anfälle häufig.

Bei der systemischen Vaskulitis finden sich oftmals weitere Organmanifestationen (Niere, obere und untere Luftwege, Haut), der rheumatische Beschwerdekomples (Arthritis, Raynaud) und auch Polyneuropathien.

Bei der primären Angiitis des zentralen Nervensystems (PACNS) sind definitionsgemäß ausschließlich die Gefäße des Gehirns und/oder Rückenmarkes betroffen. Histologisches Charakteristikum der zerebralen Angiitis ist die Entzündung der Gefäßwand, wobei Zellinfiltrate, die fibrinoide Gefäßwandnekrose und die Ausbildung von Granulomen neben nekrotisierenden Veränderungen in variabler Kombination vorkommen.

Weder Ätiologie noch Pathogenese der zerebralen Angiitis sind bekannt. Während bei einer Reihe von Erkrankungen die Ablagerung von Immunkomplexen in die Gefäßwand pathogenetisch eine Rolle zu spielen scheint (kryoglobulinämische Vaskulitis, Behçet-Syndrom), sind bei anderen Vaskulitiden Antikörper gegen das Zytoplasma neutrophiler Leukozyten (ANCA: Granulomatose mit Polyangiitis Wegener, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis Churg-Strauss, mikroskopische Form der Polyarteriitis nodosa) pathogenetisch relevant (Berlit 2010). Auch bei den seltenen vaskulitischen zerebralen Beteiligungen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis oder des systemischen Lupus erythematodes scheinen Immunkomplexablagerungen eine Rolle zu spielen.

Wenn es sich um die ZNS-Beteiligung bei einer systemischen Vaskulitis handelt, zeigt der Patient typischerweise neben den neurologischen auch systemische Symptome. Dabei kann eine sogenannte B-Symptomatik mit Abgeschlagenheit, Inappetenz, subfebrilen Temperaturen, Gewichtsabnahme – ähnlich einem kryptogenen Neoplasma – dominieren; häufig sind jedoch Hinweise auf weitere Manifestationen der Vaskulitis wie das rote Auge, Hautveränderungen (Erythema nodosum, Photosensibilität, Raynaud-Symptomatik), pulmonale oder renale Symptome. Bei der Erstmanifestation der zerebralen Beteiligung einer systemischen Vaskulitis sind im Serum hochpathologische Befunde zu erwarten: typischerweise besteht eine deutliche Erhöhung der akute Phase-Proteine (beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit [BSG], erhöhtes C-reaktives Protein[CRP]). Eine hypochrome Anämie, Leuko- und Thrombozytose sowie Hinweise auf Komplementverbrauch sind charakteristisch. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung können Autoantikörper oder zirkulierende Immunkomplexe nachweisbar sein (Krämer und Berlit 2009).

Bei der primären Angiitis des ZNS kommen eine leichte Erhöhung des CRP oder der BSG vor, meist fehlen jedoch systemische klinische Zeichen oder Laborbefunde. Charakteristischerweise ist jedoch der Liquor entzündlich verändert (Schmidley 2000): hier zeigen sich eine lymphomonozytäre Pleozytose, eine Eiweißerhöhung und ggf. der vorübergehende Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese (positive oligoklonale Banden in der radialen Immunodiffusion oder IgG-Erhöhung im Reiber-Schema).

Der Verdacht auf eine zerebrale Angiitis macht die kraniale Schnittbildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erforderlich. Dabei sollten nicht nur T1- und T2-gewichtete

Sequenzen, sondern auch eine Diffusionswichtung, eine Flair-Wichtung und hämsensitive Sequenzen gefahren werden. Sinnvollerweise wird die Diagnostik durch eine time of flight (TOF)-Angiographie und eine kontrastmittelgestützte MR-Angiographie ergänzt.

Bei einer zerebralen Vaskulitis finden sich typischerweise unterschiedlich alte multilokuläre zerebrale Ischämien, häufig mit hämorrhagischer Imbibierung und je nach Alter der Läsionen Kontrastmittelenhancement. Die MR-Angiographie kann bereits Gefäßabbrüche oder Stenosierungen vor allem der intrakraniellen Gefäße dokumentieren. Kontrastmittelgestützte Aufnahmen (BOLD-Technik) können ggf. die Entzündung der Gefäßwand selbst zeigen.

Goldstandard für den Nachweis der zerebralen Vaskulitis in der Bildgebung bleibt aber bislang die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) mit Vergrößerungsaufnahmen. Es zeigen sich hier vor allem in den mittleren und kleineren Gefäßen multilokuläre Einschnürungen, Gefäßabbrüche und umschriebene Kollateralkreisläufe.

Stets ist bei Verdacht auf eine zerebrale Angiitis die Liquordiagnostik erforderlich. Typischerweise finden sich entzündliche Veränderungen mit einer leichtgradigen lymphomonozytären Pleozytose (meist unter 100 Zellen), einer leichtgradigen Proteinerhöhung und ggf. dem vorübergehenden Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinproduktion (positive oligoklonale Banden).

Während beim Behçet-Syndrom die mukokutanen und okulären Symptome im Vorfeld die Diagnosestellung erlauben und bei der Takayasu-Arteriitis das charakteristische Muster in der (MR-) Angiographie diagnostisch wegweisend ist, muss bei allen anderen zerebralen Angiitiden die Diagnose histologisch abgesichert werden. Der Entnahmeort für die Histologiegewinnung wird sich typischerweise an extrazerebralen Organmanifestationen orientieren (Niere, Lunge, Haut oder Nerv-Muskel), lediglich bei der primären Angiitis des zentralen Nervensystems ist die leptomeningeale und Parenchymbiopsie die einzige Möglichkeit der Diagnosesicherung (Berlit 2009; Salvarani et al 2007). Bei begründetem klinischem und neuroradiologischem Verdacht sowie einem entzündlichen Liquorsyndrom sollte die Biopsieentnahmestelle anhand des MR-tomographischen oder angiographischen Befundes in einem betroffenen Areal gewählt werden. Wenn dies nicht möglich ist, da es sich um eloquente Areale (beispielsweise Sprachzentrum) handelt, entnehmen wir die Biopsie frontal rechts (Kraemer und Berlit 2010). In einem entsprechend selektierten Krankengut liegt die Treffsicherheit der Biopsie bei 70–80%. Dies bedeutet, dass falsch negative Befunde durchaus vorkommen und in Einzelfällen sogar eine zweite Biopsie erforderlich werden kann (Berlit und Kraemer 2013). Entscheidend ist die histologische Absicherung der Diagnose deswegen, weil erregerbedingte Angiitiden absolut identisch in Bezug auf Klinik, Angiographie und Liquorbefund sein können (beispielsweise septische Embolien bei bakterieller Endokarditis) – in solchen Fällen wäre die „blinde immunsuppressive Therapie“ für den Patienten lebensgefährlich (Berlit 2009)!

Die Behandlung der zerebralen Angiitis erfolgt kombiniert mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva. Für die zerebrale Vaskulitis selbst gibt es keine kontrollierten Studien und damit auch keine evidenzbasierten Empfehlungen. In der Regel orientiert sich die Behandlung der zerebralen Angiitis an den Ergebnissen großer Multicenter-Studien für systemische Vaskulitiden.

Da es sich bei einer Beteiligung von Gehirn und Rückenmark um eine lebensgefährliche Manifestation handelt, erfolgt die Remissionsinduktion typischerweise mit Prednisolon und Cyclophosphamid. Alternativ kann der monoklonale Antikörper Rituximab eingesetzt werden. Wenn die Remission erreicht ist, kommen Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolatmofetil zur Erhaltungstherapie in Frage.

Literatur

Berlit P. Primary angiitis of the CNS – an enigma that needs world-wide efforts to be solved. *Europ J Neurol* 2009; 16: 10–11

Berlit P. Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2010; 3: 29–42

Berlit P. Isolated angiitis of the CNS and bacterial endocarditis: similarities and differences. *J Neurol* 2009; 256: 792–795

Berlit P, Kraemer M. Cerebral vasculitis in adults - What are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clinical and Experimental Immunology* 2013; doi: 10.1111/cei.12221

Goertz C, Wegner C, Brueck W, Berlit P. Primary angiitis of the CNS with pure spinal cord involvement: a case report. *J Neurol* [Epub ahead of print] 18 Jun 2010

Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease: similarities and differences. *J Neurol*. 2010; 257: 816–819

Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases. *Rheumatol Int*. 2009 Dec 19. [Epub ahead of print] PMID: 2002 4553

Nishino, H., Rubino, F.A., DeRemee, R.A., Swanson, J.W., Parisi, J.E. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993; 33: 4–9.

Salvarani, C., Brown, R.D. Jr, Calamia, K.T., Christianson, T.J.H., Huston, J., Meschia, J.F., et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442–451.

Sanna, G., Piga, M., Terryberry, J.W., Peltz, M.T., Giagheddu, S., Satta, L., et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 2000; 9: 573–583.

Schmidley, J.W. *Central nervous system angiitis*. Butterworth-Heinemann: Boston 2000

Fallstricke in der Demenzdiagnostik

Prof. Dr. Frank Jessen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn

Die Diagnostik und Differenzialdiagnostik von Demenzerkrankungen ist ein mehrstufiger Prozess. Er umfasst eine differenzierte Anamnese und Patientenuntersuchung sowie eine aussagekräftige neuropsychologische Testung, die Anwendung von Laboruntersuchungen inklusive Liquordiagnostik und bildgebender Verfahren, wie MRT und PET. In dem Vortrag werden entsprechende Verfahren mit den jeweiligen Stärken und Schwächen sowie der geeignete Einsatz einzelner Verfahren dargestellt.

Basierend auf den erfolgreichen Entwicklungen von Biomarkern über die letzten zehn Jahre ist es zu einer neuen diagnostischen Konzeptualisierung von Demenzerkrankungen, gekommen. Neue diagnostische Kriterien, die die biologischen Marker einbeziehen, sind formuliert worden und werden in der Zukunft in der Versorgung relevant sein. Im Vortrag werden diese neuen Kriterienätze diskutiert.

Ein sehr aktives Forschungsfeld ist die Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen im Vorfeld eines klinischen Demenzsyndroms. Insbesondere bei der Alzheimer-Erkrankung sind prodromale Syndrome und diagnostische Kriterien für Biomarker-basierte Prädemenzdiagnostik formuliert worden. Diese Konzepte sind aktuell für die Forschung bestimmt, werden aber in der Zukunft relevant sein, wenn wirksame krankheitsmodifizierende Therapien zur Verfügung stehen. Es ein Überblick über den aktuellen Stand der Diagnostik und Frühdiagnostik neurodegenerativer Demenzerkrankungen sowie Empfehlungen für die Praxis gegeben.

Behandlungsfehler bei alten Patienten in Klinik und Praxis

Marion Wüller, Gutachterkommission für ärztliche Haftpflichtfragen bei der Ärztekammer Westfalen-Lippe, Gartenstraße 210 – 214, 48147 Münster, 0251 9292367, marion.wueller@aeowl.de

Fragestellung

Wird ein Krankheitsverlauf durch eine Komplikation erschwert, vermuten Patienten und ihre Angehörigen mitunter, dass der Behandlungsfehler eines Arztes ursächlich sein könnte. Um gerichtliche Auseinandersetzungen über Schadensersatzansprüche von Patienten zu vermeiden, haben alle Landesärztekammern Gutachterkommissionen und Schlichtungsstellen eingerichtet. Auf Antrag und nach dem Prinzip der Freiwilligkeit werden Verfahren zur außergerichtlichen Streitbeilegung durchgeführt. Welche Behandlungsfehler treten besonders bei Patienten in höherem Lebensalter auf?

Methodik und Ergebnisse

Dies wird für das Jahr 2012 anhand der Behandlungsfehlerstatistik MERS der Gutachterkommission für ärztliche Haftpflichtfragen bei der Ärztekammer Westfalen-Lippe exemplarisch ausgewertet.

Hier gingen 2012 insgesamt 1541 Anträge ein. 1023 Verfahren wurden aufgrund dieser Anträge mit einer medico-legalen Sachentscheidung auf Basis zweier ärztlicher Gutachten abgeschlossen. In circa 20 Prozent der Fälle wurde ein Behandlungsfehler bestätigt.

358 Patienten, die im Mittelpunkt eines Verfahrens standen, waren zum Zeitpunkt der Behandlung 60 Jahre und älter. 413 Patienten waren zwischen 41 und 60 Jahre alt und 270 Patienten waren bis zu 40 Jahre alt.

Die Behandlungsfehlervorwürfe bei den Patienten, die 60 Jahre oder älter waren, betrafen am häufigsten die Fachgebiete Innere Medizin (88), Orthopädie (77), Chirurgie (63), Unfallchirurgie (55) und Augenheilkunde (27).

Typische Beispiele für Behandlungsfehlervorwürfe bei älteren Patienten sind der Vorwurf der Verletzung der Sicherungspflicht mit der Folge eines Sturzes, mangelhafte Dekubitusprophylaxe, Verkennen von Frakturen und Fehler bei der Gabe von Arzneimitteln.

Fazit

Bei der Behandlung älterer Patienten ist eine sorgfältige individuelle Risikoeinschätzung erforderlich, um Behandlungsfehler zu vermeiden. Diese sollte nachvollziehbar dokumentiert werden.

