Christian Schöps

das Neuro eBook



Version 4.0

Vorbemerkungen

Für Frida Matilde

Vorwort zu Version 4

Version 4 soll die Facharzt-Version des Neuro eBooks sein. In den vergangenen Monaten habe ich mir viel Mühe gegeben, das gesamte Buch komplett zu überarbeiten und zu ergänzen und auf den viel zitierten ***Facharzt-Standard*** zu bringen. Neu sind zudem entrümpelte Literaturangaben nach jedem Kapitel, zudem findet sich dort auch jeweils die Verlinkung auf die aktuellen DGN-Leitlinien.

Version 3.2 bleibt allerdings weiter veröffentlicht und abrufbar. Dies ist eher die Studenten-Version und soll es auch bleiben und dort ist auch noch die neurologische Untersuchung in verschiedenen Versionen enthalten, die ich in der neuen Version irgendwie unpassend fand.

Hier ist sie nun, die Version 4. Ich hoffe, sie gefällt. Viel Spaß damit!

Kapitel 1

Neurovaskuläre Erkrankungen

Vaskuläre Neuroanatomie

Ischämischer Schlaganfall

Zerebrale Mikroangiopathien

Spezielle neurovaskuläre Erkrankungen

Intrakranielle Blutungen

Vaskulitiden des ZNS

Vaskuläre Neuroanatomie

Vorbemerkung:
Die Anatomie der hirnversorgenden Gefäße und der Hirnbasisarterien ist natürlich den Allermeisten ziemlich vertraut, dennoch kommen im klinischen Alltag immer wieder Fragen auf, wie, aus welchem Gefäß eigentlich welche Kleinhirnarterie abgeht. Und manchmal hat man auch viel banalere Dinge gerade nicht parat. Aus diesem Grund folgt hier ein kleiner Exkurs in die vaskuläre Neuroanatomie.

Halsgefäße

Für alle extrakraniellen (aber auch für die intrakraniellen) Gefäße gibt es eine international anerkannte Abschnittseinteilung, welche man sich wohl oder übel einprägen muss.

Vorderes Stromgebiet

ARTERIA CAROTIS COMMUNIS (ACC):
Die Arteria carotis communis geht auf der rechten Körperseite aus dem Truncus brachiocephalicus ab, auf der linken Seite direkt aus dem Aortenbogen. Die ACC läuft gerade, ohne weitere Gefäße abzugeben, bis zum ***Carotis-Bulbus***, in welchem sich das Gefäß in die Arteria carotis interna und Arteria carotis externa aufteilt. Die ACC ist der typische Ort, an dem in der neurosonographischen Untersuchung der Intima-Media-Reflex bestimmt wird.

ARTERIA CAROTIS EXTERNA (ACE):
Die Arteria carotis externa ist meist nur dann in pathologische neurovaskuläre Prozesse eingebunden, wenn bei hochgradigen ACI-Stenosen eine Kollateralisierung über die ***A. ophtalmica*** stattfindet. Die ACE hat viele Abgänge zu den Hals- und Kopforganen, der Kaumuskulatur usw. Eine Übersicht findet sich hier.

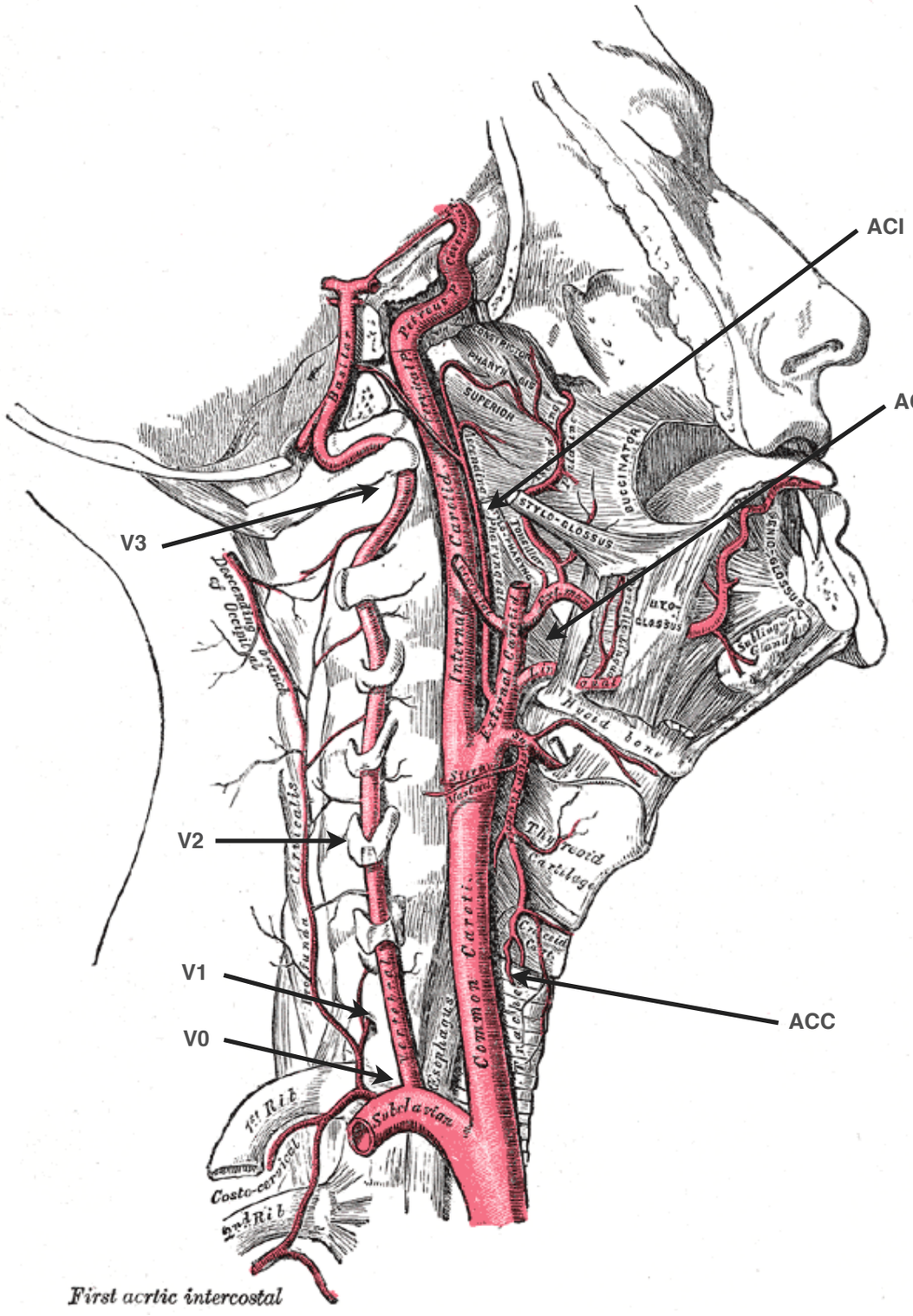
ARTERIA CAROTIS INTERNA (ACI):
Der schon erwähnte ***Carotis-Bulbus*** wird meistens der Arteria carotis interna zugerechnet. Er ist eine der drei typischen ACI-Pathologie-Prädilektionsstellen. Die zweite ist das ***Carotis-Siphon*** im intrakraniellen Gefäßverlauf. Intrakraniell verzweigt die ACI sich im ***Carotis-T*** (die dritte Prädilektionsstelle) in die A. cerebri media und die A. cerebri anterior.

Für die ACI gibt es eine Abschnittseinteilung, aber um gleich als erstes die Ausnahme anzuführen: Die wird kaum benutzt.

Hinteres Stromgebiet

ARTERIA VERTEBRALIS (AVT):
Bei der A. vertebralis ist es anders, hier kommt man um die Abschnittseinteilung nicht drumherum: Den Gefäß-Abgang aus der A. subclavia bezeichnet man als ***V0-Segment***, den Teil vor Eintritt in den Abschnitt in dem die Arterie in den Wirbelkörpern verläuft als ***V1-***

Abbildung 1.1 Extrakranielle hirnversorgende Gefäße. Die A. vertebralis ist mit ihren Segmenten V0-V3 dargestellt.



Segment, den in den Wirbelkörpern verlaufenden Teil als ***V2-Segment***. Die Atlasschleife wird als ***V3-Segment*** bezeichnet, der intrakranielle Abschnitt als ***V4-Segment***.

Aus der A. vertebralis im V4-Abschnitt geht die wichtigste Kleinhirnarterie, die ***A. cerebelli posterior inferior (PICA)*** ab.

Intrakranielle Gefäße

Vorderes Stromgebiet

ARTERIA CEREBRI MEDIA (MCA):

Die A. cerebri media wird in drei Abschnitte unterteilt: Den Ursprung (das Carotis-T mit dem Abgang der A. cerebri anterior), den Hauptstamm (***M1-Segment***) und den peripheren Abschnitt (***M2-Segment***) nach der Media-Trifurkation.

Das Mediastromgebiet ist das größte und am häufigsten von einem ischämischen Schlaganfall betroffene Gefäßterritorium. Dabei entstehen am Kalibersprung in der Trifurkation besonders viele Schlaganfälle durch einen embolischen Verschluss eines (oder mehrerer) M2-Äste. Leitsymptome eines Media-Syndroms sind eine brachiofazial betonte kontralaterale Hemiparese, bei einer linkshirnigen Symptomatik zusätzlich eine Aphasie (gegebenenfalls bei Linkshändern auch rechte Hemisphäre) und bei einer rechtshirnigen Symptomatik ein Neglect nach links. Dem M1-Segment entspringen mehrere ***Radiärarterien*** oder ***Perforatoren***, die die Stammganglien versorgen. Ein dritter Name, der für diese kleinen, senkrecht aus der Media abgehenden Gefäße häufig verwendet wird, ist ***Aa. lenticulostriatae***. Die Radiärarterien sind allesamt Endarterien ohne Möglichkeit der Anastomosierung.

Abbildung 1.2 Hirnbasisarterien. Dargestellt sind zudem die intrakraniellen Gefäßabschnitte.

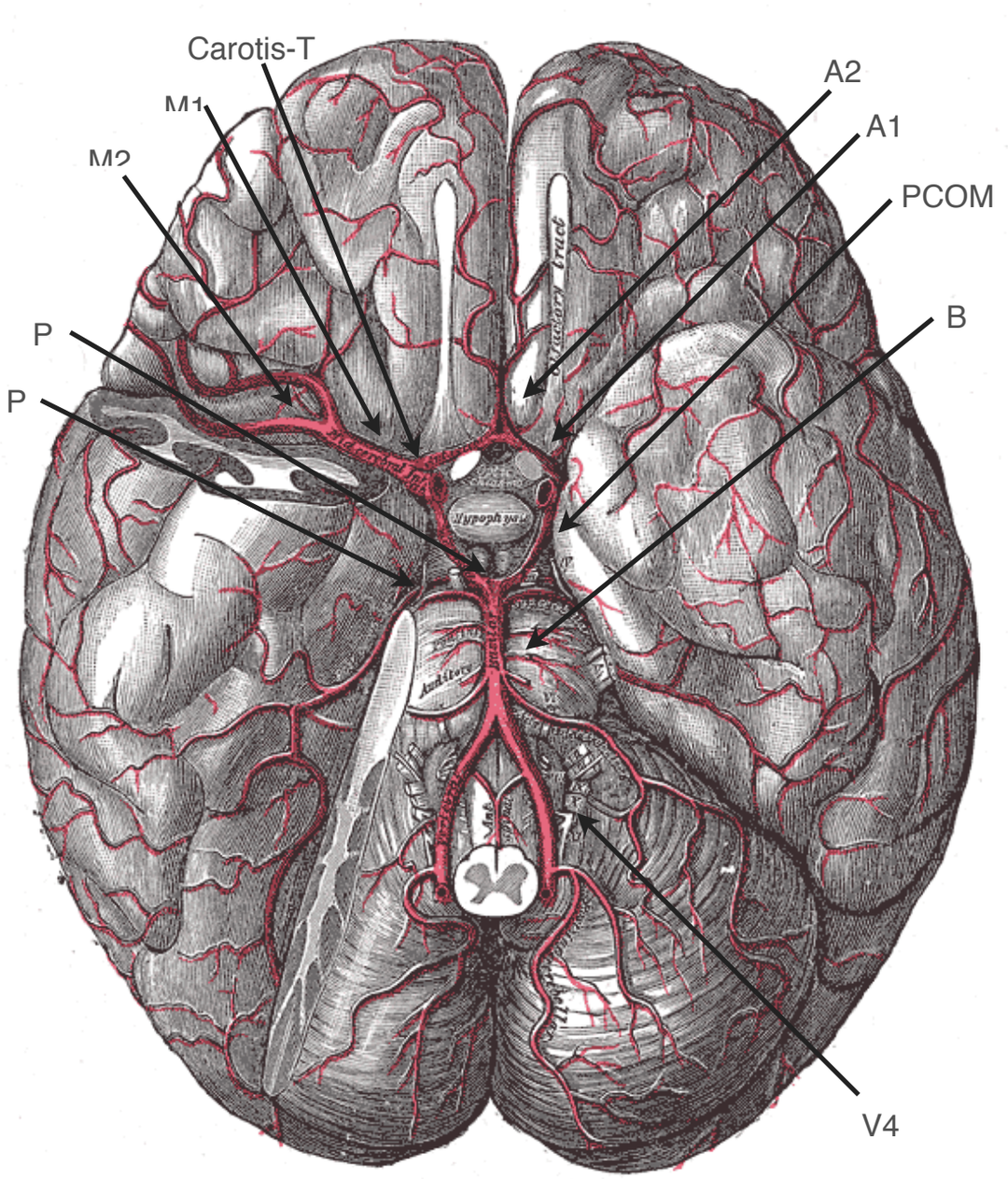
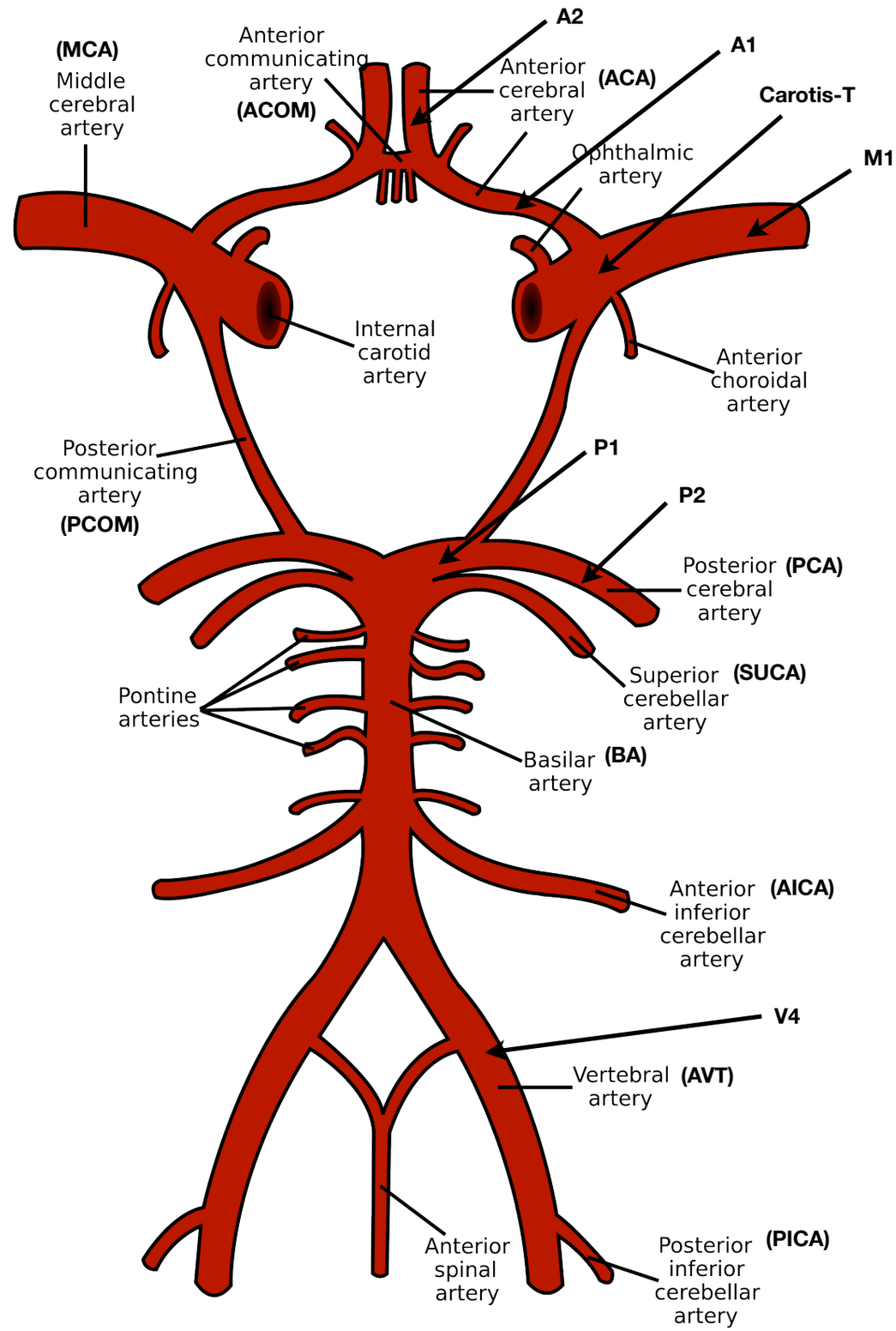


Abbildung 1.3 Circulus arteriosus cerebri, wichtige Gefäßabschnitte und ihre Abkürzungen.



ARTERIA CEREBRI ANTERIOR (ACA):

Auch die A. cerebri anterior wird noch mal in zwei Abschnitte unterteilt: Das ***A1-Segment*** (bis zur A. communicans anterior) und das ***A2-Segment*** (der Abschnitt dahinter).

Die A. cerebri anterior versorgt den innen liegenden Teil des Großhirns. Das Gefäßterritorium reicht an der Falx erstaunlich weit nach hinten. Leitsymptom eines Anterior-Syndroms ist eine kontralaterale Beinparese, da dem Homunculus entsprechend die motorischen Areale des Beines an der Mantelkante gelegen sind.

Hinteres Stromgebiet

ARTERIA BASILARIS (BA):

Aus dem Zusammenfluss beider V4-Segmente bildet sich die A. basilaris. Für die A. basilaris gibt es keine weitere Unterteilung.

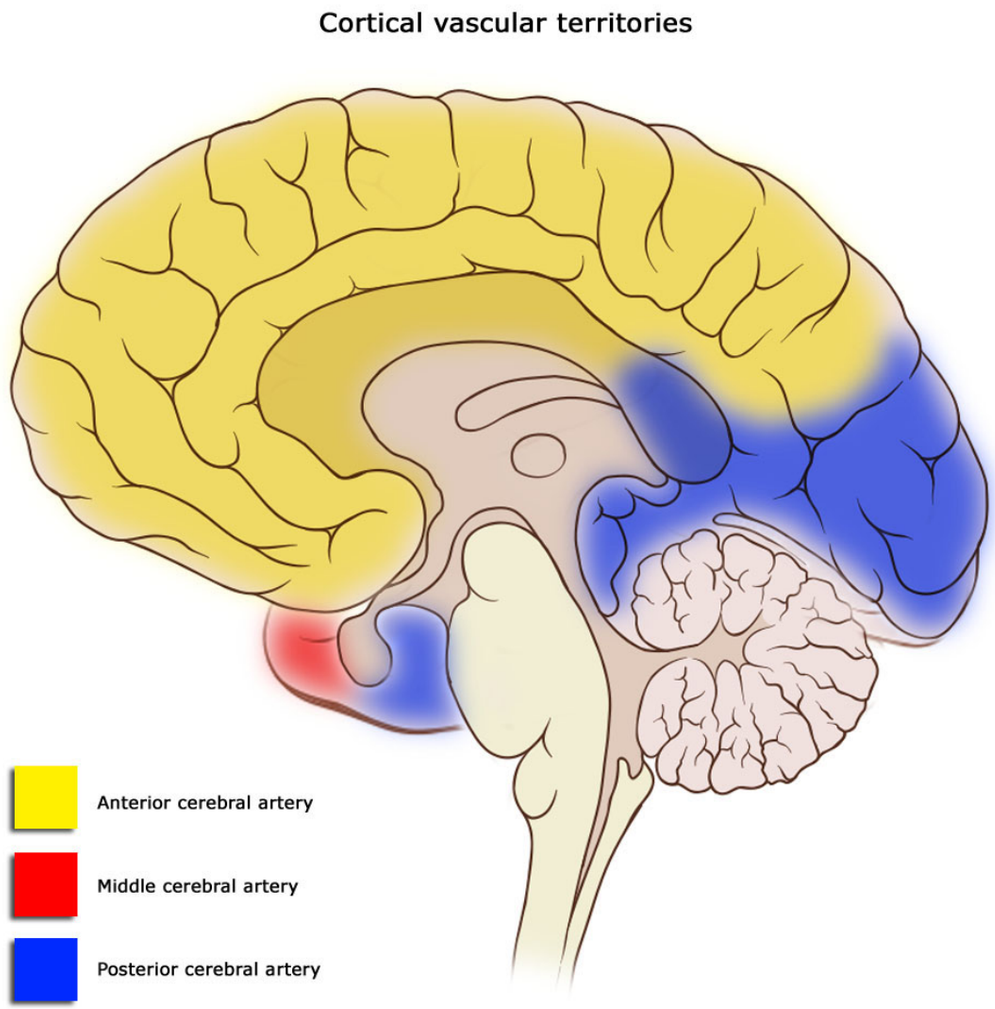
Wichtig sind jedoch die Radiärarterien, welche direkt zur Pons abgehen und die beiden oberen Kleinhirnarterien, die ***A. cerebelli anterior inferior (AICA)*** und die ***A. cerebelli superior (SUCA)***.

ARTERIA CEREBRI POSTERIOR (PCA):

Die A. cerebri posterior wird wieder in zwei Abschnitte eingeteilt: Das ***P1-Segment*** (bis zur A. communicans posterior) und das ***P2-Segment*** (den peripheren Abschnitt).

Drei der vier Thalamusarterien gehen aus der Posterior ab. Dies sind die A. paramediana (P1-Segment), die A. thalamogeniculata (P2-Segment) und die A. choroidea posterior lateralis (auch P2-Segment). Die A. paramediana - die auch nach Herrn Percheron, der sich sehr viel mit den Thalamus-Arterien beschäftigt hat, benannt wird - gibt es in mehreren (Norm-)Varianten. Dies ist erst einmal wenig spektakulär und relativ gewöhnlich, allerdings gibt es eine beschriebene Variante, in der beide Aa. paramedianae aus dem selben P1-Segment entspringen und nicht die rechte und die linke je aus *ihrem Segment*. In diesen Konstellationen kann man bei einem Posteriorinfarkt bilaterale Thalamusinfarkte beobachten, was in diesem Fall dann eben nicht

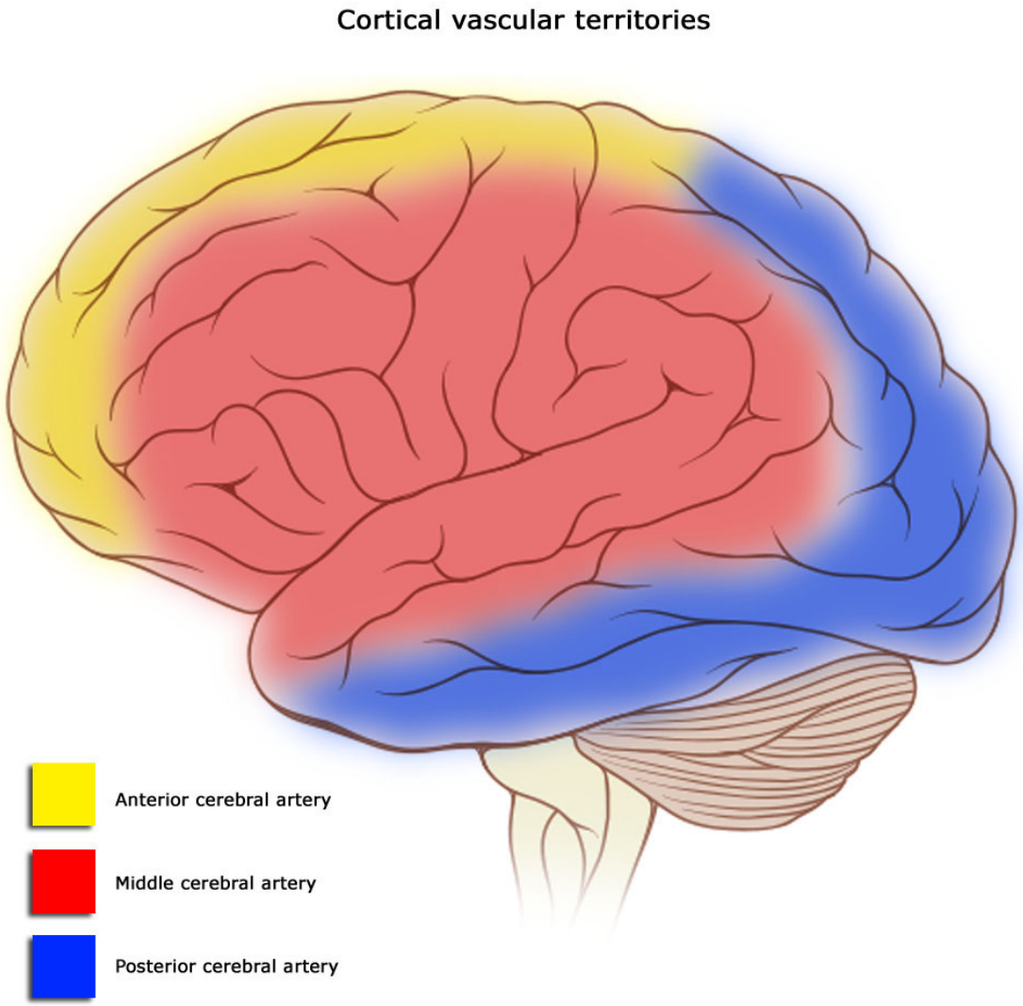
Abbildung 1.4 Gefäßterritorien. Mediane Ansicht



beweisend für eine zentral-embolische oder proximal gelegene arterio-arterielle Infarktursache sein muss.

Außerdem gibt es nicht wenige Menschen, bei denen eine oder beide A. cerebri posterior *von vorne versorgt* werden. Das bedeutet, dass bei diesen Menschen die A. cerebri posterior nicht aus der A. basilaris gespeist wird, sondern über die A. communicans posterior versorgt wird. Man spricht dann von einem embryonalen oder fetalen Versorgungstyp, da - wie man sich nun schon denken kann - der

Abbildung 1.5 Gefäßterritorien. Laterale Ansicht



Anschluss an die A. basilaris erst im Laufe der fetalen Entwicklung entsteht, oder eben auch nicht. Bei diesen Menschen gibt es dann natürlich kein oder nur ein sehr schmal ausgebildetes P1-Segment.

Leitsymptom für einen Posteriorinfarkt die homonyme Hemianopsie. Die Klinik der Thalamusinfarkte ist variabler und stark abhängig vom betroffenen Anteil des Thalamus. Sie kann von neuropsychologischen Defiziten über Schmerzen bis hin zu *klassischen* Halbseitensymptomatiken oder auch nur zu rein sensiblen Störungen reichen.

Kollateralisierungsmöglichkeiten

CIRCULUS ARTERIOSUS CEREBRI:

Der Circulus arteriosus cerebri verbindet über die ***A. communicans anterior (ACOM)*** und ***A. communicans posterior (PCOM)*** das vordere mit dem hinteren Stromgebiet, ist aber tatsächlich - je nach Quelle etwas variierend - bei nur 20% der Bevölkerung komplett ausgebildet. Die ACOM ist dabei ein kleines Stummelgefäß, welches am Übergang der A1- zu den A2-Segmenten aus den Aa. cerebri anteriores abgeht. Die PCOM ist deutlich länger, sie gibt mit der A. thalamoperforans anterior eine der vier beschrieben Thalamus-Arterien ab.

ARTERIA OPHTALMICA:

Aus dem intrakraniellen Abschnitt der A. carotis interna geht relativ rasch nach dem Durchtritt durch die Schädelbasis die A. ophtalmica ab. Diese versorgt das Auge und den Sehnerv. Darüber hinaus hat sie über den ACE-Ast der A. temporalis superficialis Anschluss an das extrakranielle Hirnstromgebiet. Bei hochgradigen ACI-Stenosen *vor* dem Abgang der A. ophtalmica kann daher eine Kollateralisierung über diesen Mechanismus erfolgen. Das Blut fließt dann rückwärts von der ACE über die A. ophtalmica in die intrakranielle ACI.

ARTERIA OCCIPITALIS:

Die A. occipitalis als ACE-Ast hat über kleine namenlose Muskeläste zudem Anschluss an die A. vertebralis. Bei proximalen Vertebralisverschlüssen findet häufig hierüber eine Kollateralisierung statt.

LEPTOMENINGEALE KOLLATERALEN:

Die vielen ebenfalls namenlosen kleinen Arterien *überbrücken* die verschiedenen Gefäßterritorien. Sie sind interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt und oft prognosebestimmend bei Hirninfarkten durch proximale Gefäßverschlüsse (auch wenn rasch eine Rekanalisationsbehandlung stattfindet).

Ischämischer Schlaganfall

Pathophysiologische Mechanismen beim ischämischen Schlaganfall

INFARKT- UND RISIKOGEWEBE UND DAS MISMATCH-KONZEPT:

Mit einem Verschluss eines Gehirngefäßes entwickelt sich im dahinter liegenden Gewebe eine Minderperfusion mit konsekutivem Sauerstoffmangel. Meistens - stark abhängig von der jeweiligen Kollateralisierung, insbesondere über die leptomeningealen Gefäße - ist jedoch nicht das gesamte Gewebe sofort unrettbar verloren, sondern es gibt ein ischämisches Kerngebiet und ein umliegendes ***Risikogewebe (Penumbra, tissue at risk)***. Dieses kann häufig für einige Zeit über die Kollateralgefäße noch einen Strukturstoffwechsel aufrechterhalten, hat seine Funktion aber durch die Ischämie (zunächst reversibel) eingestellt. Sehr schön kann man dieses pathophysiologische Konzept mit der MRT-Perfusions- und Diffusionswichtung, sowie der FLAIR-Sequenz nachvollziehen.

Das eigentliche Infarktgewebe (welches sich mit zunehmender Ischämiezeit dem Risikogewebe angleicht) entwickelt zunächst ein ***zytotoxisches Ödem***. Durch den Mangel an ATP stellt die Na/K-ATPase ihre Arbeit ein und es kommt durch passiven Wassereinstrom zu einer Zellschwellung. Dieses ist in der MRT als auffälliger Befund in der Diffusionswichtung zu sehen. In der CT kann man im Stadium des zytotoxischen Ödems *nur* die Infarktfrühzeichen wie eine Rinden-Mark-Demarkierung oder ein Abblassen der Stammganglien sehen, da vor allem die stark neuronenhaltigen Regionen geschädigt werden, anschwellen, dadurch an Röntgendichte verlieren und dann ähnliche Dichtewerte aufweisen, wie das Marklager. Nach einiger Zeit bricht dann die Blut-Hirn-Schranke zusammen und es kommt zu einem Wassereinstrom in den Extrazellulärraum. Dieses ***vasogene Ödem*** sieht man dann zum Beispiel in der FLAIR-Wichtung in der MRT und als Infarktödem in der CT.

Das Risikogewebe ist theoretisch durch eine schnelle Intervention zu retten, dies ist der einzige Grund für eine systemische oder lokal-interventionelle Behandlung. Idealerweise würde man also ein relativ großes perfusionsgestörtes Areal bildgebend darstellen, mit nur kleinem diffusionsgewichteten Areal (zytotoxisches Ödem) und noch intakter Blut-Hirn-Schranke (also möglichst ohne vasogenes Ödem). Dann spricht man von einem *Mismatch* zwischen Infarktareal und Areal, welches noch rettbar erscheint und hätte ideale Voraussetzungen für eine Akutbehandlung.

SCHLAGANFALL ODER TIA? DIE DAUER DER BESCHWERDEN:

25 bis 50% aller ischämischen Hirninfarkte geht eine transitorische ischämische Attacke (TIA) voraus. Eine TIA ist rein zeitlich definiert und dauert maximal 24 Stunden. Zudem geht man dazu über auch

alle passageren ischämischen Ereignisse mit entsprechendem bildmorphologischem MRT-Korrelat als ischämischen Schlaganfall und nur die MRT-negativen Ereignisse als TIA zu bezeichnen.

Ob ein ischämisches Ereignis vorübergehend oder persistierend ist, ist am Ende eine Frage des individuellen Glückes und der Größe und Genese des Gefäßverschlusses. Nahezu jeder Embolus wird vom vitalen Körper über kurz oder lang wieder aufgelöst. Die Frage ist nur, ist die Ischämiezeit kurz genug, dass kein diffusionsgestörtes (und damit ischämisch bleibendes) Areal zurückbleibt oder eben nicht?

NEKROSE UND NARBENBILDUNG:

Löst der Körper einen Embolus nach einem ischämischen Hirninfarkt wieder auf, werden das nekrotische Hirngewebe und die ebenfalls betroffenen, nekrotischen Gefäße wieder durchblutet. Dies führt als Konsequenz häufig einer (meist relativ kleinen) sekundären hämorrhagischen Transformation.

Statistisch kommt es insbesondere nach kardiogen-embolischen Schlaganfällen häufig zur hämorrhagischen Infarkttransformation. In der Literatur finden sich Angaben von Hämorrhagien bei bis zu 70% aller kardiogen-embolischen Schlaganfälle. Anders herum sind mit Häufigkeitsangaben von > 90% nahezu alle sekundär hämorrhagisch transformierten Schlaganfälle kardiogen-embolischer Genese.

Das nach einem Hirninfarkt persistierende nekrotisches Hirngewebe wird im weiteren Verlauf verflüssigt und dadurch abgetragen (Kolliquationsnekrose). Daher bleiben als Residuum ein raumgebender Defekt und eine Atrophie der durch den Infarkt geschädigten Bahnen auf voller Länge (zum Beispiel Pyramidenbahnatrophie auch im Hirnstamm, ...), die ***Waller'sche Degeneration***. Im weiteren Verlauf kommt es dann zwar zur Bildung von Narbengewebe durch die sehr ischämieresistenten Astrozyten – jedoch nicht zur Defektauffüllung – sondern nur zur Randgebietsstabilisierung im Infarktareal.

Ursachen und Systematik ischämischer Schlaganfälle

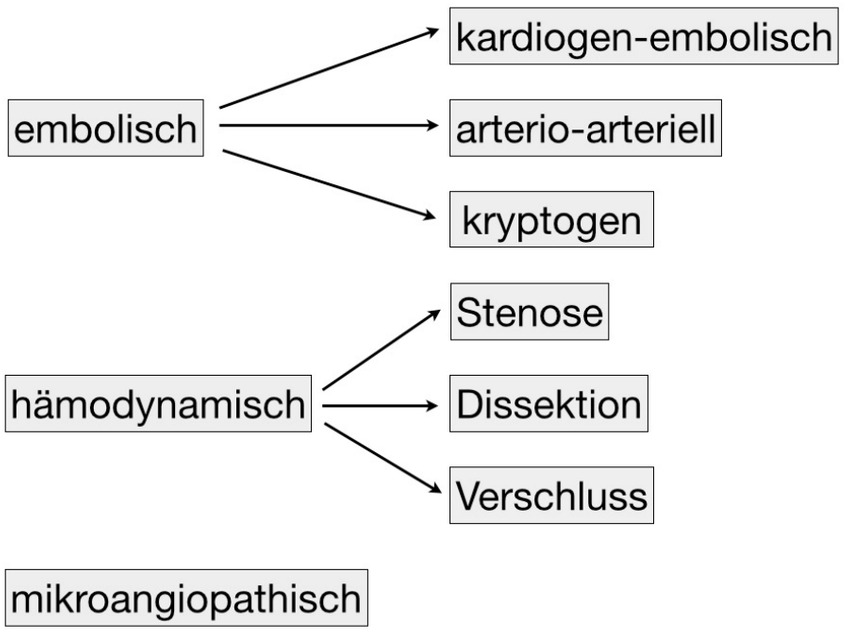
Vorbemerkung:

Das Thema Schlaganfall ist an und für sich recht unkompliziert. Etwas Verwirrung entsteht aber dadurch, dass sich die Klinik eines Schlaganfalls nicht nach der jeweiligen Ätiologie und Pathogenese richtet, sondern nach dem betroffenen Gefäßversorgungsgebiet und der Größe des Schlaganfalls, während bei der Sekundärprophylaxe genau das Gegenteil passiert, hier wird die weitere Therapie an der jeweiligen Ätiologie ausgerichtet. Die Akutdiagnostik und Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls sind zunächst einmal stereotyp gleich, erst im Anschluss hieran findet meistens eine weitere Differenzierung und spezifische Therapie statt.

Entsprechend gibt es auch unterschiedlich Ansätze einer Einteilung und Systematisierung von ischämischen Schlaganfällen. Die entscheidende Frage ist bei der Beratung seiner Patienten am Ende aber die Wahl der richtigen Sekundärprophylaxe. Und aus diesem Grund wird hier die Schlaganfalleinteilung nach der jeweiligen Genese vorgenommen, da sich hieraus die größte Konsequenz ergibt.

Ein zweiter Aspekt, der zunächst kompliziert erscheint, dann aber ganz einfach, logisch und sogar hilfreich ist, ist die korrekte Nomenklatur. Um einen Schlaganfall korrekt zu beschreiben, muss man nämlich das betroffene Stromgebiet, die Charakteristik des Schlaganfalls (territorial,

Abbildung 1.6 Möglichkeit einer Klassifikation/Systematik von Schlaganfallgenesen



lokal) und die Genese angeben, also zum Beispiel *kardiogen-embolischer Mediateilterritorialinfarkt links*.

Embolischer Schlaganfall (Territorialinfarkt)

DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE UND PRINZIPIELLES:

Kommt es zu einem embolischen Verschluss eines Astes einer hirnversorgenden Arterie, entsteht im entsprechenden Gefäßterritorium ein Schlaganfall. Aus diesem Grund werden embolische Schlaganfälle häufig auch als Territorialinfarkte bezeichnet. Dabei ist es für die Definition eines Territorialinfarktes unerheblich, ob ein großer Gefäßast oder nur ein sehr kleiner betroffen ist.

BILDGEBUNG:

Beim großen und größeren Territorialinfarkt sind immer Rinde und Marklager betroffen. Der Infarkt demarkiert sich kasten- oder keilförmig. Bei kleinen embolischen Infarkten (die aber natürlich auch Territorialinfarkt heißen) kann es aber auch nur zu punktförmigen oder zu multiplen, schrotschussförmigen Infarktmustern kommen. Im zweiten Fall spricht man von einem ***fraktionierten Embolus***, da man sich vorstellt, dass die von weiter proximal kommende Embolie an den Gefäßverzweigungsstellen *zerbröselt* ist. Kleine embolische Infarkte führen mitunter allerdings zu eher ***lakunär anmutenden*** klinischen und CT-morphologischen Läsionen. Verzichtet man hier auf eine MRT-Untersuchung liegt man jedoch in bis zu 30% der Fälle falsch und vermutet einen mikroangiopathischen Infarkt wo tatsächlich ein embolischer vorliegt.

Das Anterior-Stromgebiet ist nur sehr selten in < 5% betroffen, das Media-Stromgebiet am häufigsten bei > 50% aller Territorialinfarkte und das Posterior-Stromgebiet in circa 10%. Die restlichen Prozent fallen auf das Carotis-Stromgebiet mit den direkt aus der A. carotis interna abgehenden Radiärarterien, die vor allem die Capsula interna versorgen.

Der häufigste Territorialinfarkt entsteht - wie weiter oben erwähnt - durch das *Klebenbleiben* eines Embolus am Kalibersprung an der Mediatrifurkation. Direkt lebensbedrohend durch eine massive nachfolgende Hirnschwellung und die riesigen infarzierten Gebiete sind die weitaus selteneren Carotis-T-Verschlüsse und Media-Hauptstammverschlüsse (M1-Verschluss).

KARDIOGEN-EMBOLISCHER SCHLAGANFALL:

Vorhofflimmern:

Eine der häufigsten Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall ist in Europa die kardiale Embolie bei Vorhofflimmern (VHF). VHF betrifft circa 1% der Bevölkerung, die Prävalenz nimmt aber mit steigendem Lebensalter zu von 5% aller 65-Jährigen auf > 10% bei 80-Jährigen.

Man unterscheidet paroxysmales VHF (< 7 Tage Arrhythmie, rezidivierend), persistierendes VHF (> 7 Tage) und permanentes VHF (> ein Jahr). VHF lässt sich bei mindestens 15% aller Schlaganfallpatienten und immerhin bei circa 10% aller Patienten mit einer TIA diagnostizieren. Da die Dunkelziffer von nicht detektiertem paroxysmalen VHF nicht unerheblich ist, wird angenommen, dass 20 - 25% aller Schlaganfälle durch VHF hervorgerufen werden. Das Risiko für einen Schlaganfall liegt bei VHF (egal ob paroxysmal, persistierend oder permanent) bei circa 6%/Jahr.

Die ***Pathogenese*** von Schlaganfällen bei VHF erklärt man sich mit dem fehlenden Blutfluss in Teilen des linken Vorhofes beim VHF. Dadurch bildet sich durch Aktivierung der Gerinnungskaskade ein Gerinnungsthrombus, der ganz überwiegend aus Fibrin besteht und nur wenige Thrombozyten enthält. Die wenigen Thrombozyten führen zu einem schlechten Anhaften des Thrombus an der Vorhofwand, löst er sich (oder Teile davon), kommt es zur systemischen kardiogenen Embolie. Hierdurch entstehen übrigens natürlich nicht nur Schlaganfälle, sehr häufig nämlich auch - meist klinisch stumme - Milzinfarkte und deutlich seltener Mesenterialischämien.

Die ***medikamentöse Sekundärprophylaxe*** nach kardiogen-embolischen Schlaganfällen durch VHF besteht in einer oralen Antikoagulation. Der Beginn der oralen Antikoagulation sollte nach gängiger Lehrmeinung 2 bis 3 Tage nach dem Schlaganfall und bei großen Infarkten sieben Tage nach Ereignis beginnen, solange erfolgt die Standard-ASS-Gabe, die jeder Schlaganfallpatient erhält. Bei einer hämorrhagischen Transformation sollte länger gewartet werden, meistens 3 bis 4 Wochen. Die dauerhafte Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern ist nach derzeitigem Wissensstand bei der Indikation VHF wirkungslos und beinhaltet lediglich das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Im Klartext heißt das also *orale Antikoagulation oder gar nichts*, die übliche ASS-Gabe bei Patienten, bei denen man sich eine orale Antikoagulation *nicht traut* bringt zumindest im Hinblick auf weitere kardiogen-embolische Schlaganfälle keinen Benefit und führt nur zu Nebenwirkungen. Leiden diese Patienten jedoch auch unter zum Beispiel mikroangiopathischen Schlaganfällen besteht hierin die rechtfertigende Indikation zur ASS-Gabe.

Aortenplaques:
Eine andere kardiale Embolіequelle im weiteren Sinne sind arteriosklerotische Plaque im Aortenbogen, welche ab einer Größe von 4 mm als eigner Risikofaktor und Embolіequelle gelten. Erstaunlicherweise können auch Plaque in der proximalen Aorta descendens auf Grund von Strömungsturbulenzen noch zu zerebralen Ischämien führen.

Die ***Sekundärprophylaxe*** sollte aus einer oralen Antikoagulation bestehen, da hierunter das Rezidivrisiko signifikant geringer ist, als bei der Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern.

Herzinsuffizienz:
Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben auch bei fehlendem Nachweis eines (häufig komorbiden) Vorhofflimmerns durch die verminderte Ejektionsfraktion ein erhöhtes Risiko für kardiogen-embolische Schlaganfälle. Die auf den ersten Blick logische Konsequenz, analog zum VHF diese Patienten mit oralen Antikoagulanzien zu behandeln, führte aber in Studien zu einer signifikant höheren Rate an Blutungskomplikationen, die den Benefit durch Reduktion weiterer Schlaganfälle aufhob.

Offenes Foramen ovale (PFO):

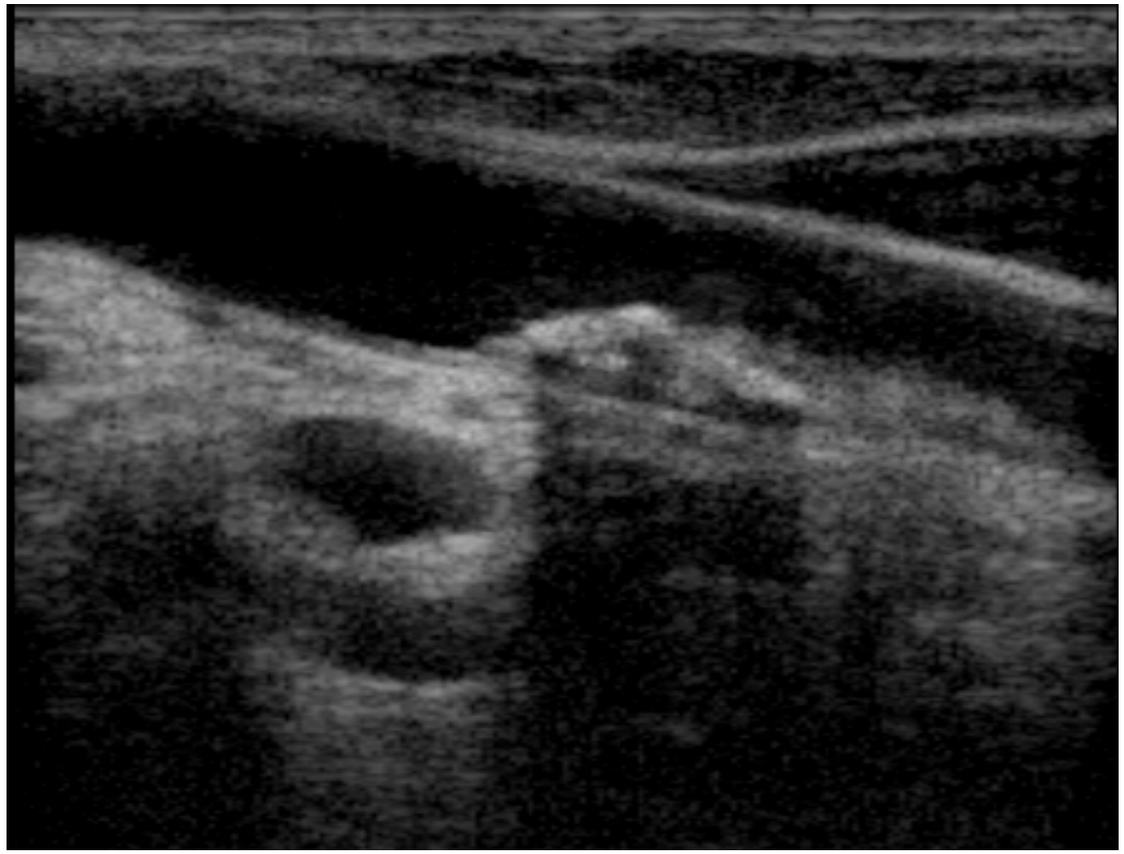
Die Kombination eines offenen Foramen ovale (PFO) und eines Vorhofseptumaneurysmas sind immer wieder als mögliche kardiale Emboliequelle diskutiert worden. Nach mehreren Studien zum ***interventionellem Verschluss des PFO*** ist man eigentlich genauso schlau wie zuvor. Man weiß, dass von einem PFO circa 25% aller Menschen betroffen sind, dass die Kombination PFO und Vorhofseptumaneurysma immerhin ein Schlaganfallrezidivrisiko von bis zu 15% hat. Man weiß aber auch, dass statistisch keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsalternativen Thrombozytenaggregationshemmung, orale Antikoagulation und interventionellem Verschluss bestehen. Somit kehrt man hier zunehmend zu ASS zurück (in den alten Leitlinien von 2008 war noch eine orale Antikoagulation empfohlen worden) und behilft sich mit mechanistischen Vorstellungen, wie dass man Patienten mit einer tiefen Beinvenenthrombose und einem Valsalva-Manöver, welches dann zum Schlaganfall geführt hat, doch zum PFO-Verschluss raten würde. Auch bei Patienten mit Rezidivschlaganfall und PFO und ohne Hinweis auf eine andere Schlaganfallursache gibt es Expertenmeinungen, die einen interventionellen Verschluss in diesem Fall befürworten würden.

ARTERIO-ARTERIELLER (THROMBEMBOLISCHER) SCHLAGANFALL:

An dieser Stelle weist die hier benutzte Systematik eine Schwäche auf, durch arteriosklerotischer Gefäßveränderungen kommt es nämlich zu zwei verschiedene Arten von Schlaganfällen:

1. Durch ***Plaqueruptur*** eines arteriosklerotischen Plaque und einen arterio-arteriellen Embolus.

Abbildung 1.7 Echoreiche Plaque in der ACI im Duplex



2. Durch eine ***hochgradige Stenose*** mit entsprechender hämodynamischer Minderperfusion der versorgten Gehirnareale.

Punkt 1 wird hier beschrieben, Punkt 2 bei den hämodynamischen Infarkten. Zudem besteht eine leichte Begriffsverwirrung, da arterio-arterielle Schlaganfälle gerne auch mal als thrombembolisch bezeichnet werden und arteriosklerotische Wandveränderungen als Makroangiopathie.

Betroffen sind als Ort der Plaqueruptur vor allem der Aortenbogen und die großen hirnversorgenden Gefäße.

EMBOLISCHER SCHLAGANFALL UNGEKLÄRTER ÄTIOLOGIE (ESUS):

Begriffsklärung und Allgemeines:

Bei 16 bis 39% der embolisch anmutenden Schlaganfälle lässt sich nach Abschluss der üblichen Diagnostik keine konkrete Schlaganfallursache benennen. Der Prozentsatz dieser ungeklärten Ursachen ist natürlich stark von der Intensität und Ausführlichkeit, aber auch von der Qualität der Schlaganfallabklärung abhängig. Nach den mittlerweile als veraltet angesehenen (und deswegen hier auch nicht benutzten) TOAST-Kriterien hat man diese Schlaganfälle bislang als kryptogen bezeichnet. Zunehmend werden diese Schlaganfälle aber als ***embolische Schlaganfälle ungeklärter Ätiologie*** oder auf Englisch als ***Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)*** bezeichnet, was das Krankheitsbild deutlich besser eingrenzt. Schlussendlich geht man davon aus, dass auch die meisten embolische Schlaganfälle unklarer Ätiologie durch die *ganz gewöhnlichen* Emboliequellen Vorhofflimmern, persistierendes Foramen ovale und durch rupturierende Plaques hervorgerufen werden.

Bislang nicht detektiertes Vorhofflimmern:

Dabei scheint insbesondere das nicht detektierte Vorhofflimmern einen ganz besonderen Stellenwert einzunehmen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Ausdehnung der Langzeit-EKG-Messungen auf bis zu sieben Tage oder durch die Implantation eines Event-Rekorders bei bis zu 10% der Patienten mit einem embolischen Schlaganfall ungeklärter Ätiologie ein Vorhofflimmern erst im zeitlichen Verlauf detektiert werden kann. In der CRYSTAL-AF-Studie konnte nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren sogar eine Rate von neu detektiertem Vorhofflimmern von 30% durch die Event-Rekorder-Implantation erzielt werden, 74% der Vorhofflimmern-Episoden verblieben dabei völlig asymptomatisch. Zudem weiß man, dass die Compliance bei bis zu 7-tägigen Langzeit-EKG-Messungen stark nachlässt, da das Monitoring über diesen langen Zeitraum meist als höchst unpraktisch empfunden wird. Darüber hinaus wird diskutiert, welchen Patientenpopulationen man denn zu einer Event-Rekorder-Implantation raten sollte, da es sich hierbei ja schließlich um einen operativen Eingriff handelt (und ein Event-Rekorder auch volkswirtschaftlich betrachtet nicht ganz billig ist) und sich so in jeder Hinsicht eine Aufwand/Kosten-Nutzen-Fragestellung herausbildet. In den bisherigen Untersuchungen zu dieser Fragestellung wurde deutlich, dass wahrscheinlich insbesondere bei Patienten mit vermehrten supraventrikulären Extrasystolen und atrialen Runs im *normalen Monitoring* oder *Langzeit-EKG* eine intensive Vorhofflimmern-Suche den meisten Effekt verspricht.

Hämodynamischer Schlaganfall

GRUNDSÄTZLICHES:

In der hier benutzten Einteilung werden alle Schlaganfälle, die zu hämodynamischen Problemen führen als hämodynamischer Schlaganfall eingeordnet. Im engeren Sinn meint man häufig mit dem Begriff *hämodynamischer Infarkt* jedoch nur Grenzzoneninfarkte.

GRENZZONENINFARKTE:

Pathogenese:

Die klassischen hämodynamischen Infarkte entstehen durch hochgradige Stenosen der proximalen hirnversorgenden Gefäße. Hierdurch kommt es im Bereich der letzten Wiese zu multiplen, meist kleineren Schlaganfällen (zum Beispiel in der Grenzzone zwischen A. cerebri anterior- und media-Versorgungsgebiet bei einer Carotis-Stenose). Die hämodynamisch relevante Stenose ist meistens

extrakraniell lokalisiert (z.B. an der Carotisbifurkation) und sorgt durch einen starken Druckabfall über der Verengung für eine Minderperfusion der Grenzzonen. Es gibt aber natürlich auch hämodynamische Infarkte durch Stenosen intrakranieller Gefäße.

Klassifikation:

Zur Klassifikation der Carotisstenosen existiert eine Einteilung in vier Stadien. Im klinischen Alltag wird diese Klassifikation jedoch kaum benutzt, dort werden vor allem der dopplersonographisch und angiographisch ermittelte Stenosegrad verwendet. Bei der Einteilung der Stenosegerade existieren zwei verschiedene Klassifikationssysteme: Das europäische (ECST) und das amerikanische (NASCET), welches sich mittlerweile durchgesetzt hat und zur Vermeidung von Missverständnissen als Einziges verwendet werden sollte. Der Unterschied ist folgender:

- Bei ***ECST*** wird der lokale Stenosegrad gemessen, das heißt, an der Stelle, an der die Stenose ist wird Gefäßdurchmesser mit Restlumen in Korrelation gesetzt,

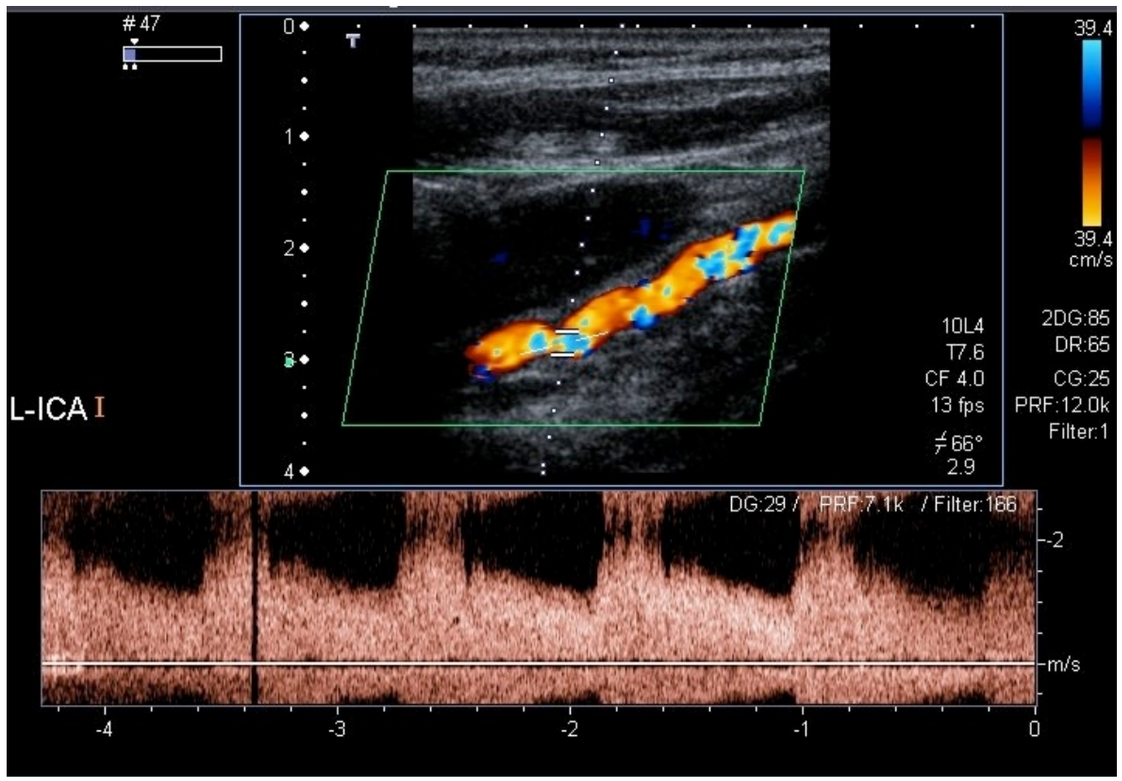
- bei ***NASCET*** wird das Restlumen mit dem Gefäßdurchmesser distal der Stenose ins Verhältnis gesetzt, dies ist etwas genauer.

Noch verwirrender erscheint das Ganze auf den ersten Blick, da Stenosen der hirnversorgenden Gefäße normalerweise durch die neurosonographische Untersuchung detektiert werden und man sich dort an der systolischen Spitzengeschwindigkeit (Vmax) orientiert und über die Geschwindigkeit und mehrere Zusatzkriterien indirekt auf den Stenosegrad schließt.

Tabelle 1.1 Klassifikation der Carotisstenosen

Stadium	Bedeutung
I	Asymptomatische Stenose oder Verschluss
II	Symptomatische Stenose mit Auftreten einer TIA
III	Symptomatische Stenose mit Auftreten kleinerer ischämischer Infarkte (ehemals PRIND)
IV	Symptomatische Stenose mit Auftreten großer Territorial- oder Grenzzoneninfarkte

Abbildung 1.8 circa 50%ige NASCET-Stenose in der linken ACI



Klinik:

Es kommt oft zu orthostatisch getriggerten, sich stotternd entwickelnden zerebralen Ischämien. Typisches Leitsymptom bei einer Carotis-Stenose ist neben den klassischen Schlaganfallsymptomen eine ***Amaurosis fugax***.

Tabelle 1.2 Vergleich NACET- und ECST-Stenosegrade (Arning C, Widder B, Reutern von G, Stiegler H, Görtler M. Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. Ultraschall in Med 2010;31(03):251–7.)

	NASCET	10 %	20-40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	Verschluss
	ECST	45 %	50-60 %	70 %	75 %	80 %	90 %	95 %	Verschluss
Haupt-kriterien	B-Bild	+++	+						
	Farb-Doppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	V_{max} im Stenosemaximum [cm/s]		150	200	250	300	350-400	100-500	
	V_{max} poststenotisch [cm/s]					> 50	< 50	< 30	
	Kollateralen					(+)	++	+++	+++
Neben-kriterien	Diastolische Strömungsverlangs. prästenotisch					(+)	++	+++	+++
	Strömungsstörung poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
	Enddiastolische V_{max} im Stenosemaximum [cm/s]			< 100	< 100	> 100	> 100		
	Konfetti-Zeichen				(+)	++	++		
	Stenoseindex ACI/ACC			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4		

Therapie:

Die prinzipielle Sekundärprophylaxe erfolgt zum einen mit Thrombozytenaggregationshemmern und penibler Behandlung von Risikofaktoren wie einer Hypercholesterinämie und einer arteriellen Hypertonie Die Blutdruckeinstellung ist jedoch so eine Sache: Um bei einer symptomatischen Stenose einen ausreichenden zerebralen Perfusionsdruck aufrechterhalten zu können, versucht man dann die Blutdruckwerte eher hochnormal bis leicht hyperton einzustellen.

Die eigentliche Therapie symptomatischer extrakranieller Stenosen besteht in der Behandlung der Stenose entweder durch eine operative Thrombektomie oder eine Stent-Implantation. Welche Versorgung hier besser ist, ist intensiver Streitpunkt der interventionell tätigen Neuroradiologen und der Gefäßchirurgen. Der derzeitige Wissensstand ist folgender:

- ***Asymptomatische Stenosen*** werden ausschließlich konservativ mit Behandlung der entsprechenden Risikofaktoren behandelt.

Tabelle 1.3 Beispielmedikation bei einer hochgradigen asymptomatischen Stenose der extra- oder intrakraniellen Gefäße

ASS 100 mg	1			
Simvastatin 40 mg			2	
Ramipril 5 mg	1		1	

Abbildung 1.9 „Original"-SPAC-Schema zur medikamentösen Behandlung vor und nach Carotis-Stent-Implantation. Hieraus hat sich das „modifizierte" Schema abgeleitet, welches häufig bei intrakraniellen Stenosen gegeben wird.

Stentgestützte perkutane Angioplastie der Arteria carotis (SPAC) Medikationsschema	
präinterventionell	**postinterventionell**
Ab 3 Tage vor Intervention: • 100 bis 325 mg ASS/d p.o. • 75 mg Clopidogrel/d p.o. • 2 x 40 mg Enoxaparin-Natrium/d s.c.	• Über 3 Tage: 2 x 40 mg Enoxaparin-Natrium/d s.c. • Über 4 Wochen: 75 mg Clopidogrel/d p.o. • Dauerhaft: 100 mg ASS/d p.o. (Cave Kontraindikationen)

Tabelle 1.4 „Modifiziertes" SPAC-Schema zur Behandlung symptomatischer intrakranieller Stenosen.

ASS 100 mg	1			
Clopidogrel 75 mg	1			
Simvastatin 40 mg			2	
Clexane 0,4 ml s.c.	1		1	

Ausnahme sind Einzelfallentscheidungen bei besonderer Gefährdungslage des Patienten.

- *Ältere Patienten* mit einer Lebenserwartung von > 5 Jahren und einer > 80%igen Carotis-Stenose profitieren eher von einer Operation.
- Wider Erwarten sind es die *jüngeren Patienten*, bei denen eine Stentversorgung die bessere Option ist.

Die operative und interventionelle Versorgung in den ersten 48 Stunden nach Schlaganfall scheint mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko behaftet, als die Versorgung nach 72 Stunden und später.

Bei intrakraniellen Stenosen ist die Situation hingegen eine ganz andere. Dort musste eine große Therapiestudie mit Stenting symptomatischer intrakranieller Stenosen wegen einer massiv erhöhten Nebenwirkungsrate abgebrochen werden. Eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie existiert aber auch nicht, da es hierzu ebenfalls keine belastbaren Studien gibt. Etabliert hat sich auf der Basis von Expertenmeinungen das sogenannte *SPAC-Schema* (doppelte Thrombozytenaggregationshemmung, niedermolekulares Heparin gewichtsadaptiert in halber therapeutischer Dosis) für circa drei Monate. Dieses Medikationsschema ist wiederum der empfohlenen Medikation nach Carotis-Stent-Implantation entlehnt. Zusätzlich wird meistens ein Statin in doppelter Standarddosis gegeben.

DISSEKTIONEN:

Definition und Ätiologie:

Dissektionen der hirnversorgenden Gefäße können spontan oder nach einem Trauma (häufig Bagatelltraumen) entstehen. Die Carotis-Dissektion ist deutlich häufiger als die Vertebralis-Dissektion. Meistens besteht eine Bindegewebeverletzung oder -schwäche, so dass es dann im Verlauf relativ spontan zum Intimaeinriss und der Gefäßdissektion kommen kann. Betroffen ist die A. carotis interna meistens in ihrem distalen extrakraniellen Verlauf, die A. vertebralis am Übergang in den intrakraniellen Abschnitt.

Klinik:

Die Patienten klagen zunächst oft über ziehende lokale Schmerzen, klassischerweise kommt es dann bei der ACI-Dissektion zum Horner-Syndrom und zu kaudalen Hirnnervenausfällen, erst im Verlauf zu Infarkten im vorderen Stromgebiet. Bei der Vertebralisdissektion entstehen - wenig verwunderlich - Hirnstamm- und Kleinhirninfarkte.

Diagnostik:

Die Diagnostik erfolgt Bildgebend mittels Ultraschall und Schnittbildgebung. In CT- oder MRT-Angiographien kann die Dissektion häufig mit einem pyramidenartig zulaufenden Restlumen dargestellt werden. Zudem kann eine spezielle MRT-Sequenz - die axiale fettsupprimierte T1-Wichtung - das Wandhämatom der Dissektion zeigen.

Therapie:

Die *klassische* Therapie der Dissektion besteht zunächst in einer Vollheparinisierung und dann für drei bis sechs Monate in einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten (die neuen Antikoagulanzien sind nicht zugelassen!). Ist dann sonographisch kein Restbefund mehr darstellbar, wird lebenslang ASS gegeben, ansonsten für weitere drei bis sechs Monate die orale Antikoagulation weitergeführt und dann eine weitere Kontrolle durchgeführt. Dieses Vorgehen beinhaltet allerdings zwei entscheidende Probleme: Erstens waren in den durchgeführten Studien Thrombozytenaggregationshemmer absolut gleichwertig zur oralen Antikoagulation, zweitens beruht das geschilderte zeitlich gestaffelte Vorgehen nur auf Erfahrungswerten, statistisch belastbare Daten hierzu gibt es nicht.

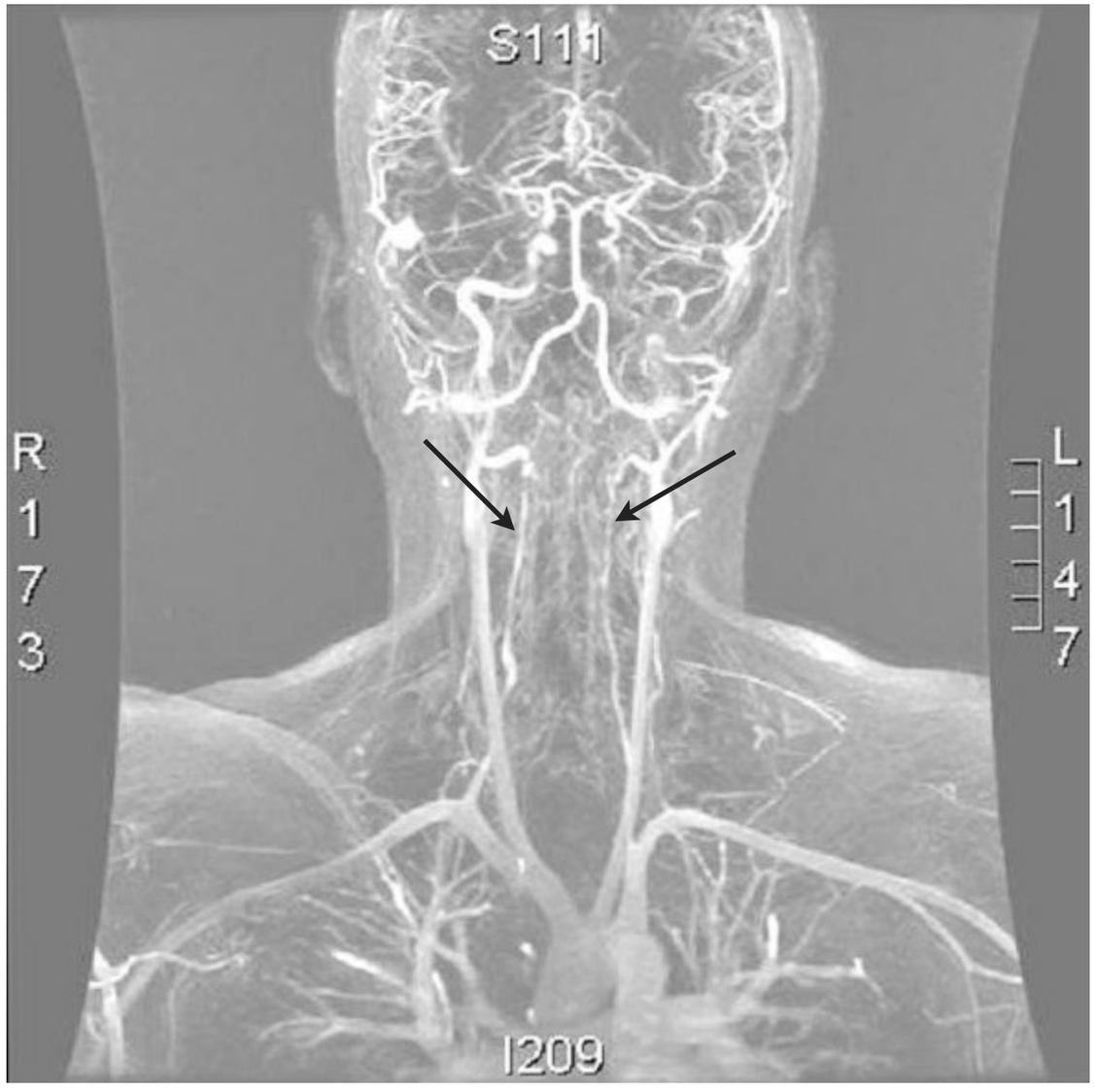
Prognose:

In 85% der Fälle kommt es innerhalb von drei Monaten zur Rekanalisierung. Nach sechs Monaten ist die Wahrscheinlichkeit der Wiedereröffnung des Gefäßlumens hingegen nur noch sehr gering.

VERSCHLUSS EINES HIRNVERSORGENDEN GEFÄßES:

Auch beim embolischen oder arteriosklerotischen Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes resultiert ein hämodynamischer

Abbildung 1.10 Patienten mit beidseitigen Vertebralisdissektionen (relativ seltener Befund), MRT-Angiographie



Schlaganfall. Je mehr Kollateralen vorhanden sind, desto kleiner ist meist das resultierende Infarktareal. Das bedeutet auch, dass bei langsamen, arteriosklerotischen Verschlüssen meistens kleinere Infarkte resultieren, da der Körper hier sehr lange Zeit zur Ausbildung von Kollateralen hatte. Nach einem Gefäßverschluss gilt eigentlich der Spruch *zu ist zu*. Damit beschreibt man ein eigentlich sehr geringes Reinfarktrisiko. Interessanterweise kann man jedoch immer wieder

Schlaganfälle bei Patienten mit zum Beispiel einem ACI-Verschluss im ACI-Versorgungsgebiet beobachten, meist im Rahmen einer (Teil)Rekanalisierung oder durch Thrombusanlagerungen an den Gefäßverschluss.

Mikroangiopathischer Schlaganfall

Der mikroangiopathische Schlaganfall wird weiter unten im entsprechenden Kapitel vorgestellt.

Spezielle Schlaganfallformen

MALIGNER MEDIAINFARKT:

Bei jüngeren Patienten mit wenig Reserveräumen durch die engen Liquorräume kann es bei Hauptstammverschlüssen zum malignen Mediainfarkt kommen, bei dem es durch die infarktbedingte Hirnschwellung zu einer massiven Hirndrucksymptomatik kommt. Diese muss zum Teil auch operativ mit einer Kraniotomie behandelt werden, da sie ansonsten tödlich verläuft. Der maligne Mediainfarkt hat auch bei operativer Versorgung eine Mortalität von bis zu 34%. Zudem ergibt sich das Problem, dass mit einer operativen Dekompression mehr Patienten schwerst-behindert überleben, da diese ansonsten durch den riesigen Infarkt gestorben werden. Da zunehmend Patientenverfügungen aber auch im Sinne *ich möchte nicht als Vollpflegefall dahinvegetieren* ausgefüllt und interpretiert werden, muss eine solche operative Maßnahme mit den Angehörigen des Patienten gründlich besprochen werden. Parallel muss aber auch die infauste Prognose beim abwartenden Verhalten erläutert werden und dann eine Entscheidung getroffen werden, und das alles in relativ kurzer Zeit. Die Entscheidung für oder gegen eine Dekompression ist immer eine individuelle ethische Entscheidung, ein richtig oder falsch gibt es nicht. Ein Patient mit einem Infarkt wie im Beispielbild wird

Abbildung 1.11 Kompletter, raumfordernder, maligner Mediainfarkt rechts. Es ist das gesamte Mediastromgebiet betroffen.



aller Voraussicht nach eine schwere hoch- oder höchstgradige spastische Hemiparese links behalten. Ein selbstständiges Leben ohne Pflegebedürftigkeit erscheint nicht realistisch, dennoch entwickeln viele schwer betroffene Patienten erst in einigem Abstand vom Schlaganfallereignis wieder eine deutliche subjektive Lebensqualität, unabhängig vom Schweregrad der Behinderung.

MIGRANÖSER INFARKT:

Schon lange ist bekannt, dass die Migräne mit Aura das relative Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen um den Faktor 2 erhöht.

Hauptsächlich passiert dies durch das Auftreten von migranösen Infarkten, die insgesamt < 1% aller Schlaganfälle ausmachen, bei jungen Menschen jedoch bis zu 14%. Typischerweise manifestiert sich ein migranöser Infarkt mit einer persistierenden Migräneaura. Ganz charakteristisch ist, dass sich ein migranöser Infarkt mit der jeweils individuellen Aura manifestiert, nur dass diese länger als gewöhnlich persistiert. Pathophysiologisch nimmt man an, dass es durch die für die Aura verantwortlich gemachte cortical spreading depression zu einer Minderperfusion kommt, die dann bei einzelnen Menschen auch zu einer manifesten Ischämie führen kann.

WALLENBERG-SYNDROM:

Definition und Pathogenese:

Das Wallenberg-Syndrom entsteht durch einen isolierten Verschluss der A. cerebelli posterior inferior (PICA) oder der distalen A. vertebralis und ist gar nicht so selten, wie man zunächst vermuten könnte. Ein Wallenberg-Syndrom entsteht entweder durch eine Basilaris-Embolie, welche sich schnell genug auflöst und so nur zu einem kleinen Infarkt führt, oder durch einen lokalen mikro- oder makroangiopathischen Prozess.

Klinik:

Durch die strategisch ungünstige Stelle für einen Infarkt kommt es im Vollbild ipsilateral zu Hirnnervenausfällen mit Gaumensegel-, Pharynx und Stimmbandparesen, einem Trigeminusausfall und durch die Mitbeteiligung des Ncl. vestibularis inferior zu einer Hemiataxie und einer Fallneigung zur betroffenen Seite. Durch die Mitbeteiligung autonomer Fasern besteht zudem ein ipsilaterales Horner-Syndrom. Kontralateral imponiert vor allem eine dissoziierte Sensibilitätsstörung.

Abbildung 1.12 MRT-Diffusion mit Hirnstamminfarkt links



Allgemeinsymptome wie Schwindel. Schluckauf, Erbrechen und Kopfschmerzen können ebenfalls auftreten.

Der Clou an der ganzen Sache ist nun aber, dass das Wallenberg-Syndrom viel häufiger eben nur inkomplett auftritt und nur einige der beschriebenen Symptome vorliegen, besonders häufig - zumindest gefühlt - Schwindel.

BASILARIS-THROMBOSE / BASILARIS-EMBOLIE:

Definition und Ätiologie:

Das worst-case-Szenario des ischämischen Schlaganfalls schlechthin ist die Basilaris-Thrombose, bzw. die -Embolie (Nomenklatur je nach Ätiologie). Sie hat unbehandelt eine Mortalität von circa 90% und entsteht entweder durch eine dann meist kardiale Embolie oder einen lokalen arteriosklerotischen Gefäßverschluss. Die akute vitale Bedrohung durch eine Basilaris-Thrombose bzw. einen

Vertebralisverschluss entsteht durch die Mitbeteiligung des Hirnstammes und der Medulla oblongata.

Das Basilariskopfsyndrom ist so etwas wie die kleine Schwester der Basilaris-Thrombose mit diskreterer neurologischer und oft manifester psychiatrischer Klinik (u.a. Psychosen) und deutlich geringerer Mortalität (< 10%).

Klinik:

Die typische Klinik beginnt mit einem fluktuierenden Verlauf mit Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit und Bewusstseinsminderung. Nach einiger Zeit kommen dann meist Dysarthrie, einseitige Parästhesien, Pupillen- und Augenbewegungsstörungen und Hirnstammsymptome (Wallenberg-Syndrom) hinzu. Im Spätstadium kommt es zu einer Hemi- oder Tetraparese und in seltenen Fällen zum Locked-in-Syndrom.

Diagnostik:

Da sich in der nativen CCT meist in den Frühstadien kein wegweisender Befund zeigt, muss bei jedem Patienten mit V.a. eine Basilaris-Thrombose – das heißt bei jedem Patienten mit einer unklaren Bewusstseinsminderung für die es keine andere Erklärung gibt – eine CT-Angiographie durchgeführt werden.

Therapie und Prognose:

Aufgrund der hohen Letalität gilt für die Therapie, dass es im Gegensatz zu anderen Territorialinfarkten kein so starres Zeitfenster und auch eine weitaus großzügigere Risikoabwägung gibt. Die Mortalität auch bei lokaler intraarterieller Lyse oder mechanischer Rekanalisation beträgt immerhin noch 40 bis 60%, eine Rekanalisation gelingt in bis zu 60% der Fälle.

Besteht ein Koma > 3 oder eine Tetraplegie > 6 Stunden ist die Prognose extrem schlecht und die Komplikationsrate äußerst hoch, so dass dies eine mindestens relative Kontraindikation für eine Behandlung ist.

KLEINHIRNINFARKT:

Ätiologie:

Kleinhirninfarkte machen bis zu 15% aller ischämischen Schlaganfälle aus. Meistens sind die A. cerebelli superior inferior (AICA) oder die A. cerebelli posterior inferior (PICA) betroffen.

Klinik und Prognose:

Die Patienten bemerken Kleinhirnsymptome wie Schwindel, Nystagmus, Erbrechen und Ataxie. Dabei besteht keine Korrelation zwischen der Ausprägung der Klinik und der Infarktgröße (d.h. kleine Infarkte können durchaus eine starke Klinik verursachen und umgekehrt). Kleinhirninfarkte werden sehr schnell vom Gehirn kompensiert, die Klinik hält meist nur für wenige Tage an. Entsprechend gut ist die Prognose, > 75% der Patienten verbleiben ohne relevante Defizite.

SUBCLAVIAN-STEAL-SYNDROM:

Definition und Ätiologie:

Eine klinische Rarität ist das Subclavian-Steal-Syndrom. Dabei kommt es bei einer proximalen Subclaviastenose zu einer Flussumkehr in der betreffenden A. vertebralis und so zu einer zerebralen Minderperfusion.

Klinik:

Die klassische Klinik besteht aus einer meist unsystematischen Schwindelsymptomatik und dazu einer vermehrten Ermüdbarkeit des

betreffenden Armes, belastungsabhängige Schmerzen und gegebenenfalls einem Raynaud- Phänomen.

Diagnostik und Therapie:

Die Diagnostik gelingt v.a. mittels Farbdoppleruntersuchung. Mit einer Stentimplantation in die A. subclavia kann das Subclavian-Steal-Syndrom meistens gut behandelt werden.

Notfalldiagnostik und Akuttherapie des akuten ischämischen Schlaganfalls

Vorbemerkung:

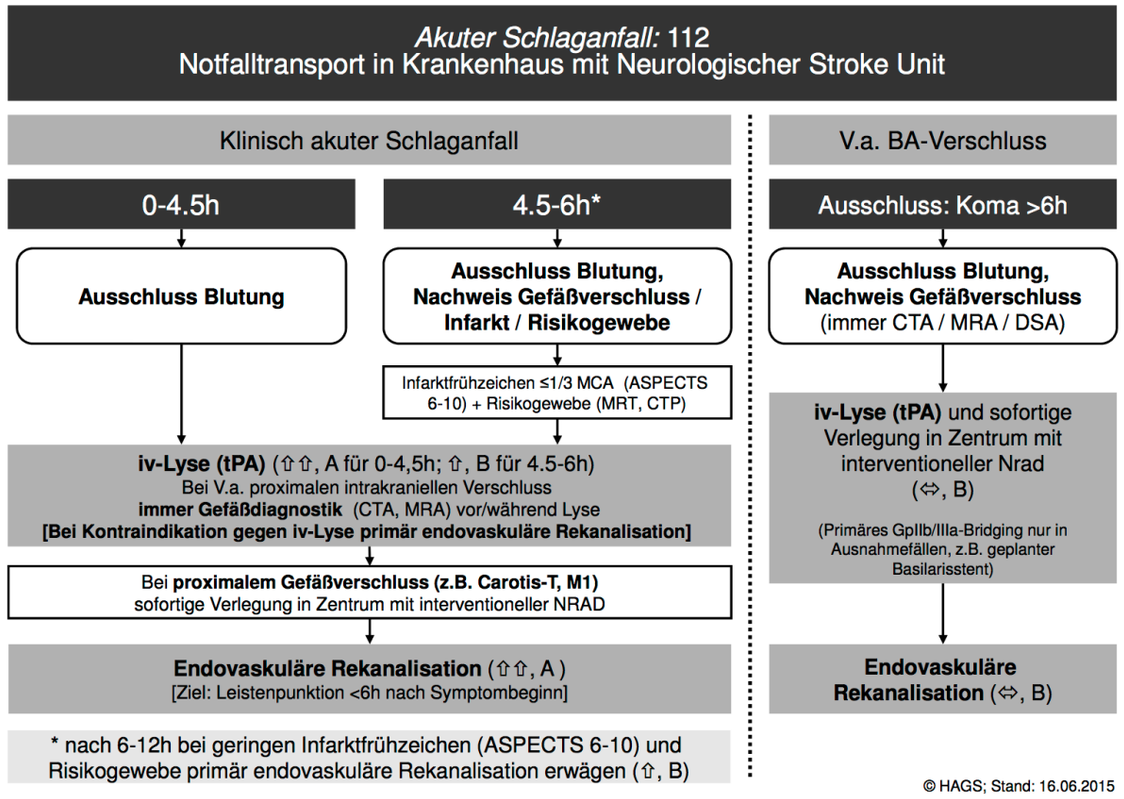
Beim ischämischen Schlaganfall muss man die Notfalldiagnostik und Akuttherapie strikt von der Routine-Schlaganfalldiagnostik und Sekundärprophylaxe trennen. Die Notfalldiagnostik dient dabei der Differenzierung zwischen Blutungsereignis und Ischämie, der Identifizierung von Patienten, welche von einer Akuttherapie profitieren können und der Wahl der richtigen Akuttherapie.

Klinisches Vorgehen beim ischämischen Schlaganfall im Thrombolysezeitfenster

Dreh- und Angelpunkt der Notfalldiagnostik und -therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls ist das 4,5-Stunden-Thrombolysezeitfenster. Dies begründet sich zunächst einmal auf den Zulassungsbeschränkungen der (zumindest bis Ende 2014) einzigen evidenzbasierten Akuttherapie beim ischämischen Schlaganfall: ***Der systemischen Thrombolyse***.

Die Thrombolyse wurde zunächst für Lysen in den ersten 3 Stunden nach Ereigniseintritt zugelassen. Auf Grund von Ergebnissen aus Register-Studien erfolgte dann die Erweiterung des Zeitfensters auf

Abbildung 1.13 Aktuelles Therapieschema der Hamburger Arbeitsgemeinschaft Schlaganfall ()HAGS)



aktuell 4,5 Stunden. In manchen Regionen (z.B. in Hamburg) wird auch das Konzept eines *erweiterten Zeitfensters* bis 6 Stunden nach Ischämiebeginn propagiert, in dem eine systemische oder interventionelle Therapie bei einem günstigen Mismatch in der multimodalen Bildgebung (siehe unten) und fehlenden oder nur geringen Infarktfrühzeichen als individueller Heilversuch empfohlen wird.Statistisch nähert sich nach durchschnittlich 6 Stunden die ***number needed to treat*** der ***number needed to harm*** gefährlich an und der Effekt der Thrombolyse für ein gutes Outcome wird zunehmend von der steigenden Komplikationsrate nivelliert. Zudem ist es natürlich so, dass die Erholungsaussichten und damit die number needed to treat 90 Minuten nach Ereigniseintritt dtl. besser sind als nach 180 Minuten und erst recht als nach 270 Minuten, da die

Neuronen kontinuierlich absterben und nicht 4,5 Stunden überleben und dann schlagartig zu Grunde gehen. Aus diesen Überlegungen ergibt sich der zugegebenermaßen etwas dämliche Spruch *time is brain*. Daher muss jeder Patient mit Verdacht auf einen akuten ischämischen Schlaganfall sofort mit dem Rettungsdienst in das nächstgelegene geeignete Krankenhaus gebracht werden. Als geeignet zählt ein Krankenhaus, wenn es über die Möglichkeit einer 24-stündigen Bildgebung mittels CT oder MRT und zur sofortigen i.v.-Thrombolyse verfügt und es eine Stroke Unit gibt. Die Diagnostik des akuten Schlaganfalls im 4,5 Stunden-Thrombolysezeitfenster unterliegt einem recht streng einzuhaltenden Algorithmus und kann z.B. anhand eines Lyseprotokolls abgearbeitet werden. In der Regel besteht sie aus:

- Einer schnellen neurologische Untersuchung und Anamnese in der Notaufnahme, Scoring der Defizite nach der NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale).
- Einer orientierenden internistischen Untersuchung.
- Der Messung des Blutdruckes, der Herzfrequenz, der Temperatur und des Blutzuckers.
- Der Abnahme einiger Laborparameter (mindestens Blutzucker, Gerinnung, Blutbild). Der Blutzuckerwert (BZ) wird deshalb bestimmt, weil Hypo- und Hyperglykämien so ziemlich jede neurologische Symptomatik nachahmen können und weil prinzipiell immer bei bewusstseinsgeminderten Patienten ein BZ bestimmt werden muss, um keine Hypoglykämie oder ein hyperglykämisches Koma zu übersehen.

Abbildung 1.14 Beispiel für ein Lyseprotokoll

Einschlusskriterien

Anamnestische Einschlusskriterien		
☐	Alter	18 - 80 Jahre
☐	Neurologie	**kein** Z.n. ICB, SAB, Aneurysma, AVM, maligner Hirntumor, Frühanfall
		kein Schlaganfall (**TIA kein Ausschlussgrund**), neuro-chirurgische OP, Kopfverletzung (< 3 Monate)
☐	Innere	**kein** Myokardinfarkt, Ulcuskrankheit, Ösophagusvarizen, Leberzirrhose, Pankreatitis, metastasiertes Karzinom
☐	Chirurgie	**kein** Polytrauma, größere OP, Hb-relevante Blutung (< 3 Monate)
☐	Gynäkologie	**keine** Schwangerschaft, keine Entbindung (< 2 Wochen)
☐	Intervention	**keine** Lyse, Reanimation, ZVK-Anlage oder Punktion an nicht komprimierbarer Stelle, i.m.-Injektion (< 2 Wochen)
☐	Medikation	**keine** OAK mit Vitamin-K-Antagonisten, Dagibatran, Rivaroxaban

Zeitdokumentation					
Ereignis					
Übergabezeit					
Ankunft Arzt					
Ankunft CT					
Ende CT					
Bolus					
Lyse					
DTNT:					

Klinische Einschlusskriterien			
☐	RR		< 185 / 110 mmHg
☐	BZ		> 50 ... < 400 mg/dl
☐	NIHSS		4 ... 25 oder Aphasie

Radiologische Einschlusskriterien	
☐	**keine** Hirnblutung
☐	**keine** ausgedehnten Frühzeichen (> 1/3 Stromgebiet)
☐	**keine** schwere SAE

Bildgebende Verfahren	
☐	CCT nativ
☐	CT-Angiographie
☐	CT-Perfusion
☐	MRT
☐	Duplex / Doppler
☐	Ultraschall-Kontrastmittel

Letzter Check	
☐	**Stabiles** neurologisches Defizit
☐	**keine** relevante Differentialdiagnose (Hypoglykämie, Aortendissektion, SAB, Enzephalitis)
☐	**Zeitfenster** < 4,5 h
☐	**Ausnahme Basilaristhrombose**: Zeitfenster bei Koma < 3h, bei Tetraplegie < 6h
☐	**Ausnahme M1-Verschluss & Carotis-T-Verschluss**: Rücksprache Neuroradiologie

Labor	
☐	Thrombozyten > 100.000
☐	INR < 1,5 - 1,7
☐	TZ normal

Lyse

Dosierung rtPA (Actilyse, im Kühlschrank auf SU)												
Gewicht	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	0,9 mg/kg KG
Gesamt	*45*	*50*	*54*	*59*	*63*	*68*	*72*	*77*	*81*	*86*	*90*	10 % als Bolus
Bolus	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	90 % über 1h
Infusion	40	45	49	53	57	61	65	69	73	77	81	max 90 mg

Dosierung Tirofiban (Aggrastat 50 µg/ml)															
Gewicht	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120
< 30 min	24	28	28	32	32	36	40	40	44	44	48	52	52	56	56
> 30 min	6	7	7	8	8	9	10	10	11	11	12	13	13	14	14
Dosierung	30 min Initialdosis, danach Erhaltungsdosis														
CAVE	GFR < 30 ml/min -> halbe Dosis														

Begründung

Sollte von den Einschlusskriterien abgewichen werden, bitte begründen. Wird trotz Zeitfenster keine Lyse durchgeführt **immer** begründen!

Unterschrift:

- Des Ableitens eines EKGs zur ersten Ätiologieabklärung (Vorhofflimmern).
- Der Durchführung der Notfallbildgebung mittels CT / MRT.

Die Zeitabstände der einzelnen Abläufe sind in den Zertifizierungskriterien für Stroke Units festgelegt. Spätestens 10 Minuten nach Eintreffen im Krankenhaus sollte ein Patient mit dem Verdacht auf einen akuten ischämischen Schlaganfall von einem neurologisch erfahrenen Arzt gesehen worden sein. Eine CT sollte spätestens nach weiteren 15 Minuten begonnen worden sein, eine eventuelle Thrombolyse nach 60 Minuten (***door-to-needle-time***). Eine Aufnahme auf eine Stroke Unit oder Intensivstation sollte innerhalb von drei Stunden erfolgt sein.

Bildgebung

Die sofortige Notfallbildgebung erfolgt zunächst einmal lediglich zur Differenzierung zwischen einer intrazerebralen Blutung und einer Ischämie, da mit dem Blutungsausschluss eines der formalen Einschlusskriterien für eine i.v.-Thrombolyse schon erfüllt ist. Darüber hinaus ist es aber natürlich so, dass man mit der Bildgebung auch gleich eine erste Abklärung von Lokalisation und Ausdehnung der Ischämie gewinnt und meistens schon eine erste ätiologische Einordnung (Territorial-, Grenzzoneninfarkt oder mikroangiopathischer Infarkt) gelingt. Darüber hinaus kann mittels MRT-Diagnostik und Perfusions-CT Risikogewebe (Penumbra) nachgewiesen werden.

NATIV-CCT:

Die Nativ-CCT ist eine sehr schnell und unkompliziert durchzuführende Untersuchungsmethode und die derzeit zugelassene und minimal eingeforderte Form der Bildgebung in der notfallmäßigen Schlaganfalldiagnostik. Die Nativ-CCT kann mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität frische Blutungsereignisse detektieren (*Blutungsausschluss*).

Wie im Pathophysiologie-Abschnitt beschrieben, lassen sich in der Nativ-CT durchaus Infarktfrühzeichen identifizieren, welche der Phase des zytotoxischen Ödems entsprechen. Frühzeichen einer Ischämie in der CT sind die frühe Hypodensität der Stammganglien und des Kortexbandes, ein hyperdenses Arterienzeichen (durch den Thrombus selber) und eine sulcale Verschwellung. Um systematisch nach Infarktfrühzeichen zu suchen, hat sich der ASPECT-Score bewährt. Alte Ischämien zeigen sich in der CT hingegen als raumgebende hypodense Demarkierungen von Cortex und/oder Marklager.

Rein formal reicht eine Nativ-CCT als Basisuntersuchung vor Einleitung einer i.v.-Thrombolyse völlig aus. Allerdings wird von derartig *sparsamen* Untersuchungsprotokollen zunehmend Abstand genommen.

CT-ANGIOGRAPHIE:

Üblich ist zumindest die Ergänzung einer CT-Angiographie bei allen Patienten, welche hinsichtlich des Zeitfensters oder Infarktlokalisation (Hauptstammverschluss, vertebrobasiläre Ischämie) noch für eine Akutbehandlung in Frage kommen. Im Zweifelsfall gilt, lieber eine CT-Angiographie (mit der damit verbundenen Strahlenbelastung) zu verantworten, als eine zu wenig und einen interventionspflichtigen Gefäßbefund zu übersehen. Die CT-Angiographie ist als *Ausgussverfahren* bei höhergradigen Stenosen der MR-TOF-Angiographie deutlich überlegen, da sie auch in diesen Fällen ein anatomisch korrektes Bild der hirnversorgenden Gefäße liefert. Hauptnachteil neben der deutlich höheren Strahlenbelastung als bei der Nativ-CT ist die Erfordernis der CT-Kontrastmittelgabe. CT-Kontrastmittel ist zum Einen jodhaltig und damit bei latenten oder manifesten Hyperthyreosen kontraindiziert, zum Anderen stark allergieinduzierend und Drittens nephrotoxisch (insbesondere bei

schon vorher eingeschränkter Nierenfunktion). Da in der Schlaganfall-Notfalldiagnostik häufig keine Zeit bleibt, um auf Nierenretentionsparameter und Schilddrüsenwerte zu warten, geht man mit der Veranlassung einer CT-Angiographie immer ein gewisses Risiko ein.

CT-PERFUSION / MULTIMODALE CT-BILDGEBUNG:

Mit der CT-Perfusionsmessung lassen sich der MRT-Perfusion ähnliche, allerdings schneller zu generierende, Schnittbilder des Gehirns erzeugen, die über ein *Mismatch* zwischen infarziertem und vom Infarkt bedrohten Gewebe Auskunft geben können und zwar auch dann, wenn in der Nativ-CT noch keine Infarktfrühzeichen zu detektieren sind. Im Vergleich zur Nativ-CCT lassen sich mit der CT-Perfusion eine deutlich bessere Sensitivität (86% statt 66%) und Spezifität (93% statt 65%) zur Detektion zerebraler Ischämien erzielen.

Grundüberlegung ist es, nach Kontrastmittelapplikation die An- und Abflutung des Kontrastmittels im Gehirn in einer festgelegten Messstrecke zu messen. Hauptproblem sind eine sehr geringe Messstrecke bei 16-Zeilen-CTs (nämlich nur 2 cm die man vorher fast schon prophetisch festlegen muss) und die hohe Strahlenbelastung, da über circa 1 min immer wieder eine CT-Aufnahme der selben Hirnschicht angefertigt wird und - analog zu der Nativ-CCT - die allenfalls mäßige Auflösung in der hinteren Schädelgrube mit dort eingeschränkter Sensitivität bei der Infarktdetektion. Mit den heute zunehmend üblichen 128-Zeilen-CT und angepassten (weniger strahlenbelastenden) Messprotokollen lassen sich annehmbare CT-Perfusionsmessungen des gesamten Gehirns erstellen. Hierbei werden üblicherweise 4 Parameter generiert, die in farbcodierten Karten dargestellte werden. Diese Parameter tragen die ziemlich kryptischen Bezeichnungen CBV, CBF, MTT und TTP.

- Die ***MTT*** (mean transit time) beschreibt dabei die Zeit in der das Kontrastmittel im Gewebe an- und wieder abflutet. Normalerweise dauert dieser Vorgang zwischen 4 und 6 Sekunden. Bei einem Gefäßverschluss kommt es im dahinter liegenden Gewebe zu einer verzögerten Durchblutung, entsprechend verzögert sich auch die MTT. Somit entspricht die Zone einer verzögerten MTT in etwa dem Risikogewebe, also der Penumbra. Denn hierbei handelt es sich ja um Gewebe, welches gerade noch so, aber schon schlechter, durchblutet wird.

- In eine ähnliche Richtung geht die ***TTP*** (time to peak). Hiermit meint man die Zeit bis das Kontrastmittel bis zur maximalen Konzentration angeflutet ist. Die Interpretation einer gestörten TTP, welche normalerweise unter 4 Sekunden liegt, ist die selbe wie die der gestörten MTT.

- Der eine *Gegenpart* zu MTT und TTP ist zum einen das ***CBV*** (cerebral blood volume). Also wie viel Blut sich pro Gewebeeinheit im Gehirn befindet. Normal sind Werte von 5 bis 6 ml/100 g für die graue Substanz und von 2 bis 3 ml/100 g für das Marklager. Unter einem CBV-Wert von 2 ml/100 g ist von einer Ischämie auszugehen.

- Den anderen Gegenpart zu MTT und TTP stellt der sich mir irgendwie verständlicher erscheinende ***CBF*** (cerebral blood flow) dar, der im Grunde aber genau das selbe wie das CBV beschreibt. Normal ist ein Blutfluss von 50 ml/100 g/min. Unter einem CBF-Wert von 20 ml/100 g/min kann man eine ischämische Funktionsstörung erwarten. Unter einem Wert von 10 bis 15 ml/100 g/min geht man von einer derart schweren Ischämie aus, dass es in diesem Gebiet zu einer Gewebsnekrose kommt.

Vereinfachend kann man also sagen, dass MTT und TTP die Penumbra und CBV und CBF das schon untergegangene Gewebe, also den *Infarktkern*, beschreiben. Aus der Diskrepanz zwischen den Arealen ergibt sich dann das Mismatch (oder eben auch nicht). Den besten prädiktiven Wert dabei haben offenbar CBV und MTT. Bislang verfügbare Studien legen nahe, dass eine MTT-Verlängerung im Seitenvergleich auf 150% ziemlich gut als Surrogatparameter für die Penumbra dienen kann.

NOTFALL-SCHLAGANFALLDIAGNOSTIK MITTELS MRT:

Die initiale Schlaganfalldiagnostik mittels MRT ist im Gegensatz zur Bildgebung mit der CT in Deutschland bei Weitem nicht flächendeckend verfügbar. In der Regel benutzen nur große Schlaganfallzentren, z.B. Unikliniken die MRT zur Notfalldiagnostik. Im weiteren Verlauf bekommt aber mittlerweile fast jeder Schlaganfallpatient eine MRT zur Schlaganfallabklärung.

Am wichtigsten bei der MRT-Notfalldiagnostik ist die Erstellung von Diffusions- und Perfusionssequenzen, um über das dortige evtl. Mismatch eine Aussage über Risikogewebe (Penumbra) machen zu können. Die MRT-Untersuchung dauert im Vergleich zur CCT deutlich länger. Für die Diffusionswichtungen DWI und TOF sind circa drei Minuten zu veranschlagen. Zeigen diese einen Gefässverschluss wird die Thrombolyse vorbereitet. Währenddessen werden FLAIR, T2* und PWI gefahren. Dies dauert etwa neun Minuten. Ist eine Blutung ausgeschlossen und konnte ein Mismatch zwischen Perfusions- und Diffusionssequenz diagnostiziert werden, kann so nach zwölf Minuten die Thrombolyse beginnen. Nur in Zweifelsfällen ist eine CE-MRA (KM-MRT-Angiographie) erforderlich.

Akutbehandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls:

SYSTEMISCHE THROMBOLYSE:

Die Standardbehandlung (und die momentan einzig zugelassene Therapie) des akuten ischämischen Schlaganfalls im 4,5-Stunden-Zeitfenster besteht aus einer i.v.-Thrombolyse. Ziel der Thrombolyse ist die Rettung des Risikogewebes (Penumbra). Direkt durch den Gefäßverschluss verloren gegangenes Gewebe ohne Kollateralen lässt sich nicht mehr retten.

Für die i.v.-Thrombolyse gibt es festgelegte ***Einschlusskriterien***:

- Es muss ein akuter Schlaganfall mit einem stabilen neurologischen Defizit vorliegen (keine TIA!). Weiterhin muss eine intrazerebrale Blutung durch ein CT ausgeschlossen sein.

- Die Behandlung muss 4,5 Stunden nach Symptombeginn begonnen haben und durch einen in neurologischer Intensivmedizin erfahrenen Arzt auf einer Stroke Unit durchgeführt werden.

- In Europa muss an einem Qualitätssicherungsprogramm teilgenommen werden.

Kontraindikationen für eine i.v.-Thrombolyse sind ein Blutzuckerwert von < 50 mg/dl oder > 400 mg/dl, ein systolischer Blutdruck > 185 mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck von > 110 mmHg. Blutdruck und Blutzucker können natürlich erst normalisiert werden und dann der Schlaganfall behandelt werden. Ein stattgehabter Schlaganfall innerhalb der letzten drei Monate oder eine OP innerhalb der letzten drei Wochen stellen relative Kontraindikationen dar, ebenso eine deutliche Mikroangiopathie (SAE). Die suffiziente

Einnahme von oralen Antikoagulanzien oder das Vorliegen einer Gerinnungsstörung sind absolute Kontraindikationen.

Die i.v.-Lyse erfolgt gewichtsadaptiert mit rtPA, hiervon werden 10% als Bolus und 90% als Infusion über eine Stunde gegeben. Auf Grund der sehr kurzen Halbwertszeit von rtPA dürfen zwischen Bolusgabe und Beginn der kontinuierlichen Infusion maximal 5 Minuten liegen. Die number needed to treat liegt je nach Zeitfenster zwischen 4,5 und circa 20. Die hauptsächlich relevante Nebenwirkungen ist natürlich das Auftreten von Blutungskomplikationen. Des Weiteren wird in circa 2% der Fälle vom Auftreten eines Angioödems, meistens im Gesichtsbereich, berichtet. Erklären tut man diese eher merkwürdig anmutende Nebenwirkung durch die Aktivierung des Komplementsystemes durch Plasmin (und rtPA ist ja ein Plasminogenaktivator). Therapeutisch werden beim Auftreten eines Angioödems Antihistaminika und Steroide gegeben.

Auf den meisten Stroke Unit gibt es für Patienten, die eine i.v.-Thrombolyse erhalten, spezielle Behandlungspfade mit besonders engmaschiger Blutdrucküberwachung, Bettruhe usw. Während und kurz nach Durchführung einer Thrombolyse sollten zudem auf Grund der unter der Lyse *wirklich* aufgehobenen Gesinnungsfunktion des Blutes Maßnahmen wie das Anlagen eines Dauerkatheters tunlichst unterlassen werden. Aus eigener Erfahrung kann zudem ergänzt werden, dass unter einer laufenden Lyse auch das Legen einer Venenverweilkanüle ein Ding der Unmöglichkeit werden kann , da die Abdichtung zwischen Venenwand und Plastikschlauch schlicht nicht funktioniert und Blut großflächig *neben* der Einstichstelle austreten kann.

Tabelle 1.5 Dosisberechnung i.v.-Thrombolyse mit rtPA (Actilyse)

Gewicht [kg]	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Gesamt [mg]	45	50	54	59	63	68	72	77	81	86	90
Bolus [mg]	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9
Perfusor [mg]	40	45	49	53	57	61	65	69	73	77	81

Dosisberechnung: 0,9 mg / kg KG, max. 90 mg. Davon 10% als Bolus, 90% über 1h über einen Perfusor. Zwischen Bolusgabe und Beginn der kontinuierlichen Rate dürfen auf Grund der kurzen Halbwertszeit von rtPA maximal 5 min liegen. 1 ml Actilyse entspricht 1 mg rtPA.

Tabelle 1.6 Outcome der Thrombolyse je nach Zeitfenster

Ischämiezeit	% mRS 0-1		NNT	Mortalität		symptomat. ICB	
	rtPA	Placebo		rtPA	Placebo	rtPA	Placebo
0 - 90 min	41,6 %	29,1 %	4,5	18,6 %	20,5 %	3,1 %	0,0 %
91 - 180 min	41,9 %	28,9 %	9,0	16,8 %	15,6 %	5,6 %	1,0 %
181 - 270 min	44,6 %	37,7 %	14,1	11,0 %	10,1 %	4,3 %	1,2 %
271 - 360 min	37,4 %	35,6 %	21,4	15,0 %	10,2 %	6,8 %	0,9 %

Unter dem dicken Strich sind die Daten für das erweiterte Zeitfenster zwischen 4,5 und 6 Stunden dargestellt. Nach: Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012

MECHANISCHE REKANALISATIONSVERFAHREN:

Die Wirksamkeitsgrenze der i.v.-Thrombolyse liegt bei einer Thrombusgröße von circa 6 mm. Bei größeren Thromben ist in der Regel keine Reperfusion durch die systemische rtPA-Gabe mehr zu erwarten. Meist sind bei derart großen Thromben die proximalen Gefäße betroffen, was schlicht und einfach daran liegt, dass der Thrombus durch seine Größe eben weit proximal *stecken bleibt*.

In diesen Fällen kann auf Grund der damit einhergenden ausgeprägten klinischen Defizite und der schlechten Prognose beim

Abwarten des Spontanverlaufes eine mechanische Rekanalisation erwogen werden. Die lokale intraatriale Lyse hingegen - die man früher regelmäßig bei proximalen Gefäßverschlüssen angewandt hat - wird zunehmend verlassen. Die mechanische Rekanalisation (aber auch eine i.a.-Thrombolyse) werden in der Regel nur in überregionalen Schlaganfallzentren mit einer eigenen Neuroradiologie angeboten. Dies bedeutet, dass Patienten unter Umständen (nämlich immer dann, wenn sie zunächst in einer Klinik ohne interventionelle Neuroradiologie aufgenommen wurden) für die Durchführung eines interventionellen Verfahrens notfallmäßig in ein anderes Krankenhaus verlegt werden müssen. Aber auch wenn das Verfahren vor Ort angeboten wird, hat der Beginn der Intervention meistens einen gewissen Vorlauf, insbesondere da die Eingriffe in der Regel unter Vollnarkose durchgeführt werden.

Lange Zeit hat man den Patienten, die einer interventionellen Behandlung zugeführt werden sollten, eine Bridging-Therapie mit einem Glykoprotein-IIb/IIIa- Rezeptoren-Hemmer wie Tirofiban (Aggrastat) oder Abciximab (ReoPro) zukommen lassen. Alternativ war es auch gängig, eine Thrombolyse zu beginnen, aber nur 80 oder 90% der errechneten Dosis zu geben, um sich etwas rtPA für eine lokale Thrombolyse *aufzusparen*. Dieses Vorgehen hat aber den Nachteil, dass man gerade den schwer betroffenen Patienten das einzig zugelassene und statistisch evident wirksame Therapieverfahren (die i.v.-Thrombolyse, ja, ich erwähnte es schon) vorenthält. Dies ist in so fern bedeutsam, da ***alle*** vor 12/2014 veröffentlichten Studien zur mechanischen Rekanalisation keinen statistisch signifikanten klinischen Effekt wie ein besseres Outcome, eine niedrigere Mortalität o.ä. der interventionellen Verfahren im Vergleich zur i.v.-Thrombolyse nachweisen konnten. Eine Begründung hierfür war neben der Argumentation, dass meist veraltete oder zu komplizierte Devices untersucht wurden, eben die bei dieser Patientengruppe fehlende oder inkomplette Thrombolyse.

Erst mit der Veröffentlichung der MR-CLEAN-Studie liegt eine erste positive Studie zur mechanischen Rekanalisation mit einem modernen Stent-Retriever-System vor. In der Folge wurden in der ersten Jahreshälfte 2015 weitere Studien publiziert, die ebenfalls einen Effekt einer Intervention mittels Stent-Retriever zeigen konnten.

STROKE-UNIT:

In mehreren großen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung auf der Stroke Unit das Outcome von Schlaganfallpatienten signifikant positiv beeinflusst und die Mortalität um bis zu 46% (relativ) senken kann. Die Behandlung auf der Stroke Unit ist somit ein eigener, hochwirksamer, Therapiebestandteil.

Auf der Stroke-Unit wird alle acht Stunden der NIHSS erhoben und es erfolgt eine möglichst frühzeitige Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie. Idealerweise werden Patienten für 72 Stunden auf einer Stroke Unit überwacht und behandelt, da in dieser Zeit das Risiko für eine erneute Ischämie oder das Auftreten von Komplikationen am höchsten ist. Außerdem bietet sich so die Chance ein paroxysmales Vorhofflimmern durch die konstante Monitorüberwachung zu detektieren.

Die Routine-Schlaganfallabklärung

Die übliche Schlaganfalldiagnostik besteht nach einer initialen CT-Bildgebung (seltener initiale MRT-Aufnahme) und der Aufnahme, Behandlung und Überwachung auf der Stroke Unit aus einer ausführlichen Ursachenabklärung der erwähnten möglichen und

häufigen Schlaganfallursachen. Die Schlaganfalldiagnostik besteht aus mehreren Bausteine die nahezu immer zur Anwendung kommen und Untersuchungen, die eher in Spezialfällen indiziert sind:

NEUROSONOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNG:

Die neurosonographische Untersuchung muss bei jedem Schlaganfallpatienten stattfinden (und wird auch in den Fallpauschalen zur Abrechnung eines Schlaganfallpatienten in einer neurologischen Klinik gefordert). In der Regel erfolgt diese mittels farbkodierter extra- und transkranieller Duplexsonographie, nur noch in Ausnahmefällen mittels Dopplersonographie. Fragestellungen an die neurosonographische Untersuchung sind: Vorliegen von arteriosklerotischen Wandveränderungen, Stenosen der hirnversorgenden extra- und intrakraniellen Gefäße und gegebenenfalls Anastomosierung dieser und die Frage nach Dissektionen.

KARDIALE DIAGNOSTIK:

Die kardiale Diagnostik besteht aus mehreren Teilen und wird zumindest teilweise konsiliarisch von der Kardiologie erbracht. Sinn und Zweck ist vor allem die Suche nach Vorhofflimmern (VHF).

- *12-Kanal-EKG* bei Aufnahme: Bei immerhin 25% aller Schlaganfallpatienten lässt sich schon im Aufnahme-EKG Vorhofflimmern nachweisen. Damit ist die Schlaganfallabklärung in diesen Fällen schon weitestgehend abgeschlossen (man braucht trotzdem zumindest noch einige Bausteine, da man auch konkurrierende Schlaganfallursachen wie symptomatische Stenosen der hirnversorgenden Gefäße und VHF haben kann).
- *Multimodales Monitoring* auf der Stroke Unit: Dieses dient ebenfalls der Suche nach paroxysmalem Vorhofflimmern mittels erwähnter 72-stündiger Monitorüberwachung, zudem lassen sich Blutdruck- und Blutzuckerregulation überwachen und behandeln.
- *Langzeit-EKG*: Im Zweifelsfall mehrfach wiederholen, die Detektionsrate von VHF verdoppelt sich bei einer 48-stündigen statt 24-stündigen Ableitung. Mit dem Konzept des *ESUS* (siehe oben) ergibt sich aus dem negativen Befund eines Langzeit-EKG bei weiter klinischem Verdacht auf eine zentral-embolische Infarktgenese häufig die Indikation zur Implantation eines Event-Rekorders.
- *Langzeit-RR*: Auf der Stroke Unit liegen die Patienten ja die meiste Zeit im Bett, außerdem sind die Blutdruckwerte nach einem Schlaganfall meistens reflektorisch erhöht (und werden auch im hochnormalen und erhöhten Bereich zur Aufrechterhaltung eines guten zerebralen Perfusionsdruckes toleriert, siehe unten). Spätestens im weiteren Verlauf ist allerdings meistens eine strenge Blutdruckeinstellung nötig, daher empfiehlt sich nach Abschluss der Monitorüberwachung ein LZ-RR zu ergänzen.
- *Echokardiographie*: Nachdem die Kombination PFO und Vorhofseptumaneurysma nicht mehr als sichere kardiale Emboliequelle gilt, ist die vor wenigen Jahren noch sehr großzügig gestellte Indikation zur transösophagealen Echokardiographie (TEE) etwas relativiert worden. So kann man durchaus argumentieren, nicht mehr bei jedem Schlaganfallpatienten eine TEE durchzuführen. Allerdings lassen sich intraatriale Thromben und Aortenplaque weiterhin vor allem in der TEE diagnostizierten. Zudem ist die TEE Diagnostikum der Wahl bei dem Verdacht auf

eine Endokarditis. Mit der transthorakalen Echokardiographie (TTE) kann hingegen die Größe des linken Vorhofs besser beurteil werden. Eine Dilatation gilt als Risikofaktor für das Auftreten von VHF und ist bei Menschen mit VHF mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko vergesellschaftet (1,5%/Jahr bei VHF mit normal großem Vorhof, 8,8%/Jahr bei dilatiertem Vorhof).

LABORDIAGNOSTIK:

Routinemäßig werden die Fettstoffwechselparamter (Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL und LDL) bestimmt, sowie der HbA1c-Wert. In Einzelfällen oder bei speziellen Patientengruppen erfolgen zudem weitere Untersuchungen. Dies ist vor allem bei jungen (< 40 Jahre) Schlaganfallpatienten von Bedeutung. Hier ist zum Einen die Frage nach einer Vaskulitis oder einer Thrombophilie zu beantworten, zum Anderen nach einer hereditären Erkrankung wie einem M. Fabry, CADASIL- oder MELAS-Syndrom.

BILDGEBUNG:

So fern noch nicht geschehen, muss an dieser Stelle überlegt werden, welche bildgebenden Verfahren (MRT, Angiographien o.ä.) noch benötigt werden. Da dieses sehr unterschiedlich in der Handhabung von Haus zu Haus ist, kann hier kein Standardvorgehen erläutert werden. Typische Fragen an eine MRT-Bildgebung sind jedoch die Frage nach dem Infarktmuster und nach klinisch stummen weiteren kleinen Ischämien als Zeichen eines embolischen Geschehens oder nach den betroffenen Stromgebieten. Beim Verdacht auf eine Stenose der hirnversorgenden Gefäße sollten immer Neurosonographie und CT- oder MRT-Angiographie als komplementäre Verfahren eingesetzt werden, um Schwächen der jeweiligen Methoden auszugleichen und die jeweiligen Stärken der Untersuchungsverfahren zu kombinieren.

Tabelle 1.7 Checkliste Schlaganfalldiagnostik

	Diagnostik	Therapie
☐	CCT	
☐	Aufnahme auf die Stroke Unit	ASS 100 mg/Tag
☐	Neurosonographische Untersuchung	OP / Intervention?
☐	12-Kanal-Aufnahme-EKG	Orale Antikoagulation?
☐	LZ-EKG	
☐	Event-Rekorder?	
☐	Echokardiographie (TEE / TTE)	
☐	LZ-RR	Blutdruckmedikation?
☐	Fettstoffwechselparameter und HbA_{1C}	Statin ?
☐	KG, Ergo, Logo	Reha anmelden?
☐	Spezialdiagnostik nötig?	
☐	Bildgebung komplettieren?	

Medikamentöse Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls

Die meisten Patienten werden nach einem Schlaganfall eine medikamentöse Sekundärprophylaxe benötigen, nur in Einzelfällen ist eine interventionelle oder operative Versorgung notwendig.

Thrombozytenaggregationshemmung

ALLGEMEINES:

Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern gilt als anerkannte Standard-Sekundärprophylaxe und wird daher nahezu allen Patienten

mit einer Schlaganfallsymptomatik empfohlen. Die frühe Gabe (< 48 Stunden) nach einem Schlaganfall gilt als sicher und führt zu einer geringeren Mortalität, als die Gabe nach einem längeren *Sicherheitszeitraum*. Die Gabe muss - wenn möglich - lebenslang erfolgen.

ZUR AUSWAHL STEHENDE MEDIKAMENTE:

Zur Auswahl stehen aktuell drei Präparate, wobei eigentlich nur ASS nicht umstritten ist und routinemäßig gegeben wird. Beim Auftreten der Hauptnebenwirkung, nämlich GI-Blutungen und Ulzera, sollte die Thrombozytenaggregationshemmung nicht beendet werden, da gerade das zu deutlich mehr (schwerwiegenden) Schlaganfällen führt, sondern in Kombination mit Protonenpumpenhemmern fortgeführt werden.

ASS:

ASS ist in einer Dosierung zwischen 75 und 300 mg/Tag gleich wirksam, ab einer Tagesdosis von 150 mg steigt die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen rasant an. ASS senkt das relative Risiko eines weiteren Schlaganfalls um etwa 15% Die number needed to harm für eine schwerwiegende Blutungskomplikation liegt bei ASS bei 1,3‰. Das heißt, wenn mann 1000 Schlaganfall-Patienten mit ASS behandelt bekommen etwa 13 auf Grund dieser Medikation keinen weiteren Schlaganfall und einer erleidet eine prinzipiell lebensbedrohliche (GI-)Blutung. Diese Gegenrechnung soll einfach nur verdeutlichen, dass ASS ein potentes Medikament ist, mit einem relevanten Nutzen, aber auch ebenfalls relevanten Nebenwirkungen und nicht einfach *1/5 Kopfschmerztablette*.

CLOPIDOGREL:

Der Risikoreduktionsunterschied hinsichtlich weiterer Schlaganfälle zwischen Clopidogrel und ASS ist eher klein. Bei Patienten mit KHK oder pAVK ist jedoch das generelle Überleben unter Clopidogrel besser als unter ASS, was daran liegt, dass Clopidogrel in den Beinarterien und den Koronargefäßen offenbar besser wirksam ist. Daher besteht eine Zulassung von Clopidogrel für eben diese Patienten als medikamentöse Sekundärprophylaxe nach einem Schlaganfall.

DOPPELTE THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMUNG:

Die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung hat in Bezug auf die Gesamtpopulation aller Schlaganfallpatienten ein erhöhtes Risiko für ICB und kann somit generell nicht empfohlen werden, Ausnahmeentscheidungen bei intrakraniellen oder extrakraniellen symptomatischen Stenosen kommen aber vor. Außerdem gibt es ja auch kardiologische Gründe für eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung, z.B. nach einer Stent-Implantation.

ASS + DIPYRIDAMOL:

Die Studienlage bezüglich der Kombination ASS und Dipyridamol (Aggrenox) als Eskalationstherapie ist sehr umstritten und wird kontrovers diskutiert. Hauptfrage ist, ob zwei Studien auf Grund methodischer Mängel (ESPRIT-Studie) und auf Grund einer fraglichen Übertragbarkeit (JASAP, eine japanische Studie) mit in die Nutzen-Risiko-Abwägung eingeschlossen werden können oder nicht. Beantwortet man dies mit ja, so wie die DGN, dann resultiert ein gewisser - wenn auch überschaubarer - Mehrnutzen durch die Kombination von ASS und Dipyridamol. Beantwortet man dies mit

Tabelle 1.8 Reduktion von relativem und absolutem Risiko der verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmer, number needed to treat und Tagestherapiekosten.

	RR ↓	AR ↓	NNT	TTK
ASS	15 %	1,3 %	75	0,03 €
Clopidogrel	+ 8%	+ 0,5%	+ 200	0,26 €
ASS + Dipyridamol	+ 20%	+ 1,0%	+ 33 -100	1,48 €

Anmerkungen: Clopidogrel wurde nie gegen Placebo getestet, der Einheitlichkeit halber ist daher hier auch für ASS + Dipyridamol der Zusatznutzen im Vergleich zu ASS aufgeführt.

Die TTK beziehen sich auf das aktuell jeweils günstigste erhältliche Generikum in der N3-Packungsgröße (100 Tabletten). ASS + Dipyridamol muss zwei mal täglich eingenommen werden, so dass hier die tatsächlichen TTK angegeben sind (2 x 0,74 €).

Tabelle 1.9 Beispiel für eine medikamentöse Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall bei fehlendem Nachweis eines VHF

ASS 100 mg	1			
Simvastatin 40 mg			1	
Ramipril 5 mg	1		1	
Amlodipin 5 mg	1			

nein, so wie das IQWiG, erklärt sich, warum das Präparat so gut wie vom Markt verschwunden ist: Nach der negativen IQWiG-Bewertung hat der gemeinsame Bundesausschuss 2013 ASS und Dipyridamol als nicht mehr erstattungsfähig bewertet. Dies bedeutet, dass das Medikament nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet werden darf und damit praktisch nur noch Privatpatienten zur Verfügung steht.

Hauptnebenwirkung neben dem allgemeinen Blutungsrisiko der Thrombozytenaggregationshemmer sind die Therapie limitierende Kopfschmerzen, welche in bis zu 20% aller Fälle auftreten. Teilweise verschwinden diese im Behandlungsverlauf, meistens jedoch nicht. Um das Kopfschmerzrisiko etwas zu reduzieren, hat es sich etabliert, das Präparat, welches sonst zwei Mal täglich gegeben wird, in den ersten Tagen ein Mal täglich zu geben und nach circa einer Woche Behandlung auf die wirksame, zwei Mal täglich Standarddosis zu erhöhen.

NEUERE THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER:

Neuere Thrombozytenaggregationshemmer wie Thienopyridin, Terutroban oder Cilostazol konnten in bisherigen Studien keine Überlegenheit gegenüber ASS demonstrieren oder waren sogar unterlegen.

Orale Antikoagulation

INDIKATION:

Die Sekundärprophylaxe bei Nachweis eines permanentem oder paroxysmalen VHF erfolgt – sofern der Patienten keine entsprechenden Kontraindikationen aufweist – mit einer lebenslangen oralen Antikoagulation (OAK) nach CHADS2-Score. Dieser ist definitionsgemäß nach einem stattgehabten Schlaganfall oder einer TIA und dem Vorhandensein von VHF immer ≥ 2 und damit positiv. Die OAK senkt das relative Rezidivrisiko für diese Patienten um 70%.

Zur Abschätzung eines erhöhten Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation existiert der HAS-BLED-Score, wobei der für Schlaganfallpatienten eher witzlos ist, da der cut off-Wert von 3 schon mit einem Alter > 65, einer arteriellen Hypertonie und dem stattgehabten Schlaganfall erreicht ist und dies im Gegenzug genau die Patienten sind, die von einer oralen Antikoagulation besonders profitieren. Prinzipiell und das muss betont werden, existiert bei allen

Tabelle 1.11 CHADS2-Score. Bei einem Punktwert ≥ 2 ist eine orale Antikoagulation indiziert.

Risikofaktor	Punkte
Schlaganfall / TIA	2
Herzinsuffizienz	1
Arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Alter ≥ 75 Jahre	1

Tabelle 1.10 HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation. Ab einem Punktwert ≥ 3 gilt das Risiko als erhöht

	Risikofaktor	Punkte
H	Hypertonie	1
A	Leber- / Nierenfkt ↓↓	1-2
S	Schlaganfall	1
B	Z.n. Blutung	1
L	INR schlecht eingestellt	1
E	> 65 Jahre	1
D	NSAR / Alkohol	1-2

oralen Antikoagulanzien ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko, bei den neuen Antikoagulanzien allerdings seltener als bei Vitamin K-Antagonisten. Die teilweise sehr reißerischen Berichte über Blutungskomplikationen unter Dabigatran in den Medien erscheinen auf Grund der Zahlen- und Datenlage daher etwas seltsam. Die Indikation zur OAK gilt übrigens auch für Patienten mit einer medikamentösen Rhythmuskontrolle, da diese exakt das selbe Schlaganfallrisiko haben wie Patienten mit einer medikamentösen Frequenzkontrolle. Die Indikation bei Schlaganfallpatienten mit PFO und Vorhofseptumaneurysma für eine OAK schwindet - wie erwähnt - derzeit rasch dahin. Für die Indikation bei ausgedehnten Aortenplaque gibt es derzeit keine Studien, dies ist daher immer eine Einzelfallentscheidung und ein individueller Heilversuch.

ZUR AUSWAHL STEHENDE MEDIKAMENTE:

Seit 08/2015 sind mit den oralen Antikoagulanzien Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban vier Medikamente zugelassen, die direkt an oder im Umfeld von Thrombin und Faktor X in der Gerinnungskaskade wirken. Zudem steht mit den jahrzehntelang bewährten Vitamin-K-Antagonisten eine weitere Wirkstoffgruppe zur Verfügung. Welches Antikoagulanz nun das bessere ist (insbesondere ob die direkten oralen Antikoagulanzien oder Vitamin K-Antagonisten Mittel der Wahl sein sollten), darüber streiten sich die Geister und liefern sich teilweise sehr amüsante Streitigkeiten. Die neuen Antikoagulanzien sind derzeit nur für die Behandlung von tiefen Beinvenenthrombosen, in der Sekundärprophylaxe bei VHF nach Schlaganfall und vereinzelt (z.B. Rivaroxaban) auch als Sekundärprophylaxe der KHK zugelassen. Bei anderen klassischen OAK-Indikationen in der Neurologie zum Beispiel Dissektionen oder nach Sinusvenenthrombosen gibt es keine Zulassung. Diese Indikationen sind somit weiterhin die alleinige Domäne der Vitamin K-Antagonisten.

VITAMIN-K-ANTAGONISTEN:

Die Dosierung der Vitamin-K-Antagonisten richtet sich wie eh und je nach dem INR und muss individuell für jeden Patienten herausgefunden werden. Als Standard-Eindosierungs-Schema hat sich die Gabe von 3 Tabletten Marcumar am 1. Tag, 2 Tabletten am 2. Tag und 1 Tablette am dritten Tag etabliert. Erst dann macht eine Gerinnungskontrolle Sinn. Wichtig zum Merken ist die erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes in den ersten Tagen der Eindosierung, da die antikoagulativ wirksamen Proteine C und S noch vor den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X gehemmt werden. Ob deswegen eine überlappende Vollheparinisierung (Bridging) stattfinden sollte ist

sehr umstritten. In der Inneren Medizin wird dies routinemäßig gemacht, in der Neurologie eher nicht.

Hauptproblem der Vitamin-K-Antagonisten sind häufig sehr schwankende INR-Werte, hierdurch sind viele Patienten nicht dauerhaft suffizient antikoaguliert. Das Blutungsrisiko, insbesondere für GI-Blutungen ist nicht unerheblich, das häufig zitierte und zum Absetzen einer OAK mit Vitamin-K-Antagonisten angeführte Sturzrisiko mit der Sorge hierdurch bedingter Blutungskomplikationen scheint hingegen überbewertet zu sein. Es gibt Berechnungen, wonach ein Patient zwischen 150 und 300 Mal im Jahr auf den Kopf fallen müsste, um eine Hirnblutung unter Vitamin-K-Antagonisten zu bekommen.

Durch die häufig notwendigen Gerinnungskontrollen und die Abhängigkeit des INR von den Ernährungsgewohnheiten ist die Therapieadhärenz bei Vitamin-K-Antagonisten eher suboptimal. Etwas einfacher ist es für jüngere, fitere Patienten, wenn sie zu Hause mit einem Stix-Gerät Gerinnungskontrollen selber durchführen können (KoaguCheck). Hierdurch konnte in Studien zum Einen eine bessere Compliance und viel wesentlicher eine viel bessere und häufigere Blutverdünnung im therapeutischen Bereich bewiesen werden.

DABIGATRAN (PRADAXA):

Dabigatran ist ein direkter Thrombininhibitor und war das erste in Deutschland zugelassene *neue* orale Antikoagulanz. Hauptvorteil sind eine feste Tagesdosis mit der eine jederzeit suffiziente Antikoagulation gewährleistet sind und die Unabhängigkeit von der Ernährung des Patienten. Zudem kann mit der Bestimmung der Thrombinzeit die Therapie gemonitort werden.

Dabigatran gibt es in zwei Dosierungen: 110 und 150 mg. Es muss prinzipiell bis auf Nierenfunktions-Ausnahmen (siehe Tabelle) zwei Mal täglich gegeben werden. Die niedrigere Dosierung verhinderte in den Zulassungsstudien genauso gut wie Vitamin-K-Antagonisten das Auftreten weiterer Schlaganfälle bei signifikant niedrigerem Blutungsrisiko. Die höhere Dosis ist sogar wirksamer als Vitamin-k-Antagonisten führt aber im Vergleich auch zu höheren Raten von Blutungen.

Langzeiterfahrungen außerhalb von Studien existieren mit Dabigatran (und das gilt natürlich auch für Rivaroxaban und Apixaban) nicht, allerdings sind die Zulassungsstudien größer dimensioniert, als die für Vitamin K-Antagonisten, allerdings gibt es bei diesen einfach jahrelange praktische Erfahrung.

RIVAROXABAN (XARELTO):

Rivaroxaban wurde als zweite neues orales Antikoagulanz zugelassen. Es wirkt irgendwie auf sehr komplizierte und verworrene Art und Weise direkt am Faktor X. Hauptvorteil von Rivaroxaban ist, dass es nur einmal täglich genommen werden muss, Hauptnachteil ist, dass es in keiner Studie Vitamin-K-Antagonisten überlegen war, sondern immer nur „nicht unterlegen". Dies führte in den USA zu Problemen mit der Zulassung, in der EU schien man da weniger Bedenken zu haben. Genau wie Dabigatran wird Rivaroxaban renal ausgeschieden, daher muss die Dosis an die Nierenfunktion angepasst werden (siehe Tabelle).

APIXABAN (ELIQUIS):

Apixaban ist als drittes der neuen direkten Antikoagulanzien auf den Markt gekommen. Auch Apixaban wirkt - wie Rivaroxaban - direkt am aktivierten Faktor X und hemmt so die Gerinnungskaskade.

Tabelle 1.12 Dosierungsschema oraler Antikoagulanzien.

Präparat	Dosierung	
Vitamin-K-Antagonisten	nach INR	Ziel-INR 2,5
Rivaroxaban (Xarelto)	GFR > 30 ml/min	20 mg 1-0-0
	GFR 30 - 15 ml/min	15 mg 1-0-0
	GFR < 15 ml/min	kontraindiziert
Dabigatran (Pradaxa)	GFR > 50 ml/min	110/150 mg 1-0-1
	GFR 50 - 30 ml/min	150 mg 1-0-0
	GFR < 30 ml/min	kontraindiziert
Apixaban (Eliquis)	GFR > 30 ml/min	5 mg 1-0-1
	GFR 30 - 15 ml/min	2,5 mg 1-0-1
	GFR < 15 ml/min	kontraindiziert
	Wenn Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl	
Edoxaban (Lixiana)	GFR > 50 ml/min	60 mg 1-0-0
	GFR < 50 ml/min	30 mg 1-0-0
	Reduktion auch bei KG < 60 kg und/oder Komedikation mit Verapamil oder Chinidin	

Apixaban muss wie Dabigatran zwei Mal täglich eingenommen werden, die Standarddosis beträgt 2 x 5 mg. Bei Apixaban ist es mit der Nierenfunktion und der Dosisanpassung so, dass die Reduktion der Dosis nur dann notwendig ist, wenn zwei von drei der folgenden Items mit ja beantwortet werden: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl.

EDOXABAN (LIXIANA):

Für Edoxaban gilt im Grunde das selbe wie für Rivaroxaban und Apixaban. Auch Edoxaban ist ein Faktor X-Antagonist. Edoxaban kann als 60 mg-Tablette einmal täglich eingenommen werden, bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (GFR < 50 ml/min), einem Körpergewicht unter 60 kg und einer Komedikation mit Verapamil oder Chinidin (beide Medikamente hemmen den Abbaumechanismus von Edoxaban) muss eine reduzierte Tagesdosis von 30 mg gegeben werden.

Antihypertonika

Die Indikation zur antihypertensive Behandlung nach einem ischämischen Schlaganfall bei erhöhten Blutdruckwerten im Monitoring und im LZ-RR ist Konsens. Etwas umstritten sind jedoch das Ausmaß, in dem eine Blutdrucksenkung und -einstellung erfolgen sollte (hoch-normal vs. niedrig-normal) und die Präparatewahl. Dies liegt an der insgesamt etwas dünnen Studienlage. Die am häufigsten zitierte Studie zu dieser Fragestellung ist die PROGRESS-Studie, welche die Blutdruckeinstellung mit dem ACE-Hemmer Perindopril und dem Diuretikum Indapamid nach einem Schlaganfall über 4 Jahre untersuchte. Hierbei zeigte sich eine Reduktion der Schlaganfallrate um 28% nach Kombinationstherapie, nicht jedoch nach Monotherapie.

Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall sollten eine adäquate und leitliniengerechte medikamentöse antihypertensive Sekundärprophylaxe erhalten. Die Gesamtmortalität hingegen wurde durch die Blutdruckeinstellung nicht verändert. Eine sehr große Studie, die einen gefäßprotektiven *Mehrwert* von Sartanen gegenüber ACE-Hemmern zeigen sollte, blieb ohne messbaren Effekt auf die Schlaganfallrate und das Outcome.

Die deutschen Leitlinien halten sich bezüglich einer genauen Zielvorgabe für die Blutdruckeinstellung relativ bedeckt und empfehlen eine Blutdrucksenkung unter einen Wert von 140/90 mmHg. Am genauesten positionieren sich hierzu die amerikanischen Leitlinien, die eine Differenzierung zwischen lakunären, mikroangiopathischen Infarkten und embolischen Infarkten vornehmen. Während die Empfehlung für embolische Infarkte ebenfalls bei einem Ziel-Blutdruckwert von unter 140/90 mmHg liegt, wird bei mikroangiopathischen Infarkten ein Ziel-Blutdruckwert von < 130 mmHg vorgeschlagen. Die statistische Evidenz hinter dieser Differenzierung erschließt sich mir aber nicht, da auch die deutschen Leitlinien nur *good clinical practice* als Evidenzgrad bei ihrer Blutdruckempfehlung angeben können und in einer Post-Hoc-Beobachtungsanalyse der PROFESS-Studie - auf die sich der Blutdruck-Ziel-Korridor bezieht - meines Wissens nur *jedweder* Schlaganfall gezählt wurde und eben keine Differenzierung zwischen den verschiedenen Schlaganfalltypen erfolgte.

In der Akutphase nach einem Schlaganfall setzt sich mittlerweile ein *liberaleres* Blutdruckmanagement durch. Es gibt mindestens vier große Studien zum Akutmanagement des Blutdruckes nach ischämischen Schlaganfällen und zwei zu dem selben Thema bei intrazerebralen Blutungen. In allen Studien konnte kein oder nur ein minimaler Effekt auf das Outcome nach 90 Tagen durch ein aggressives Blutdruckmanagement gezeigt werden, so dass zunehmend häufiger empfohlen wird, den Spontanverlauf abzuwarten. Allerdings gilt dies nur für Blutdruckwerte unter 200 bis 220 mmHg. Höhere Blutdruckwerte sollten hingegen schon in jedem Fall gesenkt werden.

Der bisherigen weiterverbreiteten Praxis entgegenlaufend, ist die Datenlage zum Thema Blutdruckeinstellung bei symptomatischen Stenosen der intrakraniellen Gefäße. Hohe Blutdruckwerte sind nämlich hier mit erhöhter Mortalität und vermehrten Schlaganfällen assoziiert. Die Vorstellung, man bräuchte einen hohen Blutdruck um auch poststenotisch ausreichend Perfusionsdruck aufzubauen scheint zumindest für die intrakraniellen Gefäße so nicht zu stimmen. Vielmehr gilt auch hier die Empfehlung einer medikamentösen Blutdruckeinstellung.

Bei den extrakraniellen Stenosen wiederum lässt sich dies so nicht beobachten. Hier ist es offenbar so, dass mindestens bei einseitigen ACI-Verschlüssen oder beidseitigen ACI-Stenosen höhere Blutdruckwerte für die Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdruckes benötigt werden.

Cholesterinsynthesehemmer

Die Gabe von Cholesterinsynthesehemmern führt unabhängig vom Ausgangs-LDL-Wert zu einer Senkung des Schlaganfallrisikos um 20 bis 25%, senkt aber statistisch signifikant auch das Risiko anderer vaskulärer Ereignisse. Aus eigentlich kardiologischen Statin-Studien (insbesondere der *Heart Protection Study*) wurde zunächst die Empfehlung einer Senkung des LDL-Wertes auf Werte < 100 mg/dl abgeleitet. Dies wird pathophysiologisch zudem mit dem *Remodelling-Effekt* der Statine in Bezug auf die Intima der hirnversorgende Gefäße und dem Plaque-stabilisierenden Effekt begründet. Auf dieser Überlegung beruht auch die Gabe von Statinen in doppelter Standarddosis bei symptomatischen Stenosen der hirnversorgenden Gefäße.

Mittlerweile gibt es mit der SPARCL-Studie auch eine für Schlaganfälle konzipierte Statin-Studie. Diese konnte eine signifikante Reduktion weiterer Schlaganfälle gegenüber Placebo in der Gruppe die Atorvastatin einnahm belegen, allerdings mit höheren Blutungskomplikationen in der Statin-Gruppe.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen

DGN-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls

DGN-Leitlinie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke

Literatur:

Arning C, Widder B, Reutern von G, Stiegler H, Görtler M. Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. Ultraschall in Med 2010;31(03):251–7.

Berkefeld J. Schlaganfallprävention bei symptomatischer Karotisstenose: Pro Stenting. Akt Neurol 2014;41(06):362–3.

Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2015;372(1):11–20.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012

Diener H, Grond M, Röther J, et al. Dabigatran in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern nach TIA oder ischämischem Insult: praktische Aspekte der Anwendung. Akt Neurol 2011;38(05):261–6.

Eckert B, Röther J, Fiehler J, Thomalla G. Stellenwert der CT-Perfusion für die Therapie des Schlaganfalls. Akt Neurol 2015;42(01):16–26.

Feurer R, Poppert H. Persistierendes Foramen ovale, Reinfarktrisiko und Sekundärprophylaxe. Akt Neurol 2011;38(02):81–7.

Freilinger T, Dichgans M. Migräne, Schlaganfall und „white matter lesions“. Akt Neurol 2011;38(08):436–41.

Gröschel K, Grond M, Wachter R. Langzeit-EKG-Monitoring beim kryptogenen Schlaganfall. Akt Neurol 2014;41(09):522–6.

Laufs U, Hoppe UC, Rosenkranz S, et al. Kardiologische Diagnostik nach zerebraler Ischämie. Nervenarzt 2010;81(4):444–62.

Lees KR, Bluhmki E, Kummer von R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. The Lancet 2010;375(9727):1695–703.

Müller D, Diener H-C, Hajjar K, Plicht B, Buck T, Weimar C. Emboliequelle identifizieren, Akuttherapie einleiten, Rezidiven vorbeugen. InFo Neurologie 2013;15(4):44–57.

Nolte CH, Endres M, Jungehülsing GJ. Vaskuläre Syndrome des Thalamus. Nervenarzt 2010;82(2): 231–41.

Ottomeyer C, Sick C, Hennerici MG, Szabo K. Orolinguales Angioödem unter systemischer Thrombolyse mit rt-PA. Nervenarzt 2009;80(4):459–63.

Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2001;22(8):1534–42.

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. The Lancet 2001;358(9287):1033–41.

Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2014;370(26):2478–86.

Siepmann T, Penzlin A, Bodechtel U. Juveniler Schlaganfall – Ätiologie, Diagnostik und Therapie. Akt Neurol 2015;42(05):279–90.

Singer O. Interventionelle Therapie von symptomatischen intrakraniellen Gefäßstenosen – Kontra. Akt Neurol 2014;41(01):43–4.

Thomalla G, Huttner H, Köhrmann M. Aktuelle Studien zur Akuttherapie des Schlaganfalls. Akt Neurol 2013;40(01):29–36.

Thomalla G. MR-Bildgebung beim akuten ischämischen Insult – Multiparametrische MRT ist die Diagnostik der Wahl beim akuten ischämischen Insult. Akt Neurol 2015;42:161–3.

Thomalla G, Gerloff C. Schlaganfall bei jungen Menschen. InFo Neurologie 2015;17(3):42–55.

Widder B, Hamann G, Schulte-Altedorneburg G. Neurovaskulärer Ultraschall beim akuten Schlaganfall. Akt Neurol 2013;40(09):501–6.

Zerebrale Mikroangiopathien

LEUKENZEPHALOPATHIEN UND LEUKODYSTROPHIEN:

Marklagererkrankungen - und darunter fallen auch die zerebralen Mikroangiopathien - werden typischerweise in Leukenzephalopathien und Leukodystrophien unterschieden. Während man mit ***Leukenzephalopathie*** Marklagererkrankungen ganz allgemein meint, ist der Begriff ***Leukodystrophie*** für ganz spezielle, vererbbare, meist seltene, Marklagererkrankungen reserviert. Bei Mikroangiopathien kommt es aus verschiedenen Gründen - vererbbaren oder erworbenen - zu einer Erkrankung und einem fortschreitenden Verschluss kleiner und kleinster Gefäße, also von Arteriolen, Kapillaren und Venolen.

Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)

EPIDEMIOLOGIE:

Von allen zerebralen Mikroangiopathien ist die häufigste Erkrankung die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), welche auch unter dem Eigennamen Morbus Binswanger geläufig ist.

Die SAE ist unglaublich häufig, man geht davon aus, dass circa 30 bis 60% aller Demenzen (je nach Studie) und bis zu 1/3 aller Schlaganfälle durch eine SAE verursacht werden. Da die SAE häufig klinisch stumm verbleibt oder sehr unspezifische Symptome verursacht und wahrscheinlich zudem zumindest in einem gewissen Umfang einen physiologischen Alterungsprozess darstellt, ist die Prävalenz der Erkrankung noch deutlich höher. Es wird angenommen, dass circa 30% aller > 65-Jährigen mikroangiopathische Gefäßveränderungen aufweisen, circa 25% zudem auch klinisch stumme lakunäre Infarkte (s.u.).

PATHOGENESE:

Die Genese der SAE ist angesichts ihrer Häufigkeit erschreckend unverstanden. Dies liegt sicherlich auch daran, dass die SAE viele Jahre als Forschungsgebiet zu banal und unspektakulär erschien, so dass es zum Beispiel zum CADASIL-Syndrom deutlich mehr Publikationen gibt, obwohl dieses viel seltener ist.

Wie erwähnt scheint es sich zudem bei der SAE zum Teil um einen physiologischen Alterungsprozess zu handeln, so fern das Ausmaß in einem gewissen Rahmen verbleibt.

Das Resultat der SAE - das ist aus Autopsiestudien schon viele Jahre bekannt - ist eine perivaskuläre Demyelinisierung von Nervenfasern durch Verschlüsse kleiner Arteriolen, Kapillaren und wahrscheinlich auch Venolen, typischerweise im Grenzzonengebiet zwischen dem Versorgungsgebiet der tiefen und der oberflächlichen Radiärarterien und damit im periventrikulären zentralen Marklager. Dass die SAE sich hier manifestiert, wird durch eben diese Grenzzone und damit - wie

bei den viel selteneren hämodynamischen Infarkten - einem Wasserscheidengebiet erklärt.

Hinsichtlich der Verschlussmechanismen gibt es verschiedene Hypothesen und wahrscheinlich auch verschiedene Unterformen der SAE mit jeweils anderer Pathogenese. Am häufigsten wird das Zuquellen von Arteriolen durch arteriosklerotische Wandveränderungen angenommen, histopathologisch kann man in SAE-Arealen einen signifikant kleineren Gefäßdurchmesser der Arteriolen finden und deutlich verdickte Tunica media-Strukturen. Man geht davon aus, dass wenn dieses Zuquellen im proximalen Teil eines Gefäßes geschieht, eher ein lakunärer Infarkt resultiert, wenn dies weiter distal passiert eher ein SAE-Areal. Ein wesentlicher Punkt dieser Hypothese ist, dass auch schon relativ verengte, aber noch nicht verschlossene Gefäße durch die Grenzzonensituation zu einer kontinuierlichen Gewebeschädigung im Sinne einer „Beinahe-Ischämie" führen. Unterstützt wird dies dadurch, dass man in funktionellen MRT-Untersuchungen in SAE-Arealen eine Minderperfusion detektieren konnte.

Eine neuere Hypothese bezieht sich auf die Tatsache, dass in SAE-Gebieten histopathologisch reproduzierbar eine „undichtere" Blut-Hirn-Schranke festgestellt werden konnte. Da man ähnliche Läsionen wie die SAE-Läsionen auch nach einem Hirnödem feststellen kann, besteht die Vermutung, dass es im Rahmen der undichten Blut-Hirn-Schranke zu einer kontinuierlichen Diffusion von Flüssigkeit und auch Eiweißen in das perivaskuläre Gewebe kommt und hierdurch durch einen zytotoxischen Effekt zum langsamen Gefäßverschluss. Dies wiederum passt zu der vom Reiber-Schema bekannten Beobachtung, dass die Dichtheit der Blut-Hirn-Schranke altersabhängig ist und würde das Vorhandensein von SAE-Läsionen auch bei klinisch nicht Betroffenen und die zu beobachtende Altersabhängigkeit zumindest mit erklären können.

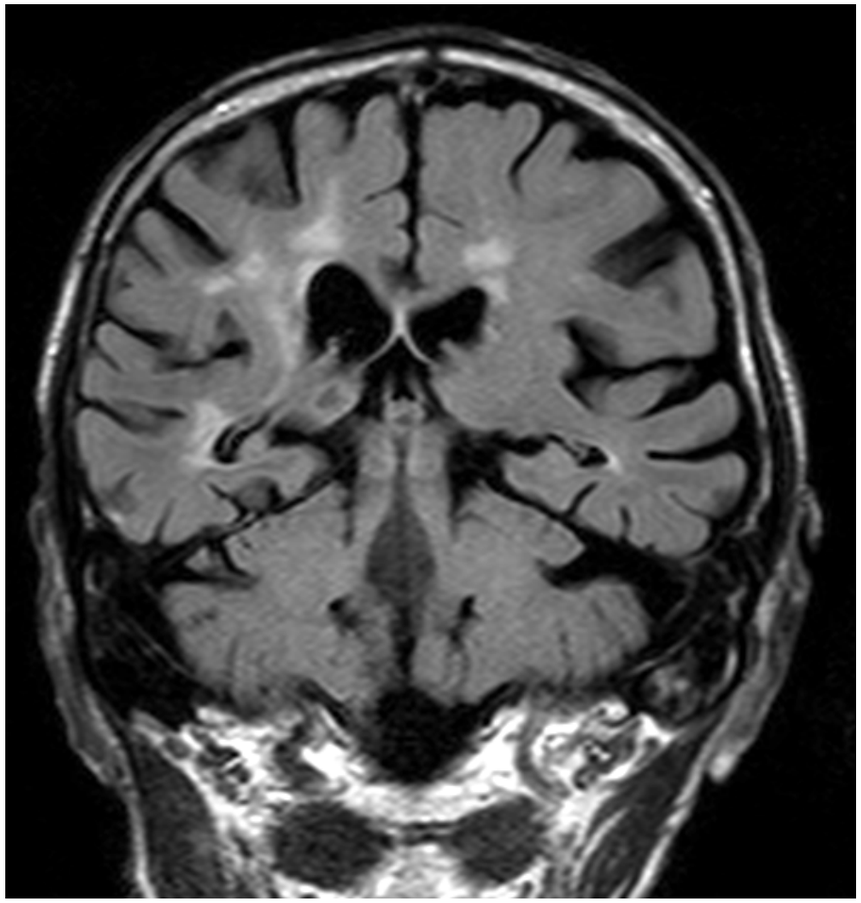
Als Risikofaktoren für eine SAE werden daher vor allem Erkrankungen und Lebensgewohnheiten, die typischerweise auch extrakraniell zu Gefäßveränderungen führen, angesehen, wie eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, aber auch eine Hyperlipidämie, ein erhöhter Homocystein-Spiegel und eine Nikotinabhängigkeit.

KLINIK:

Die einzelnen mikroangiopathischen Läsionen sind meistens relativ symptomarm. In der Summe führen sie jedoch häufig zu vaskulären Demenzen, durch die Lage der Marklagerläsionen mit Betonung der Beinfasern im Bereich der Pyramidenbahn zu einer breitbasigen, kleinschrittigen, unsicheren, apraktisch wirkenden Gangstörung (frontale oder apraktische Gangstörung) mit gestörter posturaler Stabilität und durch die Beteiligung des frontalen Blasenzentrums, bzw. der Verbindungsfasern zu einer Harninkontinenz. Zudem klagen Betroffene häufig über unsystematischen Schwindel und leiden zum Teil auch an epileptischen Anfällen (auch wenn dies der üblichen Erklärung einer symptomatischen Epilepsie durch eine kortexnahe Verletzung widerspricht). Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es häufig zu depressiven Erkrankungen und teilweise auch zu einer Affektlabilität.

Die Demenz bei SAE manifestiert sich v.a. mit einer gesteigerten Erschöpfbarkeit, einer psychomotorischen Verlangsamung, Aufmerksamkeitsstörungen und einer starken Antriebsminderung bis hin zur Apathie. Die Demenz verläuft häufig fluktuierend mit einer stufenweisen Verschlechterung.

Abbildung 1.15 SAE mit kortikaler und subkortikaler Atrophie in etwas ungewöhnlich bei dieser Fragestellung coronarer FLAIR.



DIAGNOSTIK:

Die SAE führt in der CCT zu einer flächenhaften periventrikulären Hypodensität und in der MRT zu fleckigen diffusen Hyperintensitäten im zentralen Marklager in der T2- und der FLAIR-Sequenz.

In den neurologischen Testungen imponieren Defizite in allen Teilleistungsbereichen und meistens eine im Vordergrund stehende Antriebsstörung.

Wichtigste Differenzialdiagnose ist der NPH, da dieser sich durch die Beteiligung der selben Faserverbindungen sehr ähnlich klinisch manifestiert.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Behandlung mit cholinergen Antidementiva ist umstritten, in einzelnen Studien zeigt sich eine Wirksamkeit in verschiedenen Messwerten ohne sicheren Einfluss auf die Alltagskompetenz. Allerdings besteht eine hohe Koinzidenz zur Alzheimer-Demenz - die gemischten Demenzen - und hier ist wiederum die Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern nachgewiesen. Die Behandlung mit Cholinesterasehemmern bei einer rein vaskulären Demenz ist derzeit off label.

ASS hat für die reine SAE keinen nachgewiesenen prophylaktischen Effekt hinsichtlich Krankheitsprogress und kognitiver Verschlechterung, ist jedoch bei zusätzlichen mikroangiopathischen Infarkten indiziert. Inwiefern die Behandlung von Risikofaktoren überhaupt einen signifikanten Effekt auf den Krankheitsverlauf aufweist, ist unklar, einzelne Studien zeigen einen günstigeren Krankheitsverlauf zum Beispiel bei strenger Blutdruckeinstellung, andere können diese Assoziation eben nicht nachweisen.

PSEUDOBULBÄRPARALYSE:

Eine Sonderform der SAE – bzw. deren Exazerbation – stellt die Pseudobulbärparalyse dar. Auf Grund einer ausgeprägten Mikroangiopathie kommt es zu Läsionen der kortikobulbären Bahnen und damit zu Hirnnerven- und Kleinhirnsymptomen wie Kau-, Schluck- und Zungenbeweglichkeitsstörungen, Dysarthrie und psychiatrischen Symptomen wie Zwangslachen und Zwangsweinen.

Mikroangiopathischer Infarkt

DEFINITION, NOMENKLATUR UND PATHOGENESE:

Die Begriffe mikroangiopathischer und lakunärer Infarkt werden häufig synonym benutzt, was sicherlich im Sinne des Erfinders Pierre Marie wäre. Dummerweise wird Lakune häufig für alle kleinen Infarkte verwendet und das führt dann zu großen Variabilitäten in der möglichen Pathogenese. Schlussendlich kann natürlich auch eine kleine Embolie oder eine hämodynamische Läsion lakunär aussehen.

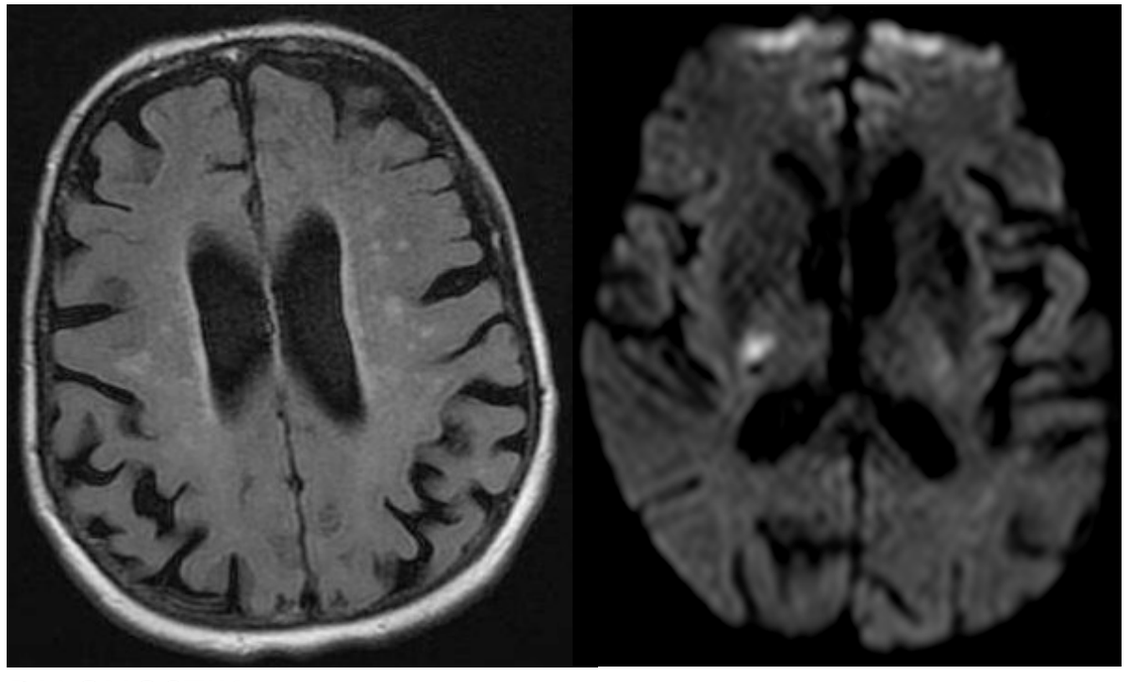
Gemeint ist jedoch eigentlich ein arteriosklerotischer Gefäßverschluss einzelner Radiärarterien und damit kann an dieser Stelle auf den ausführlichen Pathogenese-Abschnitt im SAE-Kapitel verwiesen werden. Mikroangiopathische Infarkte stellen sich als kleine (< 1,5 cm) durchmessende längliche Ischämien dar.

KLINIK:

Durch die relativ kleinen Infarktareale kommt es bei lakunären Infarkten häufig zu isolierten motorischen oder sensiblen Störungen, bei Läsion im Thalamus oder der Capsula interna aber auch zu klassischen sensomotorischen Störungen. Bei lakunären Infarkten in der Pons resultieren eine Dysarthrie, eine Ataxie und Feinmotorikstörungen, oft nur in einer Extremität (Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom).

Da die Gefäße sich - wie beschrieben - nicht schlagartig verschließen, sondern eher zuquellen, kann es hier auch - eigentlich gänzlich Schlaganfall-untypisch - stotternde Verläufe geben.

Abbildung 1.16 Links: Mehrere lakunäre hyperintense Defekte in der FLAIR. Rechts frischer lakunärer Infarkt in den Stammganglien rechts (DWI-Wichtung).



DIAGNOSTIK:

Lakunäre Infarkte imponieren in den üblichen Transversalschnitten in der CCT und der MRT als kleinere punktförmige Läsionen, in sagittalen und koronaren Schnittführungen als längliche Defekte.

Wie im Kapitel kardiogen-embolischer Schlaganfall beschrieben, liegt man allerdings bei einer klinischen und CT-morphologischen Einordnung eines Schlaganfalls als *lakunäres Syndrom* in bis zu 30% falsch und übersieht so embolische Schlaganfälle. Daher hat - bei dieser ansonsten unspektakulären Fragestellung - die MRT hier einen großen Stellenwert, da hier durch den Nachweis ggfs. weiterer klinisch stummer kleiner Infarkte (und damit dem Nachweis eines embolischen Geschehens) deutlich mehr korrekte Diagnosen gestellt werden können.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Patienten mit lakunärem Infarkt, werden – sofern noch nicht geschehen – mit ASS behandelt.

Auf die Akuttherapie der Thrombolyse sprechen lakunäre Infarkte durch den anderen pathophysiologischen Mechanismus meistens nicht so gut an wie embolische Infarkte.

Lakunäre Infarkte haben meist eine gute Prognose, circa ein Drittel verläuft klinisch wie eine TIA.

Zerebrale Amyloidangiopathie

EPIDEMIOLOGIE, ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Die Häufigkeit der zerebralen Amyloidangiopathie ist Bevölkerungsweit unklar, es existieren Häufigkeitsangaben aus Autopsiestudien, nach denen circa 30% der 70-Jährigen untersuchten Leichname und circa 90% bei untersuchten 90-jährigen Verstorbenen betroffen sind. Somit scheint die Amyloidangiopathie - bei der es zur Ablagerung von ß-Amyloid in den kleinsten Hirngefäßen kommt - zunächst einmal ein physiologischer Alterungsprozess zu sein und nur bei Überschreiten eines bestimmten Maßes einen eigenen Krankheitswert zu erhalten.

Durch die Amyloidablagerungen in den kleinen Gefäßen kommt es zum Einen- wie bei der SAE - zu mikroangiopathischen Gefäßverschlüssen und zum Anderen zur Ausbildung von Mikroaneurysmen der betroffenen Gefäße.

Die zerebrale Amyloidangiopathie ist mit der Alzheimer-Demenz assoziiert.

KLINIK:

Durch die Mikroaneurysmen resultieren - meist klinisch stumme - Mikroblutungen, aber auch atypische intrazerebrale Blutungen, durch die Gefäßverschlüsse kommt es - wie bei der SAE - zu einer vergleichbaren Klinik mit progredienter vaskulärer Demenz, Gangstörungen und mikroangiopathischen, lakunären Infarkten.

DIAGNOSTIK:

Die Kombination einer Mikroangiopathie mit Mikroblutungen mit Blutungsresiduen in der T2*-Wichtung und gegebenenfalls auch aktuellen oder stattgehabten ICB erlaubt die Verdachtsdiagnose einer Amyloidangiopathie. Eine endgültige Diagnose ist in der Regel durch die Notwendigkeit eines aussagekräftigen neuropathologischen Befundes eine Post-Mortem-Diagnose.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Therapie der Amyloidangiopathie ist zunächst rein symptomatisch, somit steht eine strenge Blutdruckeinstellung im Zentrum der therapeutischen Bemühungen. Ob ASS-Gabe beim Auftreten atypischer ICB oder vieler Mikroblutungen weiter gegeben werden kann, ist schwierig zu beantworten und muss im Einzelfall abgewogen werden. Verlässliche und belastbare Daten hierzu existieren nicht.

Die Prognose ist als eher schlecht einzuschätzen, da es regelhaft zu einem progredienten Verlauf mit wiederholten atypischen ICB kommt, zudem die Mikroangiopathie progredient verläuft und - wie erwähnt - auch noch häufig eine Demenz vom Alzheimer-Typ auftritt.

CADASIL

NOMENKLATUR:

CADASIL ist ein Akronym und steht für Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy.

ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Das CADASIL-Syndrom ist eine genetisch determinierte Leukenzephalopathie, welche (für alle die es genau wissen wollen) durch eine Punktmutation im NOTCH3-Gen auf Chromosom 19 hervorgerufen wird. NOTCH3 ist ein Transmembranrezeptor, der auf allen glatten Muskelzellen von Gefäßwänden exprimiert wird, interessanterweise führt aber ein körperweit fehlerhafter Rezeptor nur in den zerebralen Gefäßen zu klinischen Symptomen.

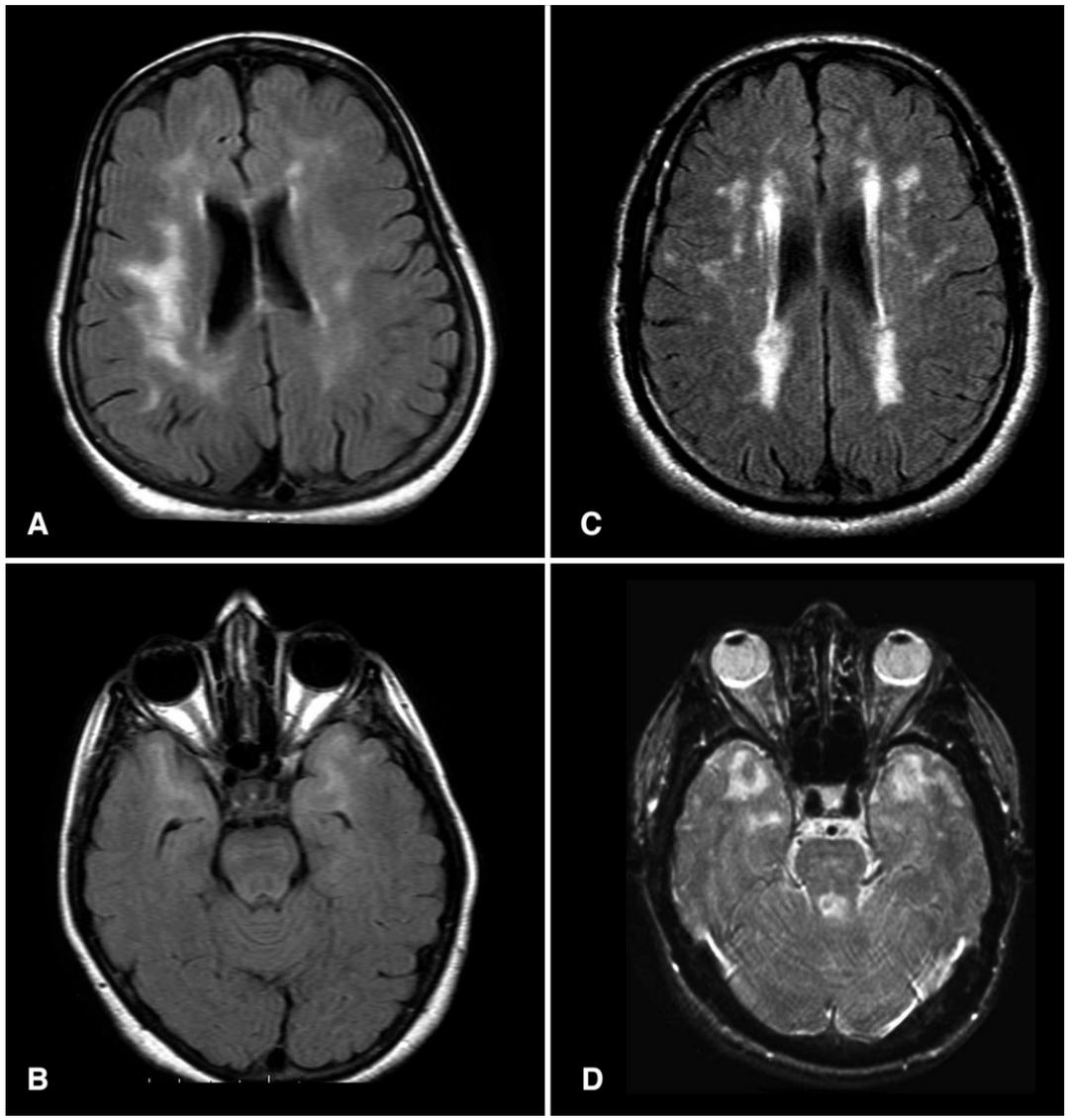
Die Prävalenz wird mit 5:100.000 angegeben, die Erkrankung wird - wie das Akronym verrät - autosomal dominant vererbt, die Penetranz der Erkrankung beträgt nahezu 100%. Es existieren verschiedene, beschriebene Punktmutationen auf dem NOTCH3-Gen, die alle zum CADASIL-Syndrom führen.

KLINIK, DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Bei allen Betroffenen kommt es im jungen Erwachsenenalter (20. bis 30. Lebensjahr) zu typischen, flächigen, T2-hyperintensen MRT-Marklagerveränderungen mit Beteiligung des vorderen Abschnittes des Temporallappens. 20 bis 40% aller Betroffenen haben zudem eine Migräne mit Aura, diese tritt ebenfalls im jungen Erwachsenenalter auf.

Ab dem 40. Lebensjahr kommt es bei bis zu 80% aller Betroffenen zum Auftreten von mikroangiopathischen Hirninfarkten, dies ist im

Abbildung 1.17 CADASIL. Typische T2-hyperintense Läsionen tief temporal.



Vergleich zur SAE untypisch jung. Häufig entwickelt sich im weiteren Verlauf eine vaskuläre Demenz.

Diagnostisch sind zum einen die charakteristischen MRT-Veränderungen typisch, des weiteren können die ubiquitär auftretenden Gefäßwandveränderungen histopathologisch nachgewiesen werden durch Entnahme einer Hautbiopsie und

schlussendlich kann eine Gendiagnostik mit der Frage nach Vorliegen einer der Punktmutationen im NOTCH3-Gen erfolgen.

Eine kausale Therapie existiert nicht, dementsprechend wird man sich auf eine ASS- und Statin-Gabe und eine Blutdruckeinstellung beschränken müssen.

Weiterführendes

Literatur:

Bäzner H, Daffertshofer M, Hennerici MG. Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie. Akt Neurol 2003;30:266–80.

Diehl J, Kurz A. Aktuelles über die vaskulären Demenzen. Akt Neurol 2002;29:483–9.

Gschwendtner A, Dichgans M. Mikroangiopathien und Leukodystrophien als Differenzialdiagnosen. InFo Neurologie 2012;14(12):46–55.

Jahn K, Heinze C, Selge C, Heßelbarth K, Schniepp R. Gangstörungen beim geriatrischen Patienten. Nervenarzt 2015;86(4):431–9.

Peters N, Dichgans M. Vaskuläre Demenz. Nervenarzt 2010;81(10):1245–55.

Schmidtke K. Vaskuläre Demenz und Morbus Alzheimer: Abgrenzung und Überlappung. Akt Neurol 2006;33(9):509–24.

Spezielle neurovaskuläre Erkrankungen

Sinus- und Hirnvenenthrombose

EPIDEMIOLOGIE UND PRÄDISPONIERENDE FAKTOREN:

Die Sinus- und Hirnvenenthrombose (SVT) ist eine selten Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz < 1:100.000. Allerdings gibt es prädisponierende Faktoren die das Risiko des Auftretens einer SVT ca. um den Faktor 12 erhöhen. Die SVT betrifft v.a. jüngere Menschen um das 30. Lebensjahr, Frauen bis zu fünf Mal häufiger als Männer. Prädisponierend wirken analog zum erhöhten Risiko einer Beinvenenthrombose die Einnahme oraler Kontrazeptiva, Rauchen und eine kürzlich stattgehabte Entbindung. Darüber hinaus sind (auf eine bestechend logische Art und Weise) Menschen mit einem erhöhten Thrombophilie-Risiko durch eine angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung, wie einer APC-Resistenz oder einem Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom usw. besonders betroffen.

PATHOPHYSIOLOGIE UND KLINIK:

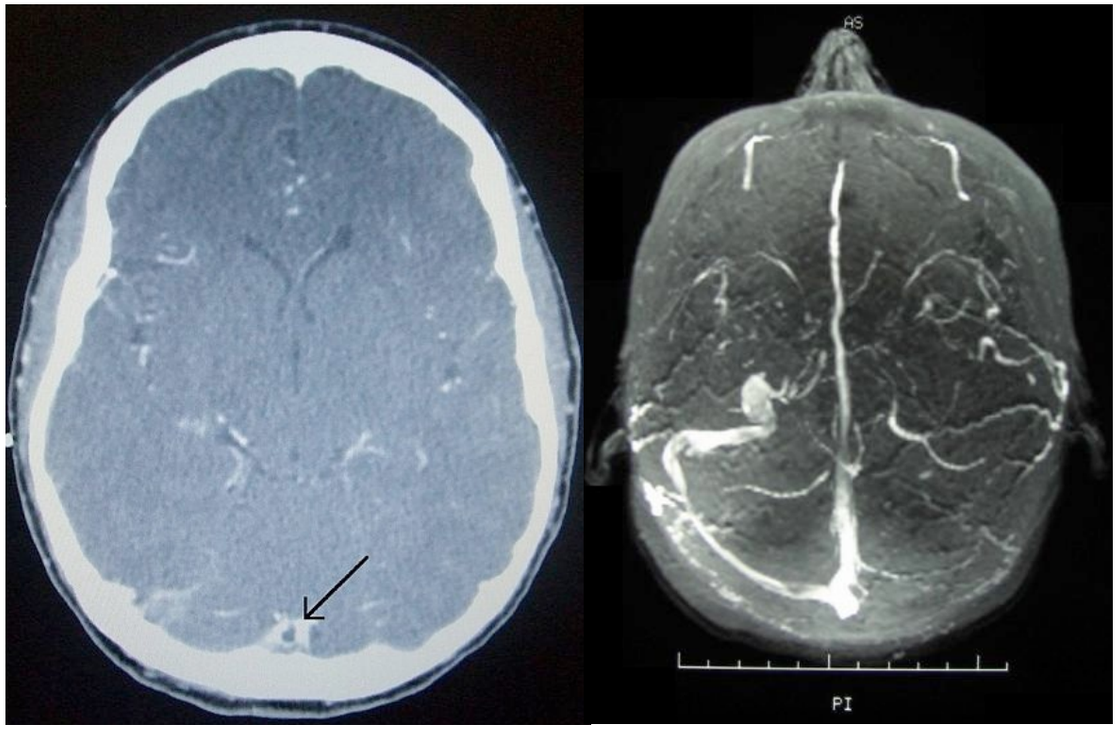
Unterschieden werden muss zwischen einer Thrombose *nur* der Sinus und einer Thrombose mit Mitbeteiligung der inneren Hirnvenen. Die isolierte Thrombose der Sinus ist deutlich häufiger. Hier kommt es in > 70% der Fälle im Sinus sagittalis superior oder im Sinus transversus zu einem thrombotischen Gefäßverschluss. Die Symptome entstehen dann durch die Folgen dieses Verschlusses, in erster Linie sind das Kopfschmerzen (bei > 90% aller Pat. mit einer SVT). Durch den behinderten venösen Abfluss können sich zudem Hirndruckzeichen mit Sehstörungen und dem Bild einer Stauungspapille entwickeln.

Sind auch die inneren Hirnvenen vom thrombotischen Verschluss betroffen, resultieren schwerere Verläufe und es kommt es durch den *Rückstau* (Kongestion) zu venösen Ödemen in der Umgebung der Hirnvenen und häufig auch zu Kongestionsblutungen oder ischämischen Infarkten durch die Kongestion. In diesen Fällen treten sehr regelhaft auch symptomatische epileptische Anfälle auf.

Die Klinik der SVT ist insgesamt äußerst variabel. Die Symptome beginnen zu je 1/3 akut zum Beispiel mit fokalen epileptischen Anfällen, subakut über maximal vier Wochen oder noch langsamer chronisch-progredient. Ein perakuter Beginn wie bei einer SAB tritt nur sehr selten auf. *Klassischer* klinischer Hinweis auf eine SVT ist das Auftreten lageabhängiger Kopfschmerzen mit Verschlechterung im Liegen (durch den dann zunehmenden Hirndruck).

Die allermeisten SVT treten spontan (im Rahmen eines oder mehrerer prädisponierender Faktoren) auf, es gibt allerdings auch ***septische SVT*** im Rahmen einer meist fortgeleiteten bakteriellen Infektion des Sinus cavernosus, des Sinus transversus oder sigmoideus.

Abbildung 1.18 Links CT-Angiographie mit venöser Phase und Thrombus im Sinus sagittalis superior, rechts MRT-TOF-Angiographie mit verschlossenem Sinus transversus links



DIAGNOSTIK:

Die Diagnosestellung der SVT ist in der Regel eine neuroradiologische. Nativ-CCT und MRT ohne MR-Angiographie sind dabei nicht hinreichend sensitiv. Goldstandard ist die venöse MR-TOF-Angiographie, auf Grund der besseren Verfügbarkeit hat auch die venöse CT-Angiographie (trotz relativ hoher Strahlenbelastung der meist jungen und häufig weiblichen Patienten) einen großen Stellenwert.

Nur noch in Ausnahmefällen wird eine konventionelle Angiographie der durchgeführt, meist bei sehr schweren Fällen, bei denen es um eine lokale Interventionen Behandlung geht.

Während einzelne Arbeiten die Bedeutung der Bestimmung von D-Dimeren sehr betonen und eine Sensitivität von bis zu 97% und eine Spezifität von bis zu 91% angeben, sind viele andere Autoren und die offiziellen Leitlinien deutlich zurückhaltender. Als unstrittig gilt, dass bei ca. 70% der Patienten mit einer SVT auch positive D-Dimere nachweisbar sind. Das Dilemma der D-Dimere ist vielmehr, dass es viele Gründe außerhalb einer SVT gibt, Kopfschmerzen und positive D-Dimere zu haben und dass insbesondere in einer Schwangerschaft relativ häufig auch spontan D-Dimere nachgewiesen werden können.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Prognose der SVT ist relativ gut, auch ohne Behandlung lässt sich bei 70 bis 75% der Patienten ein positiver Spontanverlauf beobachten, mit Therapie bei mindestens über 80% aller Patienten. Bei den meisten Patienten kommt es innerhalb von vier Monaten zu einer (Teil-)Rekanalisierung der thrombotisch verschlossenen Sinus und Venen.

Die Studienlage zur Therapie der SVT ist hingegen recht dünn. Die Therapiestudien, die es gibt, beziehen sich in erster Linie auf die Vollheparinisierung nach Diagnosestellung einer SVT. Hier gibt es einen statistisch nicht signifikanten Trend (in der einzig verfügbaren Megaanalyse) zu Gunsten einer Heparin-Applikation. Dabei ist die Gabe fraktionierter Heparine der klassischen Heparin-Perfusor-i.v.-Gabe wahrscheinlich nicht unterlegen. Auch beim Nachweis von Kongestionsblutungen war die Heparin-Gabe der Placebo-Gabe überlegen. Rationale hinter der Antikoagulation ist, das Fortschreiten der Thrombose zu verhindern, in dem man die Gerinnungskaskade hemmt und somit das Auftreten eines Appositionsthrombus unwahrscheinlicher macht.

Usus ist es, die Patienten für 3 bis 6 Monate oral zu antikoagulierten. Hierzu gibt es meines Wissens keinerlei Therapiestudien, vielmehr

leitet man diese Überlegung aus der Behandlung der Lungenembolie nach tiefer Beinvenenthrombose ab. Bewährt und gängig ist die Gabe von Vitamin K-Antagonisten. Für die neuen direkten oralen Antikoagulanzien existieren in dieser Indikation weder Zulassung noch Erfahrungen.

Folgende Ausnahmen sind wichtig: Bei neu aufgetretenen SVT in der Schwangerschaft erfolgt eine Vollheparinisierung für die gesamte Therapiezeit, da Vitamin K-Antagonisten teratogen sind. Patienten mit einer heterozygoten Mutation zum Beispiel im APC-Gen sollten für circa zwölf Monate antikoaguliert werden, homozygote Patienten lebenslang.

Die teilweise übliche ASS-Gabe nach Abschluss der oralen Antikoagulation nach einer SVT lässt sich weder pathophysiologisch noch statistisch begründen und sollte daher nicht erfolgen.

Treten erstmalig symptomatische epileptische Anfälle auf, so gibt es ein Rezidivrisiko für das Auftreten weiterer epileptischer Anfälle von mindestens 50%. Daher wird nach einem ersten epileptischen Anfall die Aufnahme einer antikonvulsiven Medikation empfohlen.

Aktuell wird untersucht, in wie fern auch eine mechanische Rekanalisation und eine lokale venöse Thrombolyse insbesondere bei schwer betroffenen Patienten eine sinnvolle Therapieergänzung darstellen könnten. Während bei der lokalen Thrombolyse bislang eher erhöhte Blutungskomplikationen imponieren (wie übrigens auch in der zwischenzeitlich erwogenen systemischen Thrombolyse), scheint die Datenlage für eine mechanische Rekanalisation günstiger. Als weitere, offenbar gut wirksame Therapieoption, insbesondere bei Hirndruck, hat sich auch bei SVT die dekompressive Kraniektomie etabliert.

Posteriores reversibles Leukenzephalopathiesyndrom (PRES)

DEFINITION, NOMENKLATUR, KLINIK UND ÄTIOLOGIE:

Der Begriff posteriores reversibles Leukenzephalopathiesyndrom wurde erst 1996 geprägt. Damals wurde eine Fallserie verschiedener Patienten vorgestellt, die unter Kopfschmerzen, einem enzephalopathischen Krankheitsbild (HOPS), Sehstörungen, epileptischen Anfällen und occipital betonten Marklagerveränderungen im MRT gelitten hatten. Erst später bemerkte man, dass sich Klinik und bildgebende Befunde erstaunlich gut mit der hypertensiven Enzephalopathie und der aus der Geburtshilfe bekannten Eklampsie deckten.

Heute weiß man, dass es sich bei diesen Krankeitsentitäten zwar nicht unbedingt um die selbe Erkrankung handelt, diese jedoch alle in der selben Endstrecke, einer Endotheldysfunktion enden.

Noch verwirrender wird das Ganze, da beim PRES die Klinik und bildmorphologischen Veränderungen weder posterior noch reversibel sein müssen.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Durch eine verschiedene Auslöser (Blutdruckentgleisungen, NSAR-Gabe, andere medikamentöse Noxen oder Stoffwechselprodukte) kommt es beim PRES offenbar zu einer Endotheldysfunktion mit Störung der Blut-Hirn-Schranke und Ausbildung eines vasogenen Hirnödems. Da die occipitalen Gefäßterritorien über eine schwächere

Abbildung 1.19 Typischer Befund eines PRES mit T2-hyperintensen Marklagerveränderungen durch das vasogene Hirnödem occipital betont



sympathische Innervation und damit eine schlechtere Autoregulation verfügen, sind sie bei Blutdruckspitzen für diesen Pathomechanismus offenbar besonders anfällig. Prinzipiell kann sich das vasogene aber überall im Gehirn ausbilden. Normalerweise ist und sollte es zudem reversibel sein, bei schweren Verläufen kann jedoch die Blut-Hirn-Schranke offenbar irreversibel geschädigt werden.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose wird meistens durch die typische Bildgebung gestellt (siehe Abbildung), ist aber schlussendlich eine Ausschlussdiagnose. Der Liquor ist häufig normal, der JC-Nachweis (wichtige Differentialdiagnose ist die PML) gelingt dementsprechend nicht, auch die sonstige Erregerdiagnostik muss unauffällig verbleiben.

THERAPIE:

Die Therapie besteht in erster Linie in einer möglichst raschen Ursachenbehandlung und einer konsequenten Blutdruckeinstellung. Treten epileptische Anfälle auf, sollte eine antikonvulsive Medikation begonnen werden.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Zerebrale Sinus- und Venenthrombose

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012

Geisbüsch C, Lichy C, Richter D, Herweh C, Hacke W, Nagel S. Verlauf der zerebralen Sinus-/Venenthrombose. Nervenarzt 2014;85(2):211–20.

Gschwendtner A, Dichgans M. Mikroangiopathien und Leukodystrophien als Differenzialdiagnosen. InFo Neurologie 2012;14(12):46–55.

Herberger S, Linn J, Pfefferkorn T, et al. „Reversibles posteriores Leukenzephalopathiesyndrom". Nervenarzt 2006;77(10):1218–22.

Korn A, Ernemann U, Nägele T, Spira D, Horger M. Posteriore Reversible Leukenzephalopathie. Fortschr Röntgenstr 2010;182.

Lettow I, Eckert B, Kehler U, Röther J. Therapieoptionen der progredienten Sinus- und Hirnvenenthrombose. Akt Neurol 2014;41(07):397–403.

Schönenberger S, Geisbüsch C, Nagel S, Hacke W, Bösel J. Therapiemöglichkeiten bei schweren, intensivpflichtigen Sinus- und Venenthrombosen. Nervenarzt 2014;85(2):205–10.

Staykov D, Schwab S. Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom. Nervenarzt 2012;83(8):
1013–20.

Intrakranielle Blutungen

Spontane intrazerebrale Blutung (ICB)

EPIDEMIOLOGIE:

Spontane intrazerebrale Blutungen (ICB) treten bei 11 bis 23/100.000 Einwohner/Jahr auf und machen 10 bis 15% aller Schlaganfälle aus. Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen, mit steigendem Alter nimmt die Inzidenz von ICB stark zu.

Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer ICB sind eine arterielle Hypertonie und eine zerebrale Mikroangiopathie. Hypertensive ICB machen mindestens 50 bis 70% aller ICB aus. Auch Nikotin- und Alkoholkonsum erhöhen das Risiko einer ICB deutlich. Deutlich mehr Fälle, als man gemeinhin vermuten würde, nämlich bis zu 30% aller ICB treten im Rahmen einer zerebralen Amyloidangiopathie auf. ICB unter oraler Antikoagulation machen bis zu 10 bis 15% der Blutungsereignisse aus.

LOKALISATIONEN UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Man unterscheidet typische und atypischen ICB. Als

- *typische ICB* versteht man eine Blutung in den Stammganglien oder im Marklager. Sie entsteht durch die Ruptur kleiner arterieller Gefäße im Bereich der Stammganglien oder im Marklager.
- *atypische ICB* gelten alle anderen ICB. Atypische ICB können ebenfalls durch die Hauptrisikofaktoren Hypertonie und zerebrale Mikroangiopathie hervorgerufen werden, aber eben auch im Rahmen einer Amyloidangioatphie, durch Blutungen aus AV-Malformationen, Tumor-Einblutungen, Blutungen unter oraler Antikoagulation oder anderen Gründen entstehen.

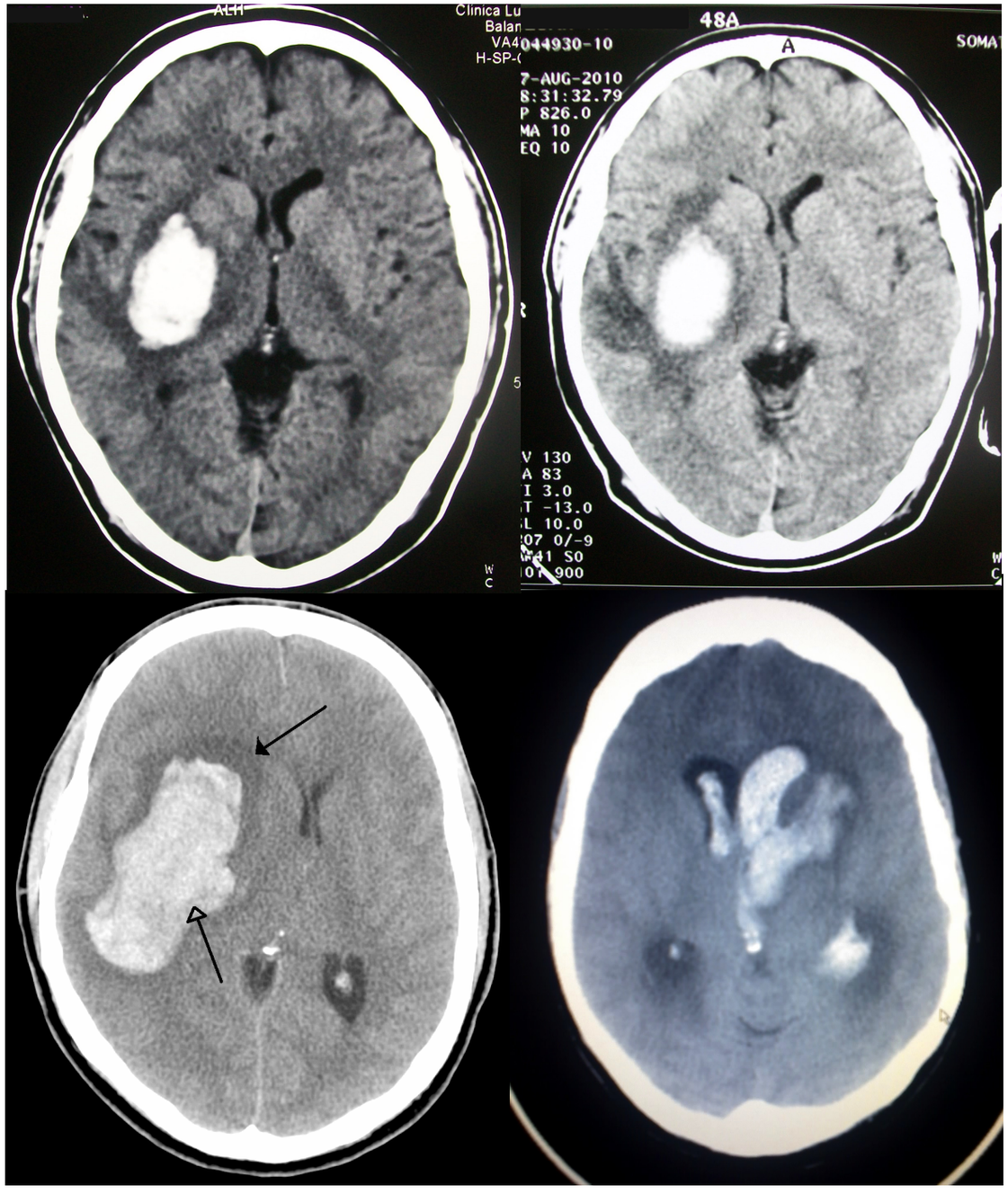
KLINIK:

Bei der Klinik der ICB handelt es sich meistens um ein apoplektiformes Ereignis mit akut einsetzendem, teilweise progredient verlaufenden fokal-neurologischen Defizit. Die genaue neurologische Defizitsymptomatik hängt von der Blutungslokalisation ab. Unabhängig von der Fokalneurologie kommt es häufig zu einer Hirndrucksymptomatik mit Bewusstseinsverschlechterung, Übelkeit und Erbrechen. Da das Gehirnparenchym keine direkte Schmerzinnervation besitzt, sind ICB zunächst meistens schmerzlos. Kopfschmerzen treten erst durch die meningeale Reizung und durch den sich entwickelnden Hirndruck auf.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose einer ICB erfolgt in erster Linie durch die CCT, welche in der Akutphase einer Blutung eine Sensitivität und Spezifität von nahezu 100% besitzt. In der Ursachenabklärung ist hingegen die MRT fest etabliert, da hiermit in den T2*-gewichteten Sequenzen zum

Abbildung 1.20 oben: Typische Stammganglien-Blutungen rechts. Links unten: Atypische große Blutung rechts mit Mittellinienverlagerung und komprimiertem Seitenventrikel Rechts unten: Ventrikeleinbruch bei Blutung links



Beispiel andere Blutungsresiduen als Hinweis auf eine Amyloidangiopathie gesichert werden können oder Hinweise auf das Vorliegen einer Gefäßmalformation oder Sinus- oder Hirnvenenthrombose oder - wenn die Blutung im Rahmen einer Tumoreinblutung stattgefunden hat - Hinweise auf z.B. ein multilokuläres metastatisches Geschehen gewonnen werden können. Als Anhaltspunkt für die Blutungsgröße gilt, dass eine 3 cm durchmessende Blutung etwa 20 ml Blut enthält, eine 5 cm durchmessende 50 ml. Darüber hinaus gibt es weit komplizierter Berechnungsformeln.

THERAPIE:

Kernpunkte jeder ICB-Behandlung sind die intensivmedizinische Überwachung, die Blutdruckeinstellung und - wenn erforderlich - die Gerinnungsnormalisierung. Gegebenenfalls kann auch eine neurochirurgische Intervention notwendig werden.

Überwachung:

Ein Patient mit einer ICB sollte zunächst immer mindestens auf einer Stroke-Unit oder einer IMC behandelt werden, da dort eine Monitorüberwachung gewährleistet ist. Patienten mit großen ICB benötigen aber in der Regel eine intensivmedizinische Behandlung.

Blutdruckeinstellung:

Studienlage und Leitlinienempfehlungen (sowohl der DGN, als auch die US-amerikanischen) sind derzeit hinsichtlich des optimalen Blutdruckmanagements noch widersprüchlich. In den amerikanischen Leitlinien wird z.B. bei Blutdruckwerten > 180 mmHg eine vorsichtige Blutdrucksenkung auf systolische Werte < 160 mmHg empfohlen, um einen ausreichenden zerebralen Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten, das Nachblutungsrisiko aber zu senken. In aktuellen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit einer aggressiven Blutdrucksenkung auf hochnormale Werte < 140 mmHg tendenziell eine geringere Hämatomzunahme aufweisen und dennoch keine

ischämischen Infarkte durch zu niedrige Perfusionsdrücke auftreten. Auch wenn die meisten Leitlinienempfehlungen bislang noch die moderate Blutdrucksenkung empfehlen, geht der aktuelle Trend doch zu einer aggressiven Blutdruckeinstellung.

Antikoagulation und Gerinnungsnormalisierung:

Orale Antikoagulanzien sind natürlich abzusetzen. Patienten, die mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden, erhalten in der Regel Vitamin K substituiert, die Latenz bis zum Wirkungseintritt ist nur in der Regel zu lang. Daher wird normalerweise zusätzlich eine sofortige Gerinnungsnormalisierung mit fresh frozen plasma (FFP) oder Gerinnungsfaktoren (PPSB) vorgenommen. Hierbei ist allerdings die Studienlage nicht ganz eindeutig und zwar sowohl für die ganz klassischen Vitamin-K-Antagonisten als auch für die neuen direkten oralen Antikoagulanzien. So lässt sich zwar reproduzierbar bei Vitamin-K-Antagonisten und wahrscheinlich auch bei den direkten oralen Antikoagulanzien die Hämatomgröße durch Gabe von zum Beispiel PPSB reduzieren, dies geht aber nicht automatisch mit einem besseren Outcome einher. Dennoch wird man in der Regel bei antikoagulierten Patienten die Gerinnung mittels Gerinnungsfaktoren normalisieren. Die Dosierung erfolgt entsprechend der Tabelle.

Die Gabe von zum Beispiel künstlichem Faktor VII zur Blutungsstillung bei Patienten ohne orale Antikoagulation wurde in mehreren Studien untersucht und hat lediglich zu vermehrten thrombembolischen Komplikationen geführt.

Operative Hämatomentlastung:

Meinem persönlichen Eindruck nach verspürt man bei Patienten mit einer ICB nahezu reflexartig das Bedürfnis diese neurochirurgisch vorzustellen und ist dann regelmäßig etwas enttäuscht, dass der

Tabelle 1.13 Dosierung von PPSB bei ICB unter oraler Antikoagulation

Antikoagulanz	Dosis
Vitamin K-Antagonisten	1 U / kg KG x Quick-Einheiten
Direkte orale Antikoagulanzien	30 U / kg KG

Vitamin K-Antagonisten: 1 Einheit PPSB / kg KG hebt den Quick-Wert (nicht den INR) um 1% an, Ziel ist ein Quick von 70%. Das bedeutet ein 80 kg-Patient mit einem Quick von 21% benötigt 49 x 80 = 3.900 Einheiten PPSB.

Direkte orale Antikoagulanzien: Hier würde die Dosis 30 x 80 = 2.400 Einheiten PPSB betragen.

Neurochirurg eine Übernahme ablehnt, insbesondere bei schwer betroffenen Patienten Dies hat jedoch evidenzbasierte Gründe, die hier näher erläutert werden sollen.

Wahrscheinlich positiv ist die Datenlage für ein operatives Vorgehen bei Patienten mit einer oberflächennahen supratentoriellen ICB (< 1 cm tief im Parenchym gelegen), mit einer GCS zwischen 9 bis 12 und ohne Ventrikeleinbruch. Insgesamt scheinen Patienten mit einer Hämatomgröße zwischen 20 bis 50 ccm und einem Alter zwischen 50 bis 70 Jahren am deutlichsten von einer OP zu profitieren. Für infratentorielle Blutungen gibt es keine belastbaren Daten, allgemein empfohlen wird aber ein operatives Vorgehen bei Blutungen im Kleinhirn mit einem Durchmesser > 2 cm und einer Zustandsverschlechterung des Patienten.

Ein Ventrikeleinbruch der Blutung geht durch das Auftreten von Komplikationen wie einer Hirndrucksteigerung durch einem Hydrocephalus und Liquoraufstau mit einer schlechteren Prognose einher, unstrittig ist das Patienten mit einem Liquoraufstau von einer externen Ventrikeldrainage profitieren. In wiefern eine intraventrikuläre

Tabelle 1.14 ICH-Score

Parameter	Punkte	Gesamtpunkte	30-Tage-Letalität
GCS 3-4, 5-12, 13-15	2, 1, 0	≤ 1	13 %
ICB-Volumen > 30 ccm	1	2	26 %
Ventrikeleinbruch	1	3	72 %
Infratentorielle Blutung	1	4	97 %
> 80 Jahre	1	≥ 5	100 %

Fibrinolyse hilfreich ist, um den Liquoraufstau kausal zu beseitigen, ist noch unklar.

Ein Ventrikeleinbruch der Blutung geht durch das Auftreten von Komplikationen wie einer Hirndrucksteigerung durch einem Hydrocephalus und Liquoraufstau mit einer schlechteren Prognose einher, unstrittig ist das Patienten mit einem Liquoraufstau von einer externen Ventrikeldrainage profitieren. In wiefern eine intraventrikuläre Fibrinolyse hilfreich ist, um den Liquoraufstau kausal zu beseitigen, ist noch unklar.

Was ist eigentlich mit der Thromboseprophylaxe?

Die sollte man nach derzeitiger Datenlage auf jeden Fall geben, zumindest 24 Stunden nach Blutungseintritt. Auch wenn es zunächst merkwürdig klingt einen Patienten mit einer ICB mit Heparin zu behandeln, ist das Risiko tödlich verlaufender Lungenembolien bei fehlender Thromboseprophylaxe deutlich höher als das Risiko einer Größenzunahme der Blutung bei Heparin-Gabe.

PROGNOSE:

Die Prognose der ICB ist generell schlechter als die des ischämischen Schlaganfalls. Dennoch kommt es zu einer starken Variabilität hinsichtlich des Outcomes, dieses ist stark abhängig von der GCS bei Beschwerdemaximum und der Blutungsgröße. Zudem haben Patienten > 80 Jahre, Patienten mit einem Ventrikeleinbruch und mit infratentoriellen Blutungen ein eher schlechteres Outcome. Die 30-Tage-Letalität kann mit dem ICH-Score gut abgeschätzt werden.

Dieser erklärt dann auch wiederum die Zurückhaltung der meisten Neurochirurgen bei sehr schwer betroffenen Patienten.

Subarachnoidalblutung (SAB)

ÄTIOLOGIE:

Ca. 7% aller akuten Schlaganfälle werden durch Subarachnoidalblutungen (SAB) verursacht, die Inzidenz der SAB beträgt in Mitteleuropa 6 bis 9/100.000. SAB-Patienten sind deutlich jünger, als Patienten mit ischämischem Schlaganfall, nämlich im Durchschnitt 55 Jahre. Das bedeutet, das die SAB im Gegensatz zum ischämischen Schlaganfall meistens im *Berufstätigen-Alter* auftritt, was für die prognostischen Auswirkungen (s.u.) nicht unerheblich ist.

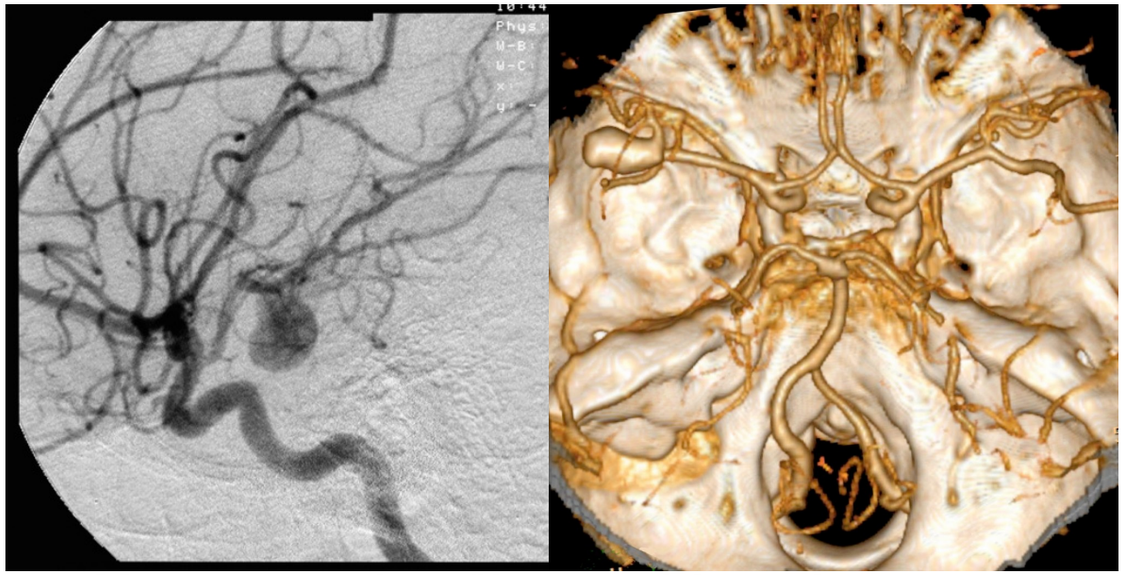
UNTERTEILUNG:

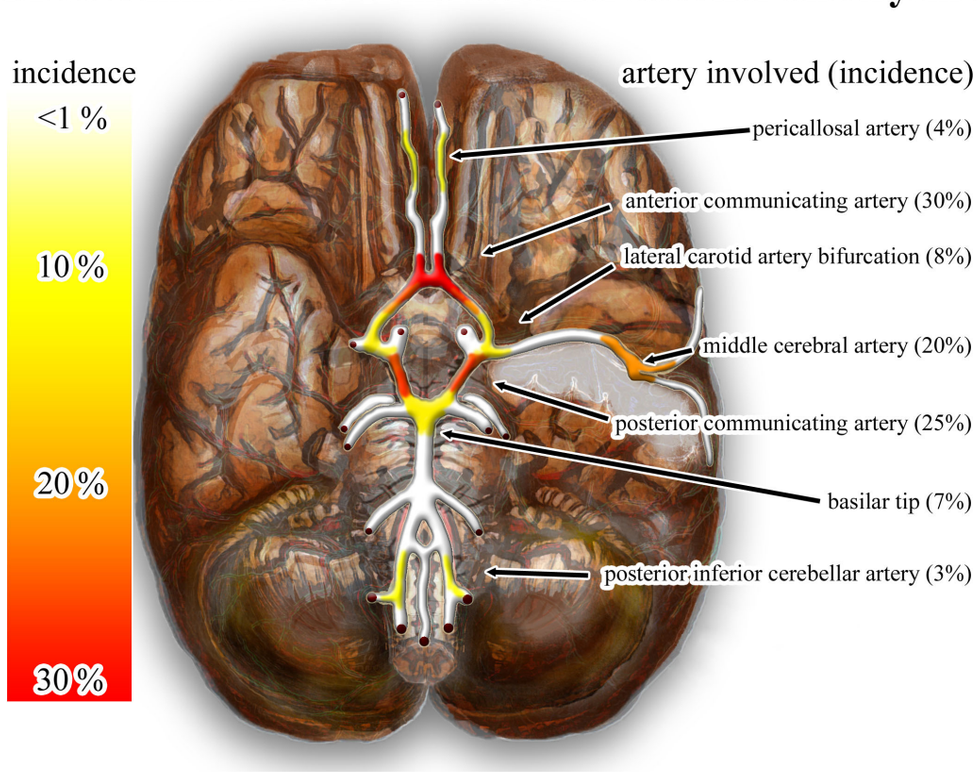
Man unterteilt die SAB entsprechend ihrer Genese und Lokalisationen noch einmal in aneurysmale, peripontine / perimesencephale, kortikale und traumatische SAB.

Aneurysmale SAB:

SAB, welche aus rupturierten Aneurysmen entstehen, machen - je nach Quelle - zwischen 50 und 85% aller SAB aus. Circa 3% der Bevölkerung sind Aneurysmaträger, nur ein Bruchteil von ihnen erleidet eine SAB. Prädilektionsstelle für Aneurysmen sind die Verzweigungen der Hirnbasisarterien, weil dort die Interna der Gefäße

Abbildung 1.21 Links Aneurysma in einer konventionellen Angio, rechts Media-Aneurysma in CT-Angio mit 3D-Rekonstruktion, unten Häufigkeiten von intrakraniellen Aneurysmen





am schwächsten ist. Risikofaktoren für ein Aneurysma sind ein Nikotin- und Alkoholabusus, sowie eine Hypertonie. Bei Patienten mit Marfan-Syndrom kommen gehäuft Aneurysmen vor.

Peripontine / perimesencephale SAB:

In circa 10% aller spontanen SAB findet sich das Blut vor allem lokal in den Bereichen um die Pons, bzw. das Mesencephalon. Im Gegensatz zur aneurysmalen SAB verbleibt hier die Ursachen-, bzw. Aneurysmasuche meistens ergebnislos, außerdem sind Klinik und Verlauf meist weniger schwerwiegend, die Prognose deutlich besser, das Rezidivrisiko geringer. Nach aktuellem Wissensstand handelt es sich bei peripontinen SAB wahrscheinlich um venöse Blutungen.

Kortikale SAB:

Kortikale SAB treten meist in Verbindung mit anderen Hirnblutungen, wie ICB auf. CT-Morphologisch lassen sich kortikale SAB meistens nicht gut von subpialen Blutungen trennen, wie sie zum Beispiel bei der zerebralen Amyloidangiopathie auftreten können.

Traumatische SAB:

Von der spontanen SAB muss man die traumatische SAB abgrenzen, die bei Schädel-Hirn-Trauma auftritt und die daher im entsprechenden Abschnitt weiter unten behandelt wird.

KLINIK:

Leitsymptom der SAB ist der plötzlich einsetzende Vernichtungskopfschmerz (so wie noch nie), fast immer mit > 7 auf der visuellen Analogskala angegeben. Die Schmerzen sind meistens diffus, werden gelegentlich aber auch occipital lokalisiert.

Zusammen mit den Kopfschmerzen setzen oft Übelkeit und Erbrechen, sowie eine kurze Bewusstseinseintrübung ein. Praktisch jede SAB führt

Tabelle 1.15 Hunt & Hess-Skala

Score	Bedeutung
0	Unrupturiertes asymptomatisches Aneurysma
I	Keine bis leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus, keine fokalen Ausfälle
II	Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, keine fokalen Ausfälle außer Hirnnervenausfällen
III	Somnolenz und/oder Verwirrtheit und/oder fokale Ausfälle
IV	Sopor, fokale Ausfälle, vegetative Störungen
V	Koma, Dezerebrationshaltung

zu einem Meningismus, dieser kann jedoch auch sehr schwach ausgeprägt sein.

Durch die autonome Nervenversorgung des Herzens mit starker lokaler Adrenalinausschüttung kann es zu Angina pectoris-Beschwerden mit Troponin-Nachweis im Blut und ST-Streckenveränderungen und -Hebungen (also zu einer Takotsubo-Kardiomyopathie) kommen.

Die Klassifikation erfolgt klassischerweise nach Hunt und Hess.

DIAGNOSTIK:

Eine SAB ist ein neurologischer Notfall und erfordert eine rasche Diagnostik: Mittel der ersten Wahl ist eine native CCT. Die CCT hat in den ersten 24h nach Ereigniseintritt eine nahezu 100%ige Sensitivität, in den ersten drei Tagen nach Blutung eine 95%ige Sensitivität, danach immerhin noch 80%.

Die Sensitivität einer MRT-Untersuchung ist bei Auswahl der richtigen Sequenzen (T2* und FLAIR) und bei entsprechender Erfahrung des

Abbildung 1.22 Typische ausgeprägte SAB mit Blut in den basalen Zisternen



Befunders vermutlich ähnlich, die CT stellt aber wegen ihrer schnellen Verfügbarkeit, der hohen diagnostischen Güte und der deutlich einfacheren Beurteilbarkeit für die Suche nach einer SAB weiterhin die Standarduntersuchung dar.

Ist die CT nicht wegweisen, wird eine Lumbalpunktion durchgeführt. Beweisend für eine SAB ist xantochromer Liquor, d.h. nach Zentrifugieren verbleibt eine rötlich-bräunliche Färbung des Überstandes durch die Bilirubin-Bildung im Rahmen der Hämolyse nach einer Blutung. Die *klassische* Dreigläserprobe (Liquor bleibt

blutig = SAB, Liquor wird klarer = artifizielle Blutbeimengung) oder akut blutiger Liquor sind nicht diagnosebeweisend. Dies liegt daran, dass bei Lumbalpunktionen in bis zu 25% artifiziell blutiger Liquor gewonnen wird, meist durch die Verletzung des lokalen Venenplexus. Hier entstehen dann schnell Unsicherheiten wie: *Der Liquor wird klarer, aber nicht gänzlich klar.* Dies könnte darin begründet sein, weil beides vorliegt, eine SAB und eine venöse artifizielle Blutbeimengung oder aber auch weil nur die artifizielle Blutbeimengung vorliegt, die Blutung aber nicht gänzlich sistiert.

Usus in der Notfalldiagnostik ist bei Nachweis einer SAB eine CT-Angiographie zu ergänzen. Dies hat den Vorteil, das bei der immer noch als Goldstandard geltenden kathetergestützten Angiographie vor Aneurysmaausschaltung der Angiographeur schon umfangreiche Informationen über den zu erwartenden Befund hat und gegebenenfalls in gleicher Sitzung auch schon eine therapeutische Intervention erfolgen kann.

Zum Nachweis von Vasospasmen (s.u.) eignet sich die transkranielle Dopplersonographie.

ANEURYSMA-AUSSCHALTUNG:

Die Therapie der SAB besteht zum Einen in einer adäquaten intensivmedizinischen Versorgung, insbesondere um die häufigen Komplikationen (s.u.) behandeln zu können und zum Anderen in der frühzeitigen (< 72 Stunden nach SAB) Ausschaltung des Aneurysmas, entweder neurochirurgisch mittels Metalclip oder endovaskulär mittels Coiling durch die Neuroradiologie. Die frühzeitige Versorgung hat in Therapiestudien tendenziell ein besseres Outcome als eine spätere Versorgung gezeigt.

An dieser Stelle könnte man nun ein riesiges Fass aufmachen, welche Form der Versorgung denn nun besser ist, Clipping oder Coiling und für jeden Ansicht die entscheidenden Studien zitieren. Schlussendlich muss die Entscheidung, welche Therapie stattfinden soll, im interdisziplinären Team und abhängig vom Krankheitsbild, Aneurysmalokalisation und -morphologie und Alter des Patienten getroffen werden. In der ISAT-Studie mit immerhin neunjähriger Nachbeobachtungszeit kam es bei mehr als 2.000 eingeschlossenen Patienten in der endovaskulären Behandlungsgruppe zu einem signifikant besseren Langzeitüberleben als bei den neurochirurgisch behandelten Patienten, parallel bei denn endovaskulär behandelten Patienten aber zu vermehrten Aneurysmarupturen durch die Behandlung und zu Rezidivblutungen im Verlauf. Als grobe und interdisziplinär anerkannte Richtlinie kann folgendes gelten:

- Ein Clipping empfiehlt sich insbesondere bei Aneurysmen mit einem breiten Hals, bei Aneurysmen mit aus dem Aneurysmasack abzweigenden Gefäßen, bei Aneurysmen im vorderen Hirnstromgebiet oder bei Aneurysmen mit großen, raumfordernden SAB an.

- Aneurysmen bei älteren Patienten (> 70 Jahre), Aneurysmen mit einem schmalen Hals oder Aneurysmen im hinteren Hirnstromgebiet bieten sich hingegen eher für ein Coiling an.

KOMPLIKATIONEN UND IHRE BEHANDLUNG:

Aufgrund der schwere des Krankheitsbildes und der Schwere der möglichen Komplikationen, ist die SAB in den allermeisten Fällen ein intensivpflichtiges Krankheitsbild.

In der Akutsituation ist die richtige Blutdruckeinstellung wahrscheinlich von großer Bedeutung, da zu hohe Blutdruckwerte das Nachblutungsrisiko erhöhen, bei zu niedrigen Blutdruckwerten jedoch der zerebrale Perfusionsdruck gefährdet ist. Empfohlen wird ein arterieller Mitteldruck zwischen 60 und 90 mmHg.

Zudem wird davon ausgegangen, dass epileptische Anfälle das Nachblutungsrisiko erhöhen, daher erfolgt beim Auftreten von epileptischen Anfällen in der Akutphase eine niederschwellige antikonvulsive Behandlung.

Hauptkomplikation nach drei bis 5, teilweise auch 14 Tagen nach SAB ist das Auftreten von Vasospasmen in den Arterien, die mit dem Blut im Subarachnoidalraum in Kontakt gekommen sind. Hiervon sind bis zu 70% der Patienten mit einer SAB - wie erwähnt gilt dies weniger für peripontine und traumatische SAB - betroffen. Vasospasmen können bis zu drei bis vier Wochen anhalten. Das Problem der Vasospasmen ist das Auftreten zerebraler Durchblutungsstörungen durch die Spasmus bedingten intrakraniellen Stenosen.

Zur Vasospasmus-Prophylaxe werden seit vielen Jahren für drei Wochen alle vier Stunden oral 60 mg des Kalziumkanalblockers Nimodipin (Nimotop) gegeben. Randomisierte Studien mit anderen Wirkstoffen, zum Beispiel Magnesium oder auch komplizierten (und teuren) wie direkten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten verbleiben bis heute (Stand 01/2015) ohne Benefit gegenüber Placebo. Somit ist und bleibt Nimodipin vorerst das Therapeutikum der Wahl.

Durch das Blut - welches sich ja im Liquorraum befindet - kommt es bei einem Teil der Patienten zu Verklebungen und zu der Entwicklung eines Hydrozephalus. Therapeutische Maßnahme ist (wer hätte das gedacht) die Anlage einer externen Liquordrainage oder bei Persistenz der Liquorabflussstörung die Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts.

PROGNOSE:

Unbehandelt sterben 25% der Patienten mit einer SAB in den ersten 24 Stunden und 40% in den ersten drei Monaten. Jede Nachblutung erhöht das Mortalitätsrisiko um bis zu 30%. In den ersten 24 Stunden nach SAB besteht ein 3 bis 4%iges Nachblutungsrisiko. Auch drei Monate nach einer SAB ist das Rezidivrisiko noch leicht erhöht.

Die Langzeitprognose ist nicht sonderlich gut, immerhin 75% der Patienten behalten chronische Kopfschmerzen, bei 50% finden sich nach einem Jahr noch neuropsychologische Defizite, nur circa 30% der Patienten können ihren Beruf wiederaufnehmen.

UNRUPTURIERTE ANEURYSMEN:

Eine immer wieder kehrende Fragestellung ist, wie mit Patienten bei denen nicht rupturierte Aneurysmen - meist als Zufallsbefund - gefunden werden, verfahren werden soll. Oft kommen rasch Formulierungen wie *tickende Zeitbombe im Kopf* ins Spiel und das ganze bekommt eine bedrohliche Konnotation. Dies ist aber in dieser Pauschalität in keinster Weise richtig.

Kleine Aneurysmen mit einem Durchmesser von < 0,7 mm haben eine 5-Jahres-Ruptur-Wahrscheinlichkeit von 0 bis 1 % und sollten nach den aktuellen Empfehlungen nicht behandelt werden, insbesondere da die Rate periprozeduraler Komplikationen sowohl beim Coiling als auch beim Clipping bei ca. 4% liegt. Diese kleinen Aneurysmen machen ca. 80% aller Zufallsbefunde aus. Wohl aber wird eine Behandlung der üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen, da diese das Rupturrisiko steigen lassen. Auch MRT-Angiographie-Kontrollen werden empfohlen, wobei ein sinnvoller Untersuchungsabstand

angesichts der niedrigen Aneurysma-Wachstumsraten wohl eher zwischen 3 bis 5 Jahren liegen soll (häufig aber deutlich niedrigere Untersuchungsabstände gewählt werden).

Das Konzept, durch eine Aneurysmaausschaltung die Blutungsgefahr zu bannen, ist wahrscheinlich zu kurz gedacht. Die Neubildungsraten weiterer Aneurysmen bei Aneurysma-Patienten liegen bei bis zu 2%/ Jahr. Gerade wachsende, sich neu bildende, Aneurysmen scheinen eine besonders hohe Blutungs- und Rupturgefahr aufzuweisen. Zudem wachsen Aneurysmen offenbar nicht kontinuierlich, sondern schubförmig. Dennoch steigt mit zunehmender Aneurysmagröße die Rupturwahrscheinlichkeit. Bei Aneurysmen > 2 cm Durchmesser liegt die 5-Jahres-Blutungsrate zwischen 5% im vorderen und 15% im hinteren Stromgebiet.

Arteriovenöse Malformation (AVM)

GENERELLES:

Die arteriovenöse Malformation ist eine angeborene Gefäßanomalie. Sie besteht aus abnorm weiten zu- und abführenden Gefäßen, zwischen denen der Nidus liegt, ein Kapillarknäuel mit mehreren AV-Fisteln. In circa 10% der Fälle besteht zudem ein sackförmiges Aneurysma. Die meisten AVM liegen oberflächlich.

KLINIK:

70% der symptomatisch werdenden AVMs fallen durch intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen auf. An zweiter Stelle liegen fokale und sekundär generalisierte epileptische Anfälle. Weitere häufige Symptome sind migräneartige Kopfschmerzen und fokale neurologische Ausfälle.

Das Blutungsrisiko ist mit 1 bis 2% jährlich erhöht. Bei einer Blutung liegt die Mortalität bei etwa 10% bei der ersten und bei 20% bei der zweiten Blutung.

THERAPIE:

Es stehen die neurochirurgische Resektion oder die neuroradiologische endovaskuläre Verödung zur Verfügung. Die Therapie muss sich aber immer nach Lage und Größe der AVM richten.

Unter Umständen müssen beide Verfahren kombiniert oder die Behandlung ganz unterlassen werden, wenn das Behandlungsrisiko zu groß ist.

Ob bislang asymptomatische AVM behandelt werden sollten ist stark umstritten und Gegenstand der aktuellen Diskussion. Die einzige zu dieser Fragestellung angefertigte kontrollierte Studie wurde abgebrochen, nachdem die Patienten in der Behandlungsgruppe ein 5-fach erhöhtes Risiko für den Endpunkt *Tod oder Schlaganfall* aufgewiesen hatten.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Intrazerebrale Blutungen

DGN-Leitlinie: SAB

DGN-Leitlinie: Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen

DGN-Leitlinie: Zerebrale Gefäßmalformationen

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Diener H. Nicht rupturierte zerebrale arteriovenöse Malformation: Aktiv behandeln oder zuwarten – Kommentar. Akt Neurol 2015;42(10):616–6.

Epple C, Kuramatsu J, Huttner H, Steiner T, Schwab S. Neues bei der Therapie intrazerebraler Blutungen. Akt Neurol 2015;42(10):581–95.

Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. Stroke 2001;32(4):891–7.

Holle D, Huhn JI, Burmeister J, Diener HC. Potenziell lebensbedrohlicher neurologischer Notfall. InFo Neurologie 2014;16(3):42–8.

Ikenberg B, Forsting M, Jung C, Unterberg A, Steinmetz H, Steiner T. Management von intrakraniellen Aneurysmen und Subarachnoidalblutungen: Vorstellung der Leitlinien der europäischen Schlaganfallorganisation (ESO). Akt Neurol 2013;40(10):559–73.

Marquardt G, Seifert V. Operation bei intrazerebraler Blutung? Pro. Nervenarzt 2015;86(6):753–4.

Kuramatsu JB, Huttner HB. Operation bei intrazerebraler Blutung? Kontra. Nervenarzt 2015;86(6): 755–6.

Ringelstein A, Mueller O, Timochenko O, et al. Reangiographie nach perimesenzephaler Subarachnoidalblutung. Nervenarzt 2013;84(6):715–9.

Stapf C, Kummer von R. Therapie zerebraler arteriovenöser Malformationen nach ARUBA – Kontra. Akt Neurol 2015;42(10):613–5.

Staykov D, Köhrmann M, Unterberg A. Management of intracerebral hemorrhage. Nervenarzt 2012;83(12):1569–74.

Staykov D. Neues in der Behandlung intrakranieller Blutungen. Akt Neurol 2014;41(09):502–8.

Steinmetz H. Spontane Subarachnoidalblutung. Nervenarzt 2012;83(6):785–93.

Sure U, Forsting M. Therapie zerebraler arteriovenöser Malformationen nach ARUBA – Pro. Akt Neurol 2015;42(10):611–3.

Trabert J, Steiner T. Intrakranielle Blutungen. Nervenarzt 2012;83(12):1643–53.

Tumani H, Petzold A, Wick M, et al. Liquordiagnostik bei CT-negativer Subarachnoidalblutung. Nervenarzt 2010;81(8):973–9.

Wolf S, Wartenberg KE. „Delayed cerebral ischemia" nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung. Nervenarzt 2012;83(12):1542–50.

Vaskulitiden des ZNS

Allgemeines zu Vaskulitiden des ZNS

DEFINITION UND KLASSIFIKATION:

Die Vaskulitiden des ZNS sind eine große Gruppe meist autoimmunvermittelter Erkrankungen, bei denen es entweder im Rahmen eines systemischen Prozesses oder isoliert zu einer Angiitis der Kopf- und Halsgefäße kommt. Vaskulitiden gibt es entweder als primäres Krankheitsbild (und um diese Erkrankungen soll es hier gehen) oder als symptomatische Erkrankungen bei einer großen Anzahl an verschiedenen Grunderkrankungen. Hierzu gehören paarinfektiöse Vaskulitiden bei HIV-, VZV- oder CMV-Infektionen, Vaskulitiden im Rahmen einer bakteriellen Meningitis, im Rahmen von Neoplasien oder (sogar recht häufig) durch Kokainkonsum.

Die gängigste Einteilung der primären Vaskulitiden ist auch außerhalb der Neurologie die Unterscheidung in Vaskulitiden der großen, mittleren und kleinen Gefäße.

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Die Klinik der einzelnen Vaskulitiden ist sehr unterschiedlich. Dennoch gilt als Faustregel, dass Kopfschmerzen in Kombination mit fokal-neurologischen Defiziten, insbesondere mit Ischämien, an eine Vaskulitis denken lassen sollten.

Die beiden Stützen der Diagnostik bei ZNS-Vaskulitiden sind Liquoruntersuchung und cMRT. Bei der Mehrzahl der ZNS-Vaskulitiden ist der Liquor pathologisch verändert, allerdings meistens unspezifisch mit einer Pleozytose und/oder einer Eiweißerhöhung. In der MRT fallen in den MR-Angiographie-Sequenzen Kalibersprünge der Gefäße und Stenosen auf. Zudem finden sich häufig Diffusionsstörungen. Die Kombination von MRT und Liquoruntersuchung hat eine nahezu 100%ige Sensitivität in der Detektion zerebraler Vaskulitiden.

Bei der Detektion von Vaskulitiden der kleinen Gefäße (bis zu einem Durchmesser von 0,1 mm) ist die Digitale Substraktionsangiographie Goldstandard, bei der Diagnostik von Großgefäßvaskulitiden hilft in der Regel der Ultraschall weiter. Schlussendlich kann eine Biopsie (ggfs. auch eine Hirnbiopsie) die Diagnose sichern.

THERAPIE:

Die Akuttherapie von primären Vaskulitiden erfolgt sowohl bei systemischen Prozessen, als auch bei ZNS-Vaskulitiden immer gleich: Nämlich mit Steroiden (1 mg/kg KG Prednisolon p.o.) oder mit initialem Steroidstoß über 3 bis 5 Tage. Nach Erreichen einer Krankheitsdemission sollten dann die Steroide unter die Cushing-Sehwelle *runter dosiert* werden. Dies gelingt in der Regel nur unter Zuhilfenahme von Immunsuppressiva. Mit Cyclophosphamid,

Rituximab, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat, Leflunomid, Ciclosporin A und Takrolimus werden hier die *üblichen* auch in der Rheumatologie gängigen Immunsuppressiva eingesetzt.

Vaskulitiden der großen Gefäße

Arteriitis cranialis

ALLGEMEINES UND ÄTIOLOGIE:

Die Begriffe Arteriitis cranialis, Arteriitis temporalis und Horton-Syndrom meinen alles das selbe Krankheitsbild, nämlich eine Riesenzellarteriitis. Diese beruht auf einem Autoimmunprozess, die begleitenden Kopfschmerzen sind demnach symptomatische Kopfschmerzen.

Die Krankheit lässt sich histopathologisch durch typische Media- und Elasticaveränderungen der betroffenen Gefäße nachweisen. Die Krankheit befällt typischerweise die großen Äste der Kopf- und Halsarterien .

KLINIK:

Die Patienten sind nahezu immer über 50 Jahre alt, Frauen dtl. häufiger als Männer betroffen. Bei jüngeren Patienten muss differentialdiagnostisch immer auch einer andere Vaskulitis-Entität erwogen werden.

Typischerweise treten zunächst als einziges Symptom intensive Kopfschmerzen auf. Die Schmerzen werden in der Schläfenregion lokalisiert und verstärken sich häufig beim Kauen.

Die Temporalarterien erscheinen meist schon beim Betrachten verdickt, sind druckdolent und hören im Krankheitsverlauf auf zu pulsieren. Häufig wird das Krankheitsgeschehen von einer B-Symptomatik begleitet.

Die Hauptkomplikation der Erkrankung ist die plötzliche Erblindung durch den Verschluss von Ziliararterien.

DIAGNOSTIK:

Die BSG ist im Sinne einer Sturzsenkung (> 50 mm/h) immer stark erhöht, ebenso das CRP. In der Farbduplexsonographie stellt sich die verdickte Gefäßwand dar, insbesondere in der A. temporalis und ihren Ästen, häufig aber auch in den Aa. vertebrales oder den Carotiden. Während lange eine histologische Biopsiediagnostik aus einem Stück der A. temporalis als notwendiger diagnostischer Standard gegolten hat, wird mittlerweile die Kombination aus passender Klinik, passenden Laborbefunden und eindeutigem Sonographiebefund als hinreichend zur Diagnosesicherung gesehen.

THERAPIE:

Die Therapie besteht aus 1 mg Prednisolon/kg Körpergewicht pro Tag i.v. bis zur Normalisierung der BSG-Werte. Anschließend kann die Dosis organisiert und schrittweise reduziert werden, Ziel ist das Unterschreiten der Cushing-Schwelle. Meist ist hierfür eine adäquate begleitende Immunsuppression erforderlich. Diese Therapie muss meistens über mehrere Jahre fortgeführt werden.

Die Therapie sollte auf Grund der Erblindungsgefahr rasch begonnen werden. Der geschilderte *neue* Diagnostik-Algorithmus liefert schnellere Befunde als das Warten auf den Biopsiebefund, auch dies ist ein Grund (neben dem Verzicht auf eine invasive Diagnostik) für die Etablierung des neuen Algorithmus. Wurde doch noch eine Biopsie als Diagnostikum entnommen und gibt es keinen passenden

Sonographie-Befund, sollte jede Verdachtsdiagnose einer Arteriitis temporalis bis zum Vorliegen des Biopsiebefundes als solche therapiert werden.

Vaskulitiden der mittelgroßen Gefäße

Polyarteriitis nodosa

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Die Polyarteriitis nodosa (PAN) gehört zu den systemischen Vaskulitiden und befällt in erster Linie die mittelgroßen und kleinen Arterien. Hier kommt es zu nekrotisierenden Entzündungen. Die Polyarteriitis nodosa ist mit einer Inzidenz von 0,7/100.000 und Jahr eine seltene Erkrankung. Mehr als die Hälfte aller Betroffenen sind Hepatitis B-positiv und weisen HBs-Antigen auf, so dass eine Kreuzreaktion als Ursache der Polyarteriitis nodosa vermutet wird.

KLINIK:

Die Polyarteriitis nodosa beginnt meist unspezifisch mit Allgemeinsymptomen. Es können nahezu alle Organe betroffen sein, am häufigsten sind Nieren, Herz, Leber, GI-Trakt und Haut mitbeteiligen. Es kommt hier in der Regel zu Ischämien. Die neurologischen Manifestationen betreffen in der Regel das periphere Nervensystem. Hier sind Schwerpunktneuropathien (Mononeuritis multiplex) am häufigsten. Eine ZNS-Beteiligung tritt meist erst sehr spät im Krankheitsverlauf auf. Auch hier sind - wie bei den Organen - Ischämien das häufigste Korrelat.

THERAPIE:

Da die Polyarteriitis nodosa unbehandelt häufig aggressiv verläuft, hat sich eine frühzeitige medikamentöse Behandlung und Immunsuppression durchgesetzt.

Vaskulitiden der kleinen Gefäße

Morbus Wegener

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Der Morbus Wegener, bzw. die Wegenersche Granulomatose stellt in Westeuropa die häufigste Kleingefäß-Vaskulitis dar. Die Inzidenz des Morbus Wegener liegt bei ca. 0,6/100.000 und Jahr.

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Generell sind Respirationstrakt und Niere am häufigsten beim Morbus Wegener betroffen. Neurologisch kann es sowohl zu einer PNP, als auch zu Ischämien und epileptischen Anfällen kommen. Diagnostisch steht neben einer Biopsie (Lunge oder Nasopharynx) die Bestimmung von cANCA im Vordergrund.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Da die Prognose der Morbus Wegener unbehandelt äußerst schlecht ist (mittlere Überlebenszeit 5 Monate), wird bei meist gutem Ansprechen aggressiv und frühzeitig immunsuppressiv behandelt.

Primäre zerebrale Angiitis (PACNS)

DEFINITION:

Die primäre zerebrale Angiitis (PACNS) ist ein wenig eines der *Totschlagargumente* in der Neurologie. Schlussendlich ist sie immer eine relevante Differentialdiagnose. Es handelt sich um eine sehr seltene Kleingefäß-Vaskulitis, Männer sind (als Ausnahme der Vaskulitiden) häufiger betroffen, ein Altersgipfel der Erkrankungen findet sich nicht. Die PACNS kann sowohl kleinere kortikale Gefäße befallen als auch die größeren Gefäße, wie die A. carotis interna und die Hirnbasisarterien betreffen.

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Leitsymptom der PACNS sind Kopfschmerzen und das Auftreten von Ischämien. Epileptische Anfälle sind häufig.

Da eher die kleineren Gefäße betroffen sind, bleiben die nicht-invasiven Angiographien häufig unauffällig, eher führen konventionelle Angiographie und der Liquorbefund weiter. Serologisch findet sich meistens kein wegweisender Befund. Die üblichen Vaskulitis-Parameter sind unauffällig.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Unbehandelt hat die PACNS eine schlechte Prognose mit einer hohen Mortalität. Unter einer Steroid-Monotherapie sind vermehrt Rezidive beschrieben, so dass in der Regel immunsuppressiv behandelt wird.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Zerebrale Vaskulitis

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Decard B, Bley T, Peter H, Gold R. Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica – eine interdisziplinäre Herausforderung. Akt Neurol 2010;37(02):92–107.

Jacobi C, Lenhard T, Meyding-Lamadé U. Vaskulitis des Nervensystems bei Infektionserkrankungen. Nervenarzt 2010;81(2):172–80.

Kazarians H, Rieper J, Christian Knop K, Arning C. Bilaterale intrakranielle Vertebralisstenosen bei Riesenzellarteriitis: Stellenwert des Neuro-Ultraschalls für Diagnose und Therapiemonitoring. Akt Neurol 2013;40(05):269–73.

Krämer M, Berlit P. Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom vs. zerebrale Vaskulitis? Nervenarzt 2010;82(4):500–5.

Krämer M, Berlit P. Der Schlaganfall beim jungen Menschen. Akt Neurol 2011;38(01):23–44.

Lee DH, Blinzler C, Stöckl T, et al. Rheumatoide Vaskulitis des zentralen Nervensystems. Nervenarzt 2015;86(2):202–4.

Maschke M, Weiner S. Rheumatologisch bedingte neurologische Erkrankungen. Akt Neurol 2015;42(04):212–7.

Thomalla G, Gerloff C. Schlaganfall bei jungen Menschen. InFo Neurologie 2015;17(3):42–55.

Kapitel 2

Entzündliche ZNS-Erkrankungen

Erregerbedingte Erkrankungen: Bakterielle Infektionen

Erregerbedingte Erkrankungen: Virale Infektionen

Multiple Sklerose und ADEM

Antikörpervermittelte autoimmune ZNS-Erkrankungen

Erregerbedingte Erkrankungen: Bakterielle Infektionen

Allgemeines zu erregerbedingten Erkrankungen

TERMINOLOGIE:
Für die entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems gibt es je nach Manifestationsort ganz bestimmte Bezeichnungen, auf die hier kurz eingegangen werden soll.

Meningitis:
Als Meningitis bezeichnet man eine Erkrankung der weichen Hirnhäute und des Liquors. Folgende Unterformen der Meningitis tauchen immer wieder in der Literatur auf und sollen hier kurz erläutert werden:

- *Purulente Meningitis*: Eitrige Entzündung der weichen Hirnhäute mit charakteristischer Klinik und diagnostischen Befunden.
- *Aseptische Meningitis*: Nicht eitrige Entzündung der weichen Hirnhäute durch Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten.
- *Eosinophile Meningitis*: Meningitis, bei der im Liquor > 10% eosinophile Granulozyten nachweisbar sind.
- *Nosokomiale Meningitis*: Meningitis, die bei Patienten auftritt, die sich > 4 Tage in stationärer Behandlung befanden.
- *Chronische Meningitis*: Meningitis mit weniger ausgeprägter Klinik, die länger als vier Wochen andauert.

Kopfschmerzen, Fieber und entzündliche Liquorveränderungen sind obligate Kriterien für das Vorliegen einer Meningitis. Fakultative Kriterien sind Nackensteifigkeit, Opisthotonus, meningeale Reizzeichen, Übelkeit und Erbrechen und Lichtscheu.

Enzephalitis:
Eine diffuse Entzündung des Hirnparenchyms wird Enzephalitis genannt. Klinisch bestehen zusätzlich zu den Meningitis-Symptomen fokal neurologische Ausfälle, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle usw.

Zerebritis / Abszess:
Herdförmige Eiteransammlungen werden im Frühstadium als Zerebritis bezeichnet, im Spätstadium als Hirnabszess.

Empyem:
Wie immer wird eine Eiteransammlung in vorgeformten Hohlräumen - zum Beispiel subdural - Empyem genannt.

Radikulitis:
Hierunter versteht man Entzündungen seltener einzelner und häufiger mehrerer Nervenwurzeln, die mit Schmerzen, Paresen und

Sensibilitätsstörungen und entzündlichen Liquorveränderungen einhergehen.

MENINGEALE REIZZEICHEN:

Kurz sollen hier noch einmal die typischen meningealen Reizzeichen beschrieben werden. Obwohl diese nur zu den fakultativen Zeichen einer Meningits gehören (siehe oben), sind sie in der Notaufnahme sicherlich Leitsymptom für Meningitiden jeglicher Genese und für die Subarachnoidalblutung.

Meningismus:

Als Meningismus bezeichnet man die Nackensteifigkeit bei passiver Kopfneigung nach vorne, das rein seitliche Kopfdrehen wird meistens toleriert. Den Betroffenen. tut der Nacken beim Beugen nicht weh, es ist einfach nicht möglich.

Brudzinski-Zeichen:

Beim Anheben des Kopfes im Rahmen der Meningismus-Untersuchung kommt es zu einer reflektorischen Beugung der Beine (v.a. der Oberschenkel). Hierdurch wird der durch die Kopfbeugung entstehende Zug an den Meningen entlastet.

Kernig-Zeichen:

Werden die gestreckten Beine passiv angehoben – wie bei der Untersuchung des Lasègue-Zeichens – kommt es zu einer reflektorischen Beugung in den Kniegelenken. Der Mechanismus dahinter ist der selbe wie beim Brudzinski-Zeichen: Entlastung der Meningen.

Generelles zu (bakteriellen) Meningitiden

VORGEHENSWEISE BEI MENINGITIS-VERDACHT:

In der Notaufnahme:

Innerhalb der ersten 60 Minuten sollte folgender Algorithmus abgearbeitet worden sein:

- Schnelle neurologische Untersuchung, Prüfung von Meningismus, Hinweise auf fokale Ausfälle (das wäre ein Hinweis auf eine Enzephalitis).
- Abnahme von Blutkulturen und Routine-Labor inkl. Gerinnung wg. der Gefahr der ***disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC)***.
- Bei Bewusstseinsminderung oder fokal-neurologischen Defiziten zunächst immer eine CCT durchführen.
- Erst dann Lumbalpunktion, bei bewusstseinsklaren Patienten ohne Verdacht auf Hirndruck gleich LP. Mindestens zwei Liquorröhrchen (Zellzahl und Bakteriologie) abnehmen (meistens mehr, je nach Laborstandard). Das Bakteriologie-Röhrchen muss entweder sofort in die Mikrobiologie oder es wird zum Beispiel eine aerobe Baby-Blutkulturflasche mit 1 bis 2 ml Liquor beimpft und diese geht dann in die Mikrobiologie.
- Kalkulierte Antibiotikagabe (4 g Ceftriaxon + 4 g Ampicillin wg. Listerien + 10 mg Dexamethason + gegebenenfalls 750 mg Aciclovir, so lange nicht klar ist, ob es sich nicht auch um eine virale Meningitis handeln könnte.). Gelingt die LP nicht innerhalb der ersten 60 Minuten wird trotzdem eine kalkulierte Antibiose begonnen.

Tabelle 2.1 Beispiel für eine kalkulierte Antibiotikatherapie bei Meningitis vor dem erhalt weiterer Hinweise auf den Erreger

Ceftriaxon 2 g	1		1	
Ampicillin 5 g	1	1	1	
Aciclovir 750 mg	1	1	1	
Dexamethason 10 mg	1	1	1	1

Weiteres Vorgehen:

Bei dem Verdacht auf eine bakterielle Meningitis muss der Patient wegen der hohen Ansteckungsgefahr bei einer Meningokokkeninfektion für 24 Stunden isoliert werden. Das weitere Vorgehen richtet sich v.a. nach der Zellzahl im Liquor.

- Zellzahl < 5/µl: Aseptische oder gar keine Meningitis. Bei mikroskopischem Bakteriennachweis immer Antibiose und intensivmedizinische Behandlung, da dann die Gefahr einer Immunschwäche mit erhöhter Mortalität besteht. Ansonsten klinische Beobachtung mit regelmäßiger IL-6- und Procalcitonin-Kontrolle.

- Zellzahl > 1000/µl: Eitrige Meningitis. Kalkulierte Antibiose und intensivmedizinische Behandlung.

- Zellzahl 5 - 1000/µl: Nicht-eitrige Meningitis. Weitere Erregerdiagnostik, trotzdem kalkulierte Antibiose und Aciclovir-Gabe wg. der Gefahr einer Herpes-Enzephalitis.

WICHTIGE DIFFERENTIALDIAGNOSEN:

Bei normalem Liquorbefund kann natürlich ein ganz banaler grippaler Infekt oder eine Virusgrippe vorliegen. Eine Zellzahlerhöhung im Liquor findet sich manchmal auch bei Entzündungen in unmittelbarer ZNS-Nachbarschaft (Sinusitis, Mastoiditis). Entzündliche Liquorveränderungen kommen auch bei der septischen Sinus- und Hirnvenenthrombose vor.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Bakterielle Infektionen können hämatogen oder per continuitatem auf das ZNS übergreifen, wobei die meisten Infektionen zwar von Entzündungen des Rachen-, bzw. Nasenbereichs ausgehen, sich dann jedoch über das Blut auf das ZNS ausbreiten.

Die Komplikationen der Meningitiden entstehen dann häufig gar nicht durch die bakterielle Infektion selbst, sondern durch die sehr heftige und häufig *überschießende* Entzündungsreaktion des Körpers mit massiver Zytokinausschüttung und in Folge vermehrter Einwanderung von Immunzellen in das ZNS, die viele gewebstoxische Substanzen wie freie Radikale oder NO freisetzen.

EPIDEMIOLOGIE UND ERREGERSPEKTRUM:

Bakterielle Meningitiden sind sehr seltene Erkrankungen. Die Inzidenz liegt bei 2 bis 6 Erkrankungen/100.000 Einwohner. Die Erreger variieren je nach Lebensalter sehr stark, einen Überblick gibt diese Tabelle. Von den Erkrankten sind ca. 10% von einer Meningokokken-Meningitis betroffen, gute 30% von einer Pneumokokken-Meningitis.

KLINIK:

Charakteristisch für eine bakterielle Meningitis sind der subakute Symptombeginn, die rasche Dynamik der Erkrankung und das schwere septische Krankheitsbild. Die praktisch immer vorhandenen Kopfschmerzen können in ihrer Qualität, Ausprägung und Lokalisation sehr unterschiedlich sein und können auch bei sonst eher leichtem

Tabelle 2.2 Erregerspektren bei bakterieller Meningitis

Alter	Erregerspektrum	Antibiose
Kinder < 6 Wochen	Gramnegative Keime, β-hämolysierende Streptokokken, Listerien	Cefotaxim (+ Ampicillin & Gentamycin bei Listerien-Verdacht)
Kinder > 6 Wochen	Meningokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae	Ceftriaxon (+ Gentamycin)
Erwachsene	Pneumokokken, Meningokokken, Listerien	Ceftriaxon & Ampicillin (+ Gentamycin)
Posttraumatisch	Staphylokokken, gramnegative Keime	Ceftriaxon & Vancomycin

Verlauf eine Morphingabe erfordern. Eventuell vorausgegangene Nasennebenhöhlen- oder Mittelohrentzündungen können ein Hinweis für eine Pneumokokken-Meningitis sein, Petechien in Verbindung mit einem ausgedehnten Exanthem sprechen für eine Meningokokken-Meningitis.

DIAGNOSTIK:

In der neurologischen Untersuchung finden sich fast immer meningeale Reizzeichen, die Vigilanz kann gemindert sein, der restliche Untersuchungsbefund ist in der Regel unauffällig. Finden sich fokalneurologische Defizite liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Enzephalitis vor.

Im Liquor finden sich bei einer bakteriellen Meningitis neben der weiter oben beschriebenen Zellzahlerhöhung folgende charakteristische Befunde: Bei den Zellen im Liquor handelt es sich bei den klassischen bakteriellen Meningitiden überwiegend um Granulozyten. Zudem kann man mit einer Liquor-Gramfärbung in 70 bis 90% der bakteriellen Meningitis-Fälle Bakterien im Liquor nachweisen, häufig sogar als *Bakterienrasen* in sehr hoher Anzahl. Der Keimnachweis per Blutkultur gelingt in mindestens 50% der Fälle. Laborchemisch finden sich zudem eine Glucose-Erniedrigung und eine Lactaterhöhung. Das Liquor-Gesamteiweiß ist in der Regel ebenfalls deutlich erhöht.

THERAPIE:

Die generelle Therapie einer bakteriellen Meningitis erfolgt bis auf kleine Einschränkungen (vgl. Tabelle) zunächst immer nach dem selben Schema: Intravenöse Gabe von Ceftriaxon und bei Verdacht auf eine Listerien-Meningitis Ampicillin i.v. Gelingt keine sichere Differenzierung zwischen einer bakteriellen und einer viralen Meningitis, wird zusätzlich Aciclovir gegeben.

Eine zusätzliche Steroidgabe (0,1 mg Dexamethason/kg Körpergewicht alle vier Stunden) führt zu einer Reduktion der Letalität und zu signifikant weniger Komplikationen. Allerdings - und das muss einschränkend angemerkt werden - wie Subgruppenanalysen zeigen konnten nur bei einer Pneumokokken-Meningitis. Bei einer Meningokokken-Meningits findet sich hingegen kein Effekt, ebensowenig bei der Gabe von Steroiden bei der Behandlung von Meningitiden in Entwicklungsländern. Diese Phänomen wird durch die dort relativ hohe Rate an HIV-positiven Patienten, Mangelernährung und relativ später ärztlicher Vorstellung erklärt. Da man bei einer Meningitis-Behandlung (in Westeuropa) allerdings in der Initialphase nie weiß, ob man nun eine Meningokokken-, Pneumokokken-Meningitis oder eine ganz Meningits-Form behandelt, wird die Steroidgabe bei allen bakteriellen Meningitiden zunächst empfohlen.

KOMPLIKATIONEN:

In mindestens 50% aller bakteriellen Meningitiden kommt es zu relevanten Komplikationen der Erkrankung. Diese häufen sich in der ersten Erkrankungswoche, so dass dies die kritische Erkrankungsphase darstellt. In der Regel werden die Patienten daher auch zunächst auf einer Intensivstation behandelt.

Die Hauptkomplikationen der bakteriellen Meningitiden entstehen im Rahmen des septischen Krankheitsbildes, das eben häufig zu einer Verbrauchskoagulopathie, zu einem septischem Schock, zum Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) oder zu Atemwegskomplikationen wie dem adult respiratory distress syndrome (ARDS) führt. Allein per initialer CT-Untersuchung lässt sich bei mindestens 10% der Erkrankten schon sehr früh ein reaktives Hirnödem nachweisen, welches häufig zu Hirndruck führt. Des weiteren kommt es nahezu regelhaft zu einer Begleitvaskulitis mit Vasospasmen, die - analog zur SAB - zu Schlaganfällen führen kann. Ob auch hier eine Nimodipin-Gabe zur Behandlung der Vasopasmen sinnvoll ist, ist nicht systematisch untersucht. Sie wird aber häufig durchgeführt.

Weiterhin können Hirnnervenausfälle (sehr häufig in Form von Hörstörungen), ein Hydrozephalus occlusus und epileptische Anfälle auftreten. Eine prophylaktische antikonvulsive Behandlung wird jedoch nicht empfohlen.

Meningokokken-Meningitis

ERREGER:

Neisseria meningitidis ist der häufigsten Erreger einer bakteriellen Meningitis im Kindesalter. Bei den Meningokokken handelt es sich um gramnegative Diplokokken. Es gibt verschiedene Serogruppen, wobei in Deutschland am häufigsten Serogruppe B vorkommt, gegen die es ausgerechnet keine Möglichkeit der Impfung gibt.

KLINIK:

In 50% aller Meningokokkeninfektionen kommt es zur Meningitis, in 35% zur Sepsis. Bei der Meningokokkensepsis finden sich regelhaft petechiale Einblutungen an den Extremitäten und in 15% das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom mit flächenhaften Hautnekrosen, Nierenversagen und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC).

THERAPIE:

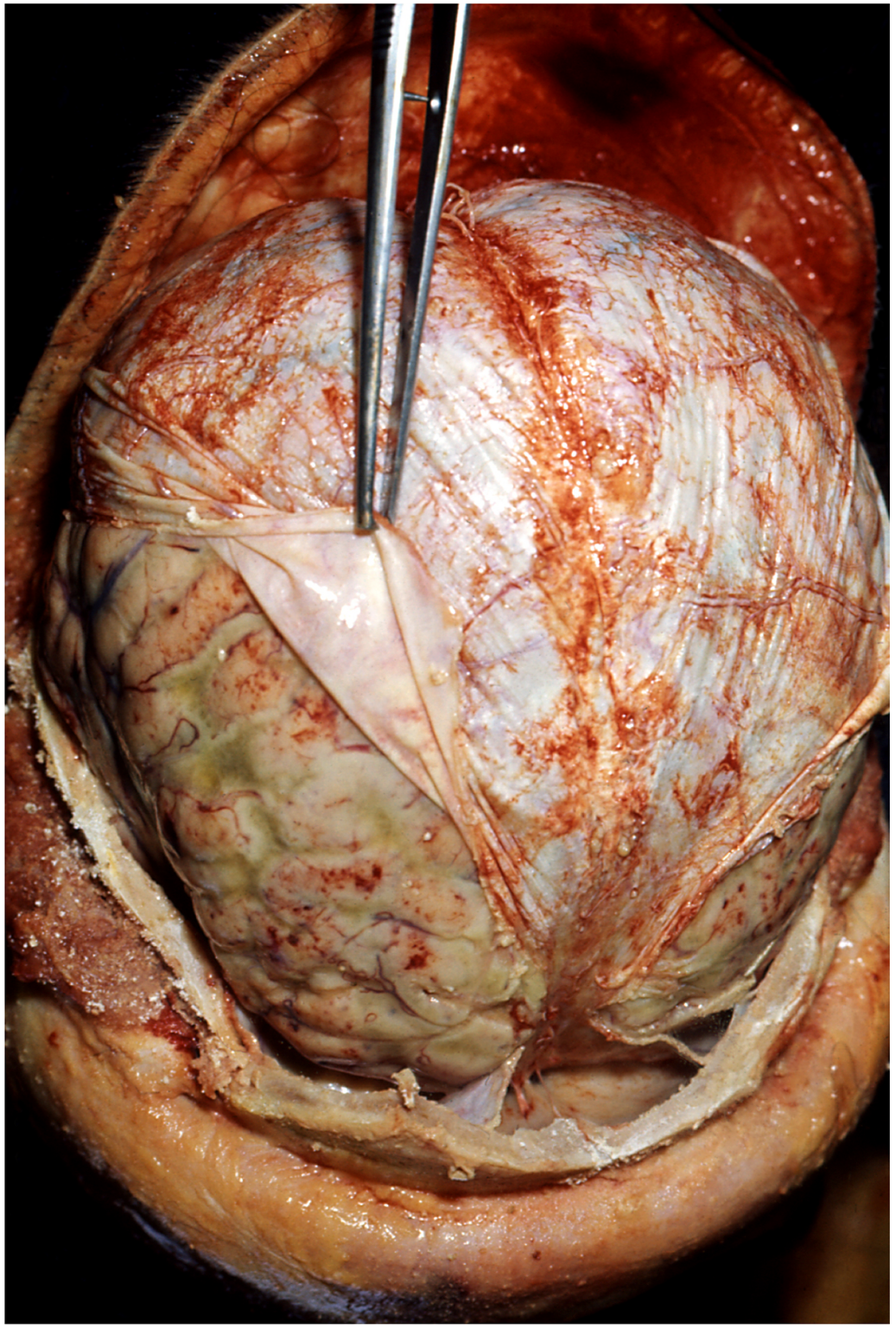
Die Therapie erfolgt mit Ceftriaxon für sieben bis zehn Tage. Wichtig ist wegen der fast schon legendären Infektiosität die sofortige Umgebungsprophylaxe von Familie/Freunden und Krankenhaus-Personal mit ein Mal 500 mg Ciprofloxacin, klassisch mit Rifampicin zwei Mal 600 mg für zwei Tage oder mit 250 mg Ceftriaxon i.m. Welche Antibiotikaprophylaxe gegeben wird ist allein schon deshalb nicht so wichtig, da Meningokokken fast auf jedes Antibiotikum mit einem schlagartigen Untergang reagieren. Die Meningokokken-Meningitis ist eine meldepflichtige Erkrankung. Die Letalität beträgt in Deutschland circa 5%.

Pneumokokken-Meningitis

ERREGER:

Streptococcus pneumoniae ist der häufigste Erreger einer bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter. Es handelt sich bei Pneumokokken um grampositive Diplokokken. Eine Pneumokokkenmeningitis geht fast immer von einem Fokus wie einer Nasennebenhöhlenentzündung oder einer Mastoiditis aus.

Abbildung 2.1 Pneumokokkenmeningitis. Auffallend ist der sich unter der Dura mater befindende Eiter



THERAPIE:

Es erfolgt eine antibiotische Therapie für 10 bis 14 Tage. Zudem sollte eine möglichst rasche Fokussuche und -sanierung erfolgen. Die Letalität beträgt circa 25% (und ist damit deutlich höher als bei der Meningokokken-Infektion).

Listerien-Meningitis

Eine Infektion mit Listeria monocytogenes führt in der Regel zu einer Hirnstammmeningoenzephalitis mit kaudalen Hirnnervenausfällen und entsprechenden Herdneurologien. Es handelt sich im Gegensatz zu den anderen bakteriellen Meningitiden um eine lymphozytäre Meningitis. Typische Infektionsquelle ist der Genuss von Rohmilch und Rohmilchkäse.

Die Therapie erfolgt mit Ampicillin i.v. für circa drei Wochen. Alle Cephalosporine sind unwirksam. Die Letalität beträgt wegen der Enzephalitis-Komponente > 25%.

Tuberkulöse Meningitis

DEFINITION:

Bei Kindern kann es im Rahmen der Primärinfektion und bei Erwachsenen auch Jahre nach der Primärinfektion mit Mycobacterium tuberculosis zu einer basalen, granulomatösen Meningitis kommen.

KLINIK:

Hirnnervenausfälle sind aufgrund der basalen Enzündungslokalisation nicht selten. Parallel besteht in der Regel eine Begleitvaskulitis der Aa. cerebri anteriores (ACA) und mediae (MCA) mit erhöhter Gefahr von akuten Schlaganfällen. Die tuberkulöse Meningitis entwickelt sich langsam, über Wochen mit unspezifischen Symptomen wie subfebrilen

Temperaturen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Depressive Störungen und Persönlichkeitsveränderungen treten recht häufig auf.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Im Liquor zeigt sich eine mäßige Pleozytose mit 100 bis 500 Zellen/µl mit granulozytär-monozytärem Zellbild. Klassisch soll zudem das Laktat massiv erhöht und die Liquorglukose deutlich erniedrigt sein.

Ein sicherer Nachweis gelingt in der Regel erst mit einer Bakterienkultur nach vier bis sechs Wochen. Daher wird schon bei Verdacht auf eine tuberkulöse Meningitis mit den üblichen Therapieschemata behandelt. HIV-positive Patienten mit AIDS-Vollbild sind naturgemäß besonders gefährdet eine tuberkulöse Meningitis zu entwickeln und auch an ihr zu versterben.

Embolische Herdenzephalitis

Bei mehr als 1/3 der infektiösen Endokarditien kommt es zu einer Mitinfektion des ZNS. Häufigste Erreger einer bakteriellen Endokarditis sind Streptokokken und Staphylokokken. Von den Herzklappenvegetationen können sich embolische Bakterienthromben lösen und in den Hirnarterien zu akuten Schlaganfällen führen. Des weiteren kommt es zu bakteriellen, hämatogen gestreuten, Absiedlungen im Gehirn.

Die Symptome können dementsprechend vielfältig sein, das MRT ist neben der kardialen Diagnostik (Transösophageale Echokardiographie) das wichtigste diagnostische Hilfsmittel.

Schlägt eine – zunächst kalkulierte – antibiotische Therapie nicht an, müssen die betroffenen Herzklappen notfallmäßig saniert werden.

Hirnabszesse

PATHOPHYSIOLOGIE:

Ein Hirnabszess ist ein fokal eitriger, abgekapselter Entzündungsprozess. Hirnabszesse sind insgesamt eher selten und kommen vor allem bei immunsupprimierten oder immuninkompetenten Patienten vor. Hirnabszesse entwickeln sich überwiegend per continuitatem otogen, dentogen oder nasogen.

Initial kommt es zu einer Zerebritis mit einem nekrotischen Fokus und einem perifokalen Ödem. Dieser Fokus demarkiert und es kommt zu einer Vaskularisierung und einer bindegewebigen Kapselbildung.

KLINIK:

Neben Allgemeinsymptomen kann es zu einer Steigerung des intrakraniellen Druckes kommen und zu Herdneurologien mit fokalen Ausfällen und fokalen oder sekundär generalisierten epileptischen Anfällen.

DIAGNOSTIK:

Da bei einer Vigilanzminderung oder bei Herdneurologien immer zunächst eine Bildgebung vor einer evtl. Liquordiagnostik durchgeführt wird, sind auch in diesem Fall zunächst CT- und MRT-Untersuchungen indiziert. Dort zeigt sich vor allem im MRT im Spätstadium ein deutlich demarkierter Kapselring mit KM-Enhancement, mit einem durch den dickflüssigen Eiter diffusionsgestörten Inhalt.

Blut- und Liquordiagnostisch zeigt sich meistens allenfalls eine leichte, chronische Entzündungsreaktion.

THERAPIE:

Es erfolgt eine antibiotische Therapie i.v. für vier bis sechs Wochen unter neuroradiologischer Kontrolle. Verkleinert sich der Prozess hierunter nicht, muss er stereotaktisch oder neurochirurgisch saniert werden.

Borreliose

ERREGER UND EPIDEMIOLOGIE:

Die Borreliose wird durch Zecken, welche mit Borrelia burgdorferi, Borrelia afzelii und Borrelia garinii kontaminiert sind übertragen. Insgesamt sind wohl bis zu 20% aller Zecken (bzw. deren Entwicklungsstadien) mit Borrelien infiziert, klinisch manifest wird die Erkrankung aber nur in 0,3 bis 1,4% aller Zeckenbisse. Die genaue Prävalenz in Deutschland ist nicht bekannt und unterscheidet sich auch regional deutlich, beschrieben sind 11/100.000 Erkrankungen in Süddeutschland und 38/100.000 Borreliose-Erkrankungen in den östlichen Bundesländern, dort herrscht für Borreliose eine Meldepflicht. Antikörperpositiv sind wiederum deutlich mehr Menschen. Dort schwanken die Angaben von 2,7% bei Blutspendern in Hamburg bis zu 20% bei Schweizern. Dies lässt aber darauf schließen, dass ein Großteil aller Borreliose-Infektionen klinisch stumm verläuft (und für die schlechte Spezifität der Antikörper, s.u.).

AKUTE UND CHRONISCHE BORRELIOSE:

Man teilt die Borreliose in eine akute und eine chronische Form ein. Von einer akuten Borreliose spricht man bei einer Symptomdauer von bis zu sechs Monaten. Die allermeisten Patienten mit einer Borreliose (90 bis 95%) leiden unter der akuten Form. Nur in 5 bis 10% der Fälle halten die Beschwerden länger als sechs Monate an, dann spricht man von einer chronischen Borreliose.

KLINIK DER BORRELIOSE:

Die Klinik der Borreliose ist extrem komplex, da die Krankheit sich beinahe an jedem Organ manifestieren kann und sich typischerweise über Jahre hinzieht. Die Krankheit verläuft - so steht es geschrieben - in drei Stadien, obwohl das klinisch eher keine Relevanz hat, da nicht immer alle Stadien durchlaufen werden, der Infektionszeitpunkt meist unbekannt ist oder die Patienten sich an bestimmte Beschwerden nicht erinnern können.

- In ***Stadium I*** stehen Allgemeinsymptome und das Erythema migrans im Fokus der Beschwerden.

- Im ***Stadium II*** kommt es zusätzlich meist zu Gelenkbeschwerden und selten einer kardialen Symptomatik. Zudem kommt es hier zu den häufigsten neurologischen Manifestationen, klassischerweise zu Hirnnervenausfällen im Sinne einer Hirnnerven-Neuritis, (lumbaler) Radikulitis und - häufiger bei Kindern - zur Meningitis.

- Im ***Stadium III*** kann es neben speziellen Hauterscheinungen (Acrodermatitis chronica atrophicans) und Muskel- und Gelenkbeschwerden zudem zu einer Enzephalopathie kommen.

Allgemeinsymptomatik:

Meistens kommt es wenige Tage bis Wochen nach der Infektion zu Allgemeinsymptomen mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen und leichtem Fieber. Auch eine B-Symptomatik mit Nachtschweiß und ungewolltem Gewichtsverlust kann auftreten.

Hautmanifestationen:

Die bekannteste Hautmanifestation der Borreliose ist das Erythema migrans. Hierunter versteht man ein drei bis fünf Tage nach Zeckenbiss am Bissort entstehendes kranzförmiges Erythem, welches typischerweise fortschreitend ist. Das Erythema migrans ist schmerzlos, typisch ist eine livid-rote Läsion mit hellrotem Randsaum und zentraler Abblassung. Das Erythema migrans kann aber durchaus auch anders aussehen.

Weiterhin kann ein Lymphozytom (Lymphadenosis cutis benigna) typischerweise am Ohrläppchen, den Mamillen oder am Skrotum auftreten. Bei der Lymphadenosis cutis benigna handelt es sich um bläulich-rote weiche Hauttumoren, welche durch die Proliferation lymphatischer Zellen typischerweise wenige Wochen nach Infektion auftreten.

Ein echter IMPP-Klassiker ist die letzte Hautmanifestation: Die Acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer). Es sind fast ausschließlich Frauen über 50 Jahren betroffen, die Acrodermatitis chronica atrophicans tritt meist erst Monate bis Jahre nach Infektion auf und verläuft ohne Therapie chronisch progredient.

Gelenkmanifestationen:

Häufig kommt es zu einer Borrelien-Arthritis, welche überwiegend die großen Gelenke befällt. Die Borrelien-Arthritis tritt typischerweise akut auf.

Kardiale Manifestationen:

Durch einen Befall des Reizleitungssystems kann es sehr selten zu AV-Blockierungen kommen. Von AV-Blöcken I. Grades bis hin zu III. Grades sind alle möglichen Reizleitungsstörungen beschrieben.

Abbildung 2.2 Erythema migrans



NEUROBORRELIOSE:

Auch eine Neuroborreliose kann sich in unheimlich vielen unterschiedlichen Formen manifestieren. Während bei der akuten Neuroborreliose jedoch eher meningitische, radikuläre oder Hirnnervenläsionen im Vordergrund stehen, kommt es bei der chronischen Neuroborreliose eher zu der erwähnten Enzephalopathie und zu spastisch-ataktischen Gang- und Blasenstörungen sowie zu Schmerzsyndromen.

Radikulitis:

Typisch sind radikuläre heftigste nächtliche Schmerzen, im Verlauf kommt es ohne Behandlung zu Parästhesien und später zu Paresen. Auch eine Hirnnervenradikulitis ist häufig. Kommt es zu einer Radikulitis spinaler Nerven und einer Facialisparese spricht man von einem *Bannwarth-Syndrom*.

Meningitis:

Eine Borrelien-Meningitis tritt v.a. bei Kindern auf. Die Symptome entsprechen einer bakteriellen Meningitis, der Verlauf ist jedoch weniger fulminant.

Enzephalitis:

Die sehr seltene Borrelien-Enzephalitis tritt praktisch nur bei chronischen Verläufen auf und manifestiert sich durch zentrale Paresen, Sprach- und Sprechstörungen, Koordinationstörungen, Miktionsstörungen, epileptischen Anfällen und Bewusstseinsstörungen mit Halluzinationen.

Myelitis:

Ebenfalls ausschließlich bei chronischen Verläufen kommt es querschnittsförmigen Sensibilitätsstörungen, spastischen Gangstörungen und Blasenentleerungsstörungen.

Vaskulitis:

Eine zerebrale Borrelien-Vaskulitis wird beschrieben. Es kommt zu Hirnstamm- und Thalamusinfarkten mit entsprechender Klinik.

Neuritis peripherer Nerven:

Diese tritt praktisch nur in Verbindung mit der Acrodermatitis chronica atrophicans auf und einer distal-symmetrischen PNP auf.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose einer Borreliose und insbesondere der Neuroborreliose ist eine Kombination aus klinischen Befunden und von laborchemischen Parametern. Es existieren für die Neuroborreliose anerkannte Diagnosekriterien:

- Von einer ***möglichen Neuroborreliose*** spricht man bei einer typischen Klinik mit Hirnnervenausfällen und Meningitis mit positivem Borrelien-Serum-Befund.

- Von einer ***wahrscheinlichen Neuroborreliose*** geht man bei einem zusätzlichen Liquorbefund mit Pleozytose und Schrankenstörung aus.

- Eine ***gesicherte Neuroborreliose*** liegt bei zusätzlichem Nachweis einer intrathekalen IgM-Synthese (Antikörperindex) oder dem Nachweis von Borrelien-DNA mittels PCR aus dem Liquor.

Ziel in einer neurologischen Klinik ist natürlich die Diagnosesicherung. Allerdings sind die einzelnen laborchemischen Parameter mit Vor- und insbesondere auch mit Nachteilen behaftet, daher folgt hier eine genauere Darstellung.

Serologie:

Borrelien-IgM-Antikörper im Serum und Liquor sprechen für eine akute Borreliose, sind aber nur in circa 40% der Fälle auch positiv, IgG-Antikörper sind auch bei Gesunden häufig positiv (s.o.) und somit nicht sonderlich spezifisch. Bei verschiedensten anderen Infektionserkrankungen (Lues, Hepatitis, Herpes-Viren) kann es zu falsch positiven IgG-Titern kommen. Deutlich genauer ist die Bestimmung des Antikörper-Spezifitäts-Index (ASI) aus Liquor und Serum. Ein Quotient > 2 spricht für eine Neuroborreliose.

Für die Borrelien-PCR sind Sensitivität von 13 bis 70% beschrieben, so dass diese nur im positiven Fall verwertbar ist.

Ein relativ neuer Borrelien-Nachweis-Mechanismus bedient sich dem Zytokin CXCL13, welches nur bei ganz bestimmten B-Zell-Lymphomen

und eben bei Borreliosen exprimiert wird. Zudem fällt der Spiegel von CXCL13 mit Behandlung der Infektion und könnte somit gegebenenfalls als Seromarker für einen Therapieerfolg dienen. Derzeit wird CXCL13 nicht in der Routinediagnostik eingesetzt, aber im Rahmen von Studien und in begründeten Einzelfällen (Link Anforderungsschein).

Liquor:

Typisch ist eine überwiegend lymphozytäre Pleozytose mit 100 bis 300 Zellen/µl und eine Schrankenstörung. Eine intrathekale IgM-Synthese mit positivem Antikörperindex spricht sehr für eine Neuroborreliose, ebenso ein Borrelien-DNA-Nachweis mittels PCR aus dem Liquor.

MRT:

Die MRT ist wenig wegweisend, gelegentlich kommt es bei chronischen Verläufen zu hyperintensen Läsionen in der T2-Wichtung.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Therapie der Neuroborreliose erfolgt mit Cephalosporinen (zum Beispiel Ceftriaxon) über zwei bis drei Wochen unter wiederholter Liquordiagnostik-Kontrolle oder bei ausschließlichem Haut- oder Gelenkbefall auch mit Doxycyclin.

Bei akuter Neuroborreliose mit Facialisparese kommt es in bis zu 5% der Fälle zu Residuen, bei der chronischen Form jedoch in bis zu 20 bis 30%.

Zudem ist ein Post-Borreliose-Syndrom beschrieben, welches sich v.a. mit fibromyalgischen Beschwerden und chronischen Erschöpfungszuständen manifestiert. Diese Krankheitsentität ist aber (ebenso wie die Fibromyalgie als solche) umstritten, da es sich hierbei bei einem Großteil der Betroffenen bei präziser Betrachtung um Erkrankungen aus dem Spektrum der Depressionen handelt.

„VERDACHT AUF NEUROBORRELIOSE“:

Da - wie erwähnt - auch bei klinisch Gesunden in bis zu 20% ein positiver Borrelien-Serologie-Befund vorliegt, kommt es natürlich auch zu einer häufigen Koinzidenz bei Menschen, die unter eher unspezifischen - somatoformen - Beschwerden leiden. Getriggert durch mehrere „Interessenverbände“ und „Selbsthilfegruppen“ (zum Beispiel BFBD) entsteht laienmedizinisch relativ häufig die Vorstellung, unter einer Neuroborreliose zu leiden, insbesondere unter dem Verweis auf die seltenen enzephalitischen und enzephalopathischen Verlaufsformen.

Die schwierige Aufgabe bei Menschen mit derartigen Beschwerden ist es, neben einer klinischen und laborchemischen Reevaluation, die Patienten davon überzeugen zu können, eben nicht an einer Neuroborreliose zu leiden.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis

DGN-Leitlinie: Hirnabszess

DGN-Leitlinie: Neuroborreliose

DGN-Leitlinie: Atypische erregerbedingte Meningoenzephalitiden

Literatur:

Block F, Pflieger B, Wiesmann M. Hirnstammenzephalitis durch Listerien. Nervenarzt 2011;82(8): 1040–2.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Jacobi C, Lenhard T, Meyding-Lamadé U. Vaskulitis des Nervensystems bei Infektionserkrankungen. Nervenarzt 2010;81(2):172–80.

Klein M, Pfister HW. Bakterielle Infektionen des Zentralnervensystems. Nervenarzt 2010;81(2):150–61.

Süssmuth SD, Brettschneider J, Spreer A, et al. Aktuelle Liquordiagnostik bei erregerbedingten Krankheiten. Nervenarzt 2013;84(2):229–44.

Erregerbedingte Erkrankungen: Virale Infektionen

Virale Meningitis

PATHOPHYSIOLOGIE:

Eine unüberschaubare Anzahl an Viren kann eine menigitische, enzephalitische oder myelitische Enzündungsreaktion verursachen. Virale Meningitiden sind daher sehr viel häufiger als sie diagnostiziert werden. Im extremsten Fall kann man jede ausgeprägte Kopfschmerzsymptomatik eines viralen grippalen Infektes als meningeale Begleitreaktion werten.

Die häufigsten Erreger sind Enteroviren und Arboviren mit all ihren Unterarten. Allein aufgrund der Erregervielfalt gelingt ein Erregernachweis nur äußerst selten. Hinzu kommt, dass die vom Körper gebildeten Antikörper die Viren im Liquor in kürzester Zeit neutralisieren und dann der Virus-Antikörper-Komplex sehr schnell phagozytiert wird. Eine PCR zum Erregernachweis gelingt daher in den meisten Fällen (bis auf einige schwerwiegende Ausnahmen, auf die im Folgenden eingegangen wird) nicht.

KLINIK:

Klinisch kann sich eine virale Meningitis von nur leichten Kopfschmerzen hin bis zum meningitischen Vollbild mit Fieber, Nackensteifigkeit, Meningismus, stärksten Kopfschmerzen und Somnolenz manifestieren.

DIAGNOSTIK:

Im Blut zeigt sich in der Regel die übliche Entzündungsreaktion auf eine virale Infektion mit reaktiver Linksverschiebung, mäßiger CRP- und BSG-Erhöhung und leichter Leukozytose.

Virale Meningitiden zeichnen sich durch eine mäßige lymphozytäre Zellzahlerhöhung im Liquor mit einigen Hundert bis < 1000 Zellen/µl aus, Glucose, Laktat und Proteine sind eher leicht bis mäßig verändert. Oligoklonale Banden und eine Schrankenstörung sind durchaus möglich.

THERAPIE UND VERLAUF:

Eine spezifische Therapie besteht bis auf wenige Ausnahmen (HSV, VZV, CMV) nicht. Virale Meningitiden sind in der Regel selbstlimitierend und heilen folgenlos aus. Eine symptomatische Therapie mit Analgetika, Antipyretika und Antiemetika kann bei Bedarf gegeben werden. Auch hier gilt: Kommen fokal neurologische Ausfälle hinzu handelt es sich um eine Enzephalitis.

Herpes-Enzephalitis

ALLGEMEINES UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Die Herpes-simplex-Enzephalitis ist mit ihrem typischen Verlauf die Ausnahme der viralen Meningitiden und Enzephalitiden. Der Erreger ist zu über 90% HSV Typ 1, HSV Typ 2 verursacht in der Regel

unspezifische virale Meningitiden (oder bei Reaktivierung eine Mollaret-Meningitis).

Die Inzidenz liegt bei 1 bis 4/1.000.000/Jahr in der immunkompetenten Bevölkerung, bei immuninkompetenten Personen liegt sie mit > 5/1.000.000 deutlich höher.

Der genaue Infektionsmechanismus ist ungeklärt, im Tierexperiment konnte ein axonaler Transport des HSV ins ZNS beobachtet werden. Es kommt zu einer akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Enzephalitis, v.a. in den Temporallappen und orbito-frontal.

Die Herpes-Enzephalitis beginnt meist einseitig und breitet sich dann im Verlauf bilateral aus. Seltener gibt es eine Hirnstammbeteiligung oder eine Myelitis.

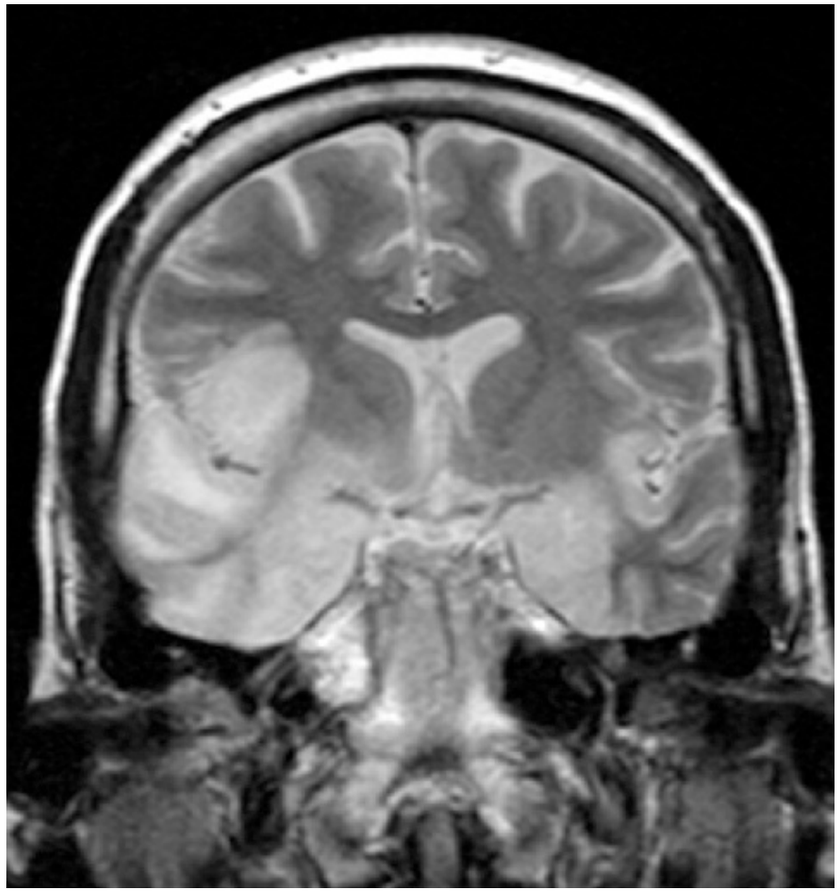
KLINIK:

Leitsymptome sind Fieber, Bewusstseinstrübung und eine Fokalneurologie. Darüber hinaus kommt es häufig zu Wesensänderungen, Kopfschmerzen, Halbseitensymptomatik und Hirndruckzeichen wie Übelkeit und Erbrechen.

Manifestiert sich die Enzephalitis linkshemisphäriell kommt es zudem regelhaft zu einer Aphasie.

Typischerweise beginnt die Erkrankung basal unilateral und äußert sich zunächst mit fokalen epileptischen Anfällen, Aphasie ohne gleichzeitige Paresen, Persönlichkeitsveränderungen mit bizarrem Verhalten. Dazu kommen zunehmende Kopfschmerzen und meningitische Zeichen.

Abbildung 2.3 Herpes-Enzephalitis (koronare T2-Wichtung) mit ausgeprägtem temporalen Ödem links > rechts.



DIAGNOSTIK:

Wichtig sind Bildgebung und Lumbalpunktion. Da Patienten mit einer HSV-Enzephalitis in der Regel jedoch eine Fokalneurologie und eine Bewusstseinstrübung aufweisen, muss zunächst eine zerebrale Bildgebung mittels CCT oder MRT erfolgen.

Im CT finden sich typischerweise Hypodensitäten oder hämorrhagische Läsionen temporal oder orbito-frontal, jedoch lassen sich die Veränderungen erst nach circa fünf Tagen nachweisen.

Die MRT detektiert die Enzephalitis etwas früher, in der Regel zwei bis drei Tage nach Symptombeginn. Dort finden sich temporal und frontal

hypointense Veränderungen in der T1- und hyperintense (Ödem) in der T2-Wichtung.

Im Liquor findet sich eine Pleozytose mit 10 bis 500 Zellen/µl, oft eine Eiweiß- und Lactaterhöhung. Die Glukose ist in der Regel normal. Die HSV-PCR im Liquor wird zwar sehr rasch positiv, das Ergebnis liegt aber meistens erst nach mehreren Tagen vor, so dass hierauf nicht gewartet werden kann. Während ein HSV-Gennachweis per PCR als beweisend für eine HSV-Enzephalitis gilt, schließt eine negative HSV-PCR eine HSV-Enzephalitis nicht aus. Die Antikörperindices mit dem Nachweis einer intrathekalen spezifischen Ig-Synthese sind erst nach circa 14 Tagen positiv.

Das EEG kann oft einen temporalen Verlangsamungsherd aber auch charakteristische periodische, alle zwei bis drei Sekunden auftretende, triphasische Wellen oder sharp-slow-wave-Komplexe frontotemporal nachweisen.

WICHTIGE DIFFERENTIALDIAGNOSEN:

Wichtigste Differentialdiagnose ist die Sinusvenenthrombose. Daher muss eine Bildgebung mit Darstellung der venösen Gefäße erfolgen. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit reicht in der Regel eine CCT mit venöser Angiographie. Damit können größere Sinusvenenthrombosen ausgeschlossen werden.

Genauer ist die venöse TOF-Angiographie mittels MRT. Da hierfür die Patienten oft zu unruhig, bzw. intubiert und beatmet sind, erfolgt meistens dennoch eine CT-Angiographie, auch weil die ausgeprägte Klinik einer HSV-Enzephalitis eine kleine Sinusvenenthrombose als Ursache unwahrscheinlich macht.

Weitere Differentialdiagnosen sind die antikörperassoziierten Enzephalitiden, zum Beispiel die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, welche aber in der Regel weniger akut beginnen und die CMV-Enzephalitis, die aber vor allem HIV-Patienten.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt mit Aciclovir 10 mg/kg KG i.v. alle acht Stunden für 10 bis 14 Tage. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis entsprechend der GFR reduziert werden.

PROGNOSE:

Die Mortalität beträgt unbehandelt 70 bis 80%, nahezu alle Patienten behalten neurologische Defizite. Unter Aciclovir-Therapie beträgt die Mortalität 19%, Defizite verbleiben bei 38 bis 56%. Die Therapie mit Ribavirin ist weniger effektiv, hier beträgt die Mortalität circa 50%.

Mollaret-Meningitis

Als Mollaret-Meningitis wird eine nicht-infektiöse, aseptische, rezidivierende Meningits bezeichnet. Ursache für dieses durchaus seltene Krankheitsbild ist wahrscheinlich eine Reaktivierung von Herpes simplex Typ 2-Viren. Die Erkrankung selber ist gutartig und heilt unter symptomatischer Therapie spontan gut aus, das unangenehme für die Betroffenen ist der rezidivierende Charakter und die Notwendigkeit einer kompletten Abklärung incl. LP bei jedem neuen Krankheitsschub (da Patienten mit einer Mollaret-Meningitis natürlich auch mal eine normale Meningitis entwickeln können).

CMV-Enzephalitis

ALLGEMEINES:

Die CMV-Enzephalitis betrifft fast ausschließlich immunsupprimierte Patienten, dabei besonders häufig HIV-Patienten.

KLINIK:

Die Klinik ähnelt der HIV-Demenz , es treten v.a. kognitive Störungen auf. Selten kommt es zu epileptischen Anfällen oder zu einer Radikulitis. Regelhaft kommt es auch zu anderen Organmanifestationen wie der CMV-Retinitis.

DIAGNOSTIK:

Im MRT findet sich ein periventrikuläres und meningeales Enhancement. Darüber hinaus lässt sich der Erreger im Serum und Liquor mittels PCR und spezifischer Antikörpertests nachweisen.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt mittels Ganciclovir (Cymeven) i.v. über drei Wochen.

VZV-Infektionen

ALLGEMEINES:

Die durch das Varizella zoster-Virus (VZV) hervorgerufenen Erkrankungen treten bei Verschlechterung der Abwehrlage bei Immunsuppression, Fieber, UV-Exposition und konsumierenden Erkrankungen auf.

KLINIK:

Radikulitis / Herpes zoster:

Dies ist die typische Zoster-Erkrankung mit segmentalen radikulären Schmerzen und im Verlauf auch Hauteffloreszenzen. Diese treten deutlich häufiger am Rumpf als an den Extremitäten auf, motorische Ausfälle und Fieber sind selten. Der interessanteste Aspekt hieran sind sicherlich, dass es sich dabei um eine Radikulitis handelt (wahrscheinlich eine der häufigsten Radikulitiden überhaupt) und die sehr schmerzhafte und schnell chronifizierende Post-Zoster-Neuralgie (siehe entsprechendes Kapitel).

Myelitis:

Die VZV-Myelitis unterscheidet sich von der VZV-Radikulits v.a. durch aufsteigende Sensibilitätsstörungen und Paresen. Effloreszenzen fehlen häufig.

Meningitis:

Die VZV-Meningitis zeigt sich mit den typischen Befunden einer viralen Meningitis und wird daher auch oft nicht als VZV-Meningitis erkannt.

Enzephalitis:

Hierbei handelt es sich eigentlich um eine Vaskulitis der großen Gefäße (immunkompetente Patienten), bzw. der kleinen Gefäße (immunsupprimierte Patienten). Es kommt zu einem sekundären Befall der Hemisphären, des Kleinhirns oder des Hirnstamms.

Sonderformen:

Beim ***Zoster ophtalmicus*** wird der erste Trigeminusast befallen. Es kommt zu einer Keratitis, Iritis, Neuritis nervi optici oder zu einer Angiitis des ZNS.

Abbildung 2.4 Herpes zoster Th2/3 links



Abbildung 2.5 Zoster ophtalmicus



Das *Ramsay-Hunt-Syndrom* bezeichnet eine durch VZV-Befall hervorgerufene periphere Facialisparese mit Hauteffloreszenzen im Gehörgang (Zoster oticus) und/oder im Mund. Gelegentlich kommt es zu einer Mitbeteiligung des N. vestibulocholearis mit Tinnitus, Hörverlust und Schwindel.

Beim Zoster sine herpete finden sich durch VZV hervorgerufene segmentale Beschwerden oder Hirnnervenausfälle, jedoch keine Hautmanifestationen. Bei der Zoster-induzierten Vaskulitis kommt es zum Teil zu nachfolgenden hämorrhagischen Infarkten.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose wird in erster Linie klinisch gestellt. Im Liquor findet sich eine Pleozytose bis circa 200 Zellen/µl, meistens auch eine spezifische intrathekale Ig-Synthese, diese lässt sich aber erst nach circa zwei Wochen nachweisen und ist in der Akutdiagnostik daher meistens wenig hilfreich. Genauer und früher positiv ist die PCR.

Beim Zosterbefall sollte eine Malignomsuche erfolgen, wenn nicht ein anderer Grund für eine Immunsuppression besteht.

THERAPIE:

Eine Therapie sollte möglichst innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem Auftreten von Hauteffloreszenzen erfolgen. Später ist ein Therapiebeginn nur noch sinnvoll, wenn frische Bläschen erkennbar sind, ein Schleimhaut- oder Hirnnervenbefall besteht oder es sich um immunsupprimierte Patienten handelt.

Die Therapie erfolgt mit Valaciclovir (Valtrex), Brivudin (Zostex) oder Famiclovir (Famvir Zoster) p.o. in unkomplizierten Fällen. Komplizierte Fälle (Radikulitis / Hautbefall > 1 Dermatom, HIV-Infektion, Malignom, andere Immunsuppression, Zoster im Kopfbereich) werden mit Aciclovir i.v. behandelt.

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

EPIDEMIOLOGIE:

Die FSME wird ausschließlich durch Zeckenbisse übertragen und tritt in Endemiegebieten mit einer Häufigkeit von 1:100 bis 1:1000 pro Zeckenbiss auf.

KLINIK:

Die Inkubationszeit beträgt 7 bis 21 Tage. Typisch ist ein zweigipfliger Verlauf mit grippeähnlichem Vorstadium.

Je nach Schwere der Erkrankung kommt es zu einer Meningitis bis hin zu einer Meningoenzephalomyelits mit proximal betonter Tetraparese. Es ist auch eine FSME- Radikulitis beschrieben, welche typischerweise erst nach Abfiebern auftritt.

DIAGNOSTIK, THERAPIE UND PROGNOSE:

Neben der typischen Anamnese können in Serum und Liquor spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Die Therapie erfolgt rein symptomatisch. Die FSME-Meningitis heilt in der Regel folgenlos aus, die schwereren Verläufe hinterlassen häufig ein bis zu sechs Monate anhaltendes neurasthenisches Syndrom mit Ataxie, Hörstörungen und Paresen.

Die Meningoenzephalomyelits hat eine Letalität von circa 1%, hier bilden sich typischerweise bleibende Paresen aus.

PROPHYLAXE:

Der zur Verfügung stehende Lebend-Impfstoff bietet nach dreimaliger Impfung einen Impfschutz von drei bis fünf drei Jahren. Eine passive Immunisierung ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt.

Tollwut (Rabies)

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Die Tollwut ist weltweit endemisch, in Deutschland allerdings selten. Tollwutfreie Länder sind Großbritannien und Irland.

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt in über 75% durch Hundebisse. Das Virus tritt über die Muskulatur in den Körper ein. Nach Vermehrung gelangt es über die motorischen Endplatten ins Nervensystem und über Wanderung von Zelle zu Zelle ins ZNS. Über das autonome Nervensystem breitet sich das Virus bis in die Speicheldrüsen aus.

Die Inkubationszeit ist lang, sie beträgt in der Regel mehrere Monate.

KLINIK:

Es gibt eine Prodromalphase mit Juckreiz, Schmerzen und Parästhesien an der Bisswunde, grippeähnliche Symptome.

Im weiteren Verlauf kommt es zu einer gesteigerten Reizbarkeit und zu einer Hydrophobie, zu Muskelkrämpfen und Spasmen, insbesondere der Gesichtsmuskulatur und zu episodenhaften Erregungszuständen mit Halluzinationen.

DIAGNOSTIK UND VERLAUF:

Die Diagnostik erfolgt durch das klinische Bild und durch den Erregernachweis, zum Beispiel aus dem Liquor. Die Erkrankung verläuft immer tödlich, es sind bisher weltweit lediglich zwei zwei Fälle einer Heilung nach leichten Verläufen beschrieben.

PROPHYLAXE:

Es existiert eine Schutzimpfung, sowie eine passive Immunisierung. Nach Tierbissen sollte die gleichzeitige aktive und passive Immunisierung erfolgen. Tollwut ist eine meldepflichtige Erkrankung.

Masern

AKUTE MASERN-ENZEPHALITIS:

Die akute Masern-Enzephalitis tritt innerhalb einer Woche nach Beginn des Masernexanthems mit einer Häufigkeit von 1:1.000 auf. Klinisch kommt es oft nach Entfieberung zu epileptischen Anfällen, choreatiformen Bewegungsstörungen, akuten Hemiplegien, einer cerebellären Ataxie und Verhaltensauffälligkeiten.

Im MRT finden sich in der T2-Wichtung diffuse hyperintense Läsionen, im Liquor eine Pleozytose.

Die Erkrankung, für die es keine spezifische Therapie gibt, verläuft in 5 bis 15% tödlich, 20 bis 30% der Patienten behalten Residuen wie eine Epilepsie, eine Innenohrtaubheit oder Paresen.

SUBAKUTE MASERN-ENZEPHALITIS:

Die subakute Masern-Enzephalitis tritt bei immuninkompetenten Personen mit einer Inzidenz von 1:1.000 ein bis sechs Monate nach einer Maserninfektion auf. Die Erkrankung, welche auch Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis genannt wird, manifestiert sich mit einer generalisierten ödematösen Hirnschwellung und kleinen SAB.

Mikroskopisch lassen sich multiple Nekrosen mit eosinophilen intranukleären Einschlusskörperchen erkennen.

Die Patienten werden zunehmend lethargischer, bekommen Fieber, Paresen, eine verwaschene Sprache und im Verlauf generalisierte epileptische Anfälle.

Es kommt zu einer weiteren Bewusstseinstrübung, die Erkrankung verläuft innerhalb weniger Wochen zu 100% tödlich.

SUBAKUTE SKLEROSIERENDE PANENZEPHALITIS (SSPE):

Als SSPE bezeichnet man die chronische Maserninfektion, welche nach durchgemachter akuter Masernerkrankung typischerweise im Schulkindesalter mit einer Inzidenz von 1:1.000.000 auftritt.

Die genaue Pathogenese der SSPE ist unklar. Die Erkrankung beginnt langsam, schleichend und gilt daher auch als Slow-Virus-Infektion.

Initial stehen unspezifische psychische Veränderungen wie Gereiztheit und Leistungsabfall. Hinzu kommen Sprachveränderung und unwillkürliche Bewegungen, wie Myoklonien, die im Verlauf auch durch Außenreize wie Lärm ausgelöst werden können. Später stehen choreatische und athetotische Bewegungen im Vordergrund.

Die Prognose ist infaust, die Erkrankung endet nach circa drei Jahren mit dem Tod des Patienten.

Die Diagnose erfolgt mit EEG, Liquor und Bildgebung. Im EEG zeigen sich periodische, hochamplitudige Wellen synchron zu den Myoklonien, im Liquor sind bei normaler Zellzahl vermehrt γ-Globuline nachweisbar, sowie ein erhöhter Masern-Antikörper-Titer. Im MRT finden sich multiple subkortikal und periventrikulär gelegene Signalstörungen.

Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

EPIDEMIOLOGIE:

In Deutschland sind circa 90.000 Menschen mit HIV infiziert, ca. 30.000 haben das Vollbild einer AIDS-Erkrankung. Jährlich kommt es zu ca. 3.000 Neuinfektionen. Dabei besteht das Hauptinfektionsrisiko immer noch bei homosexuellem Sex von Männern (fast 2/3 aller Infektionen), danach kommen heterosexuelle sexuelle Kontakte (ca. 15%), erst danach i.v.-Drogenkonsum (3%). Die Mutter-Kind-Übertragungsrate liegt bei dtl. unter 1% aller HIV-Neuinfektionen. Bei fast einem Viertel der Neuinfektionen lässt sich kein Infektionsmechanismus erfragen.

Während in Westafrika vorwiegend der HIV-2-Subtyp vorherrscht, der im Krankheitsverlauf etwas langsamer fortschreitend zu scheint, überwiegt ansonsten der HIV-1-Subtyp. Hinsichtlich prinzipieller Krankheitsmechanismen, Folgeerkrankungen und therapeutischen Möglichkeiten unterscheiden sich die Subtypen kaum. Generelles zum HI-Virus findet man ansonsten hier.

STADIENEINTEILUNG DER HIV-INFEKTION:

Die HIV-Erkrankung wird in CDC-Stadien eingeteilt, dabei bezeichnet

- *CDC A* die akute HIV-Infektion, die klinisch oft wie eine Mononukleose imponiert mit Tonsillitis, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie. Zusätzlich können eine virale Meningitis, eine Myelitis oder eine Radikulitis auftreten. Die Beschwerden halten zwei bis vier Wochen an, die Lymphadenopathie kann persistieren. Während der akuten HIV-Infektion findet sich eine deutliche Virämie.

Tabelle 2.3 Typische Erkrankungsmanifestationen der HIV-Infektion je nach Krankheitsstadium

CDC A	CDC B	CDC C (AIDS)
Asymptomatische HIV-Infektion	Herpes zoster	CMV-Retinitis
symptomatische HIV-Infektion	Periphere Neuropathie	Generalisierte CMV-Infektion
persistierende generalisierte Lymphadenopathie	Fieber > 38,5 °C, Diarrhö (> 4 Wochen)	Extrapulmonale Kryptokokken-Infektion
	Listeriose	HIV-assoziierte Demenz
	Orale Haarleukoplakie	Infektionen mit Mycobakterium avium complex oder M. kansaii
		Maligne Lymphome
		Progrediente multifokale Leukenzephalopathie
		Toxoplasma-Enzephalitis
		Wasting-Syndrom

- *CDC B* die symptomatische Phase jedoch ohne AIDS-Vollbild mit zum Beispiel chronischen Diarrhöen oder rezidivierenden Fieberschüben.

- *CDC C* das Vollbild AIDS einhergehende mit opportunistischen, AIDS-definierende Infektionen.

Weiterhin bezeichnet der Zusatz 1 eine CD4-Zahl von > 500 CD4-Zellen/ml, 2 eine Zahl zwischen 200 und 499 CD4-Zellen/ml und 3 < 199 CD4-Zellen/ml. Patienten, die einmal ein Stadium erreicht haben, werden auch bei Symptombesserung nicht zurückgestuft (d.h. in der

asymptomatischen Phase nach Infektion bleibt das Stadium CDC A bestehen).

Zentral-nervöse HIV-assoziierte Erkrankungen:

Das HI-Virus kann zum Einen primär neurologische Krankheitsmanifestationen verursachen, die direkt durch das HI-Virus hervorgerufen werden. Diese kann man dann noch einmal in zentral-nervöse und peripher-neurologische Erkrankungen unterteilen. Zudem kommt es - insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien - zu durch die Immunschwäche bedingten (oft opportunistischen) Infektionen.

HIV-ENZEPHALOPATHIE/HIV-DEMENZ:

Allgemeines und Epidemiologie:

Die HIV-Demenz ist die häufigste neurologische Manifestation der HIV-Erkrankung. Sie tritt eher in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf und zählte formal zu den AIDS-definierenden Erkrankungen. Seit der Entwicklung der hochwirksamen antiretroviralen Therapien konnte man beobachten, dass die schweren, AIDS-definierenden, HIV-Demenzen seltener werden und dass es verschiedene Ausprägungen von demenziellen Syndromen bei HIV-Infektionen zu geben scheint. Dementsprechend erleiden *nur* noch 10 bis 20% aller HIV-Infizierten eine schwere Demenzform, vor der Etablierung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie waren es mindestens doppelt so viele.

Allerdings kann man insbesondere bei den mittlerweile zu beobachtenden sehr langen Verläufen mit einem CDC A- oder B-Stadium auch dort sich entwickelnde neuropsychologische Defizite beobachten, deren Inzidenz hingegen nicht abzunehmen scheint.

Klassifikation:

Man ist mittlerweile dazu übergegangen, die Verlaufsformen strikt zu trennen und auch gesondert zu benennen, so dass nun für jedes CDC-Stadium eine Bezeichnung für ein neuropsychologisches Defizit existiert:

- subklinisch und v.a. in CDC- A-Stadien lässt sich das *asymptomatische, HIV-assoziierte, neuropsychologische Defizit (ANPD)* beobachten.
- das *milde, HIV-assoziierte, neuropsychologische Defizit (MNCD)*
- und die AIDS-definierende Erkrankung der *HIV-assoziierten Demenz (HAD)*

Klinik:

Bei allen Formen der HIV-assoziierten Demenz handelt es schlussendlich um seine subkortikale Demenzform. Das bedeutet initial stehen Konzentrationsschwierigkeiten, Aufmerksamkeitsstörungen und das Unvermögen komplexere Aufgaben im gewohnten Rahmen auszuführen im Vordergrund. Später kommt es dann zu ausgeprägten Verhaltensstörungen, Desorientiertheit und verlangsamter, ataktischer Motorik. Die Patienten werden interessenlos und apathisch, im Finalstadium gehunfähig und stuhl- und harninkontinent.

Pathogenese und Diagnostik:

Die genaue Genese der HIV-assoziierten Demenz ist unklar, histologisch kommt es wohl zu einer entzündlichen, perivaskulären, Reaktion mit einer reaktiven Vermehrung von Astrozyten und demnach narbigem Umbau des Marklagers. Im Kortex, im Putamen um Globus

pallidus und im Hippocampus wird ein dort betonter neuroyaler Untergang beobachtet. Häufig findet sich - insbesondere bei den schweren Verlaufsformen - im Liquor eine deutlich höhere Viruslast als im Blut. Häufig finden sich zudem eine diskrete monozytäre Pleozytose, evtl. positive oligoklonale Banden und ein leicht erhöhtes Eiweiß. Im MRT bilden sich die histologischen Veränderungen als bilateral symmetrische, fleckige, diffuse Marklagerveränderungen und eine generelle Hirnatrophie ab.

Therapie:

In kleinen offenen Studien und Fallberichten konnte teilweise eine klinische Stabilisierung oder sogar ein Rückgang demenzieller Symptome nach Intensivierung der antiretroviralen Therapie und Senkung der Viruslast im ZNS gezeigt werden, die typischen Antidementiva scheinen keinen reproduzierbaren Effekt zu haben, ebenfalls nicht (das warum auch immer hierzu erprobte) Nimodipin. Ob Selegilin hilfreich ist, ist umstritten. In zwei kleinen Studien schien es wirksam zu sein, im Tierexperiment hingegen förderte es die HI-Virusreplikation und - das ist ja auch bei der Behandlung des Parkinson mit Selegilin von Nachteil - führt zur vermehrten Ausschüttung neurologischer Substanzen.

HIV-MYELOPATHIE:

Die HIV-Myelopathie wird vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beobachtet. Ähnlich wie bei der ***funikulären Myelose*** kommt es im Bereich der Hinterstränge zu narbigen Veränderungen, welche in der Summe zu einer progredienten spastischen, beinbetonten, Tetraparese, einer Ataxie und einer Inkontinenz führen. Im Frühstadium scheint man die HIV-Myelopathie noch durch eine Intensivierung der antiretroviralen Therapie stoppen können, später scheint die Erkrankung unaufhaltsam progredient zu verlaufen.

Problematisch hierbei ist, dass die HIV-Myelopathie häufig durch die viel öfter auftretende HIV-Polyneuropathie maskiert wird und so die Erkrankung im Frühstadium gar nicht zu erkennen ist.

HIV-MENINGITS UND HIV-MYELITIS:

Sehr selten kommt es im Rahmen der Erstmanifestation einer HIV-Erkrankung zu einer durch das HI-Virus vermittelten viralen Meningitis, bzw. Myelitis. Klinisch lassen sich sowohl die Meningitis, als auch die Myelitis nicht von einer anderen viralen Meningitis unterscheiden. Da die Antikörpersynthese der HIV-Antikörper ja erst nach drei Monaten richtig anläuft, dauert es auch meistens mindestens so lange bis die Genese der Entzündung klar wird. Noch häufiger wird erst retrospektiv deutlich, dass es sich bei einer in der Vorgeschichte erlittenen Meningits, bzw. Myelitis, offenbar um die Erstmanifestation einer HIV-Infektion gehandelt hat.

Peripher-neurologische HIV-assoziierte Erkrankungen:

Relativ häufig kommt es im Rahmen einer HIV-Infektion zu peripheren Neuropathien. Diese können sich sowohl als Poly-, als auch als Mononeuropathie manifestieren.

HIV-ASSOZIIERTE POLYNEUROPATHIEN:

Epidemiologie:

Die häufigste HIV-assoziierte Polyneuropathie ist die distal symmetrische, sensomotorische Polyneuropathie im Rahmen einer HIV-Infektion. Je nach Untersuchung / Erhebung leiden zwischen 40 bis 80% aller HIV-Infizierten im Verlauf an einer HIV-assoziierten Polyneuropathie.

Klinik und Diagnostik:
Die Klinik unterscheidet sich nicht von anderen distal-symmetrischen Polyneuropathien. Elektrophysiologisch imponiert meist eine axonal betonte, aber gemischte, Polyneuropathie. Histologisch zeigen sich entsprechend segmentale Demyelinisierungen und eine axonale Degeneration.

Sowohl ein ***Guillain-Barré-Syndrom (GBS)***, als auch eine ***chronisch inflammatorische Polyneuropathie (CIDP)*** können auch HIV-assoziiert auftreten. Diagnostik und Behandlung unterscheiden sich aber nicht von den normalen GBS- und CIDP-Formen.

MONONEURITIS MULTIPLEX:

Als Mononeuritis multiplex bezeichnet man eine asymmetrische Schwerpunktneuropathie, die einzelne bis wenige periphere Nerven und Hirnnerven betrifft. Die Mononeuritis multiplex gibt es in zwei Varianten:

Eine selbstlimitierende, leicht verlaufende Version, welche im Rahmen der primären HIV-Infektion auftreten kann.

Und eine schwerer und meist progredient verlaufende Neuritis in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Diese tritt nahezu ausschließlich im Rahmen einer opportunistischen CMV-Infektion auf.

HIV-ASSOZIIERTE MYOPATHIE

Auch eine HIV-assoziierte Myopathie ist beschrieben. Diese betrifft etwa 1 bis 2% aller HIV-Patienten, interessanterweise antiretroviral behandelte Patienten deutlich häufiger als unbehandelte. Klinisch stehen zunehmende, belastungsabhängige Muskelschmerzen und proximal betonte Paresen im Vordergrund.

PERIPHER-NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN IM RAHMEN DER ANTIRETROVIRALEN THERAPIE:

Einige ältere antiretrovirale Medikamente können als Arzneimittelnebenwirkung eine in erster Linie distal-symmetrische Polyneuropathie verursachen. Besonders beschrieben ist dies für DDI (Didanosin, Videx), DDC (Zalcitabin, Hivid) und D4T (Stavudin, Zerit). Bei derart vorbehandelten Patienten ist die Unterscheidung zwischen einer medikamenteninduzierten PNP und einer HIV-assoziierten Form kaum möglich.

Ähnliches gilt für die unter Zidovudin-(AZT, Retrovir) beschriebene Myopathie. Auch hier lässt sich klinisch kaum eine Unterscheidung zur HIV-assoziierten Verlaufsform treffen.

HIV-assoziierte neurologische ZNS-Infektionen:

Hierunter fallen alle opportunistischen Infektionen des ZNS wie die zerebrale Toxoplasmose, die Infektion mit Cryptococcus neoformans, eine opportunistische CMV-Infektion u.ä. Diese Erkrankungen sind (zumindest teilweise) weiter oben beschrieben. Die (HIV-assoziierte) progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bekommt hingegen hier einen eigenen größeren Abschnitt:

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

ALLGEMEINES:

Die PML war jahrelang als AIDS-definierende Erkrankung bekannt. Es gab wenige Einzelfälle bei HIV-negativen Patienten, zum Beispiel bei Menschen mit einer Malignom-Erkrankung. Mit der Einführung von Natalizumab in der MS-Therapie 2006 traten dann in der

Zulassungsstudie erste PML-Fälle auch bei HIV-negativen Patienten auf. Zuletzt sind auch unter Fumarat einzelne PML-Fälle beschrieben. Schlussendlich bedeutet dass nichts anderes, als dass die PML prinzipiell bei allen stark immunsupprimierten Menschen - aus welcher Ursache auch immer diese immunsuppression besteht - auftreten kann.

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Die PML ist ist eine durch das JC-Virus hervorgerufenen demyelinisierende Erkrankung der weißen Substanz des ZNS insbesondere mit Befall der Oligodendrozyten.

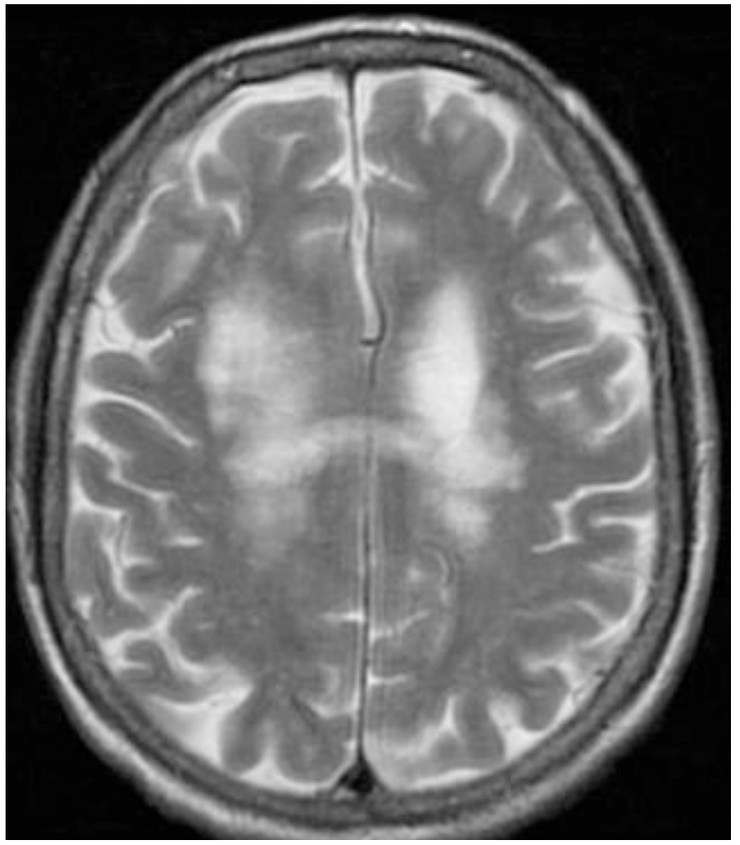
Interessanterweise beträgt die Durchseuchungsrate mit dem JC-Virus der Normalbevölkerung 80 bis 90%. Es ist vollkommen unbekannt, ob die Primärinfektion mit dem JC-Virus irgendwelche Symptome macht, oder ob sie wie ein grippaler Infekt abläuft, auch der Replizierungsort des JC- Virus ist unbekannt. JC-Virus-Nukleinsäuren wurden mittlerweile in B-Zellen, hämatopoetischen Stammzellen, Nierenzellen und Neuronen gefunden.

Die PML tritt bei HIV-positiven Menschen mit einer Inzidenz von ca. 1:1.000 auf, ist insgesamt nach Einführung der hoch aktiven antiretroviralen Therapie aber deutlich seltener geworden.

KLINIK:

Die PML beginnt fast immer subakut mit Paresen, zentralen Sehstörungen oder Sprach- und Sprechstörungen. Schnell treten auch kognitive Defizite auf, welche sich zu einer rasch progredienten kortikalen Demenz entwickeln.

Abbildung 2.6 Progressive multifokale Leukenzephalopathie in T2-Wichtung. Auffallend sind die „wolkigen“ Marklagerveränderungen.



Vor allem der erste Punkt macht die klinische Unterscheidung eines MS-Schubes unter Natalizumab von einer beginnenden PML so schwierig.

DIAGNOSTIK:

In der MRT zeigen sich in den FLAIR- und T2-Sequenzen großflächige, weiße Läsionen, die im Marklager bis in die Spitzen der Rindenfurchung reichen (im Gegensatz zur MS). Die Läsionen sind oft unilateral und heilen nur defektmäßig mit großen Liquorlöchern ab.

Der Liquor ist meistens unauffällig, allerdings kann das JC-Virus bei Patienten mit einer PML per PCR aus dem Liquor isoliert werden. Dies gilt als beweisend, da bei gesunden Menschen trotz der hohen

Durchseuchungsraten das JC-Virus nicht im Liquor vorkommt. Gegebenenfalls muss die PCR mehrfach wiederholt werden, bis der Nachweis von JC-Virus-Genom gelingt.

Gelingt ein liquordiagnostischer Nachweis nicht und besteht unverändert der hochgradige Verdacht auf eine PML kann auch eine Hirnbiopsie zur Diagnosesicherung erfolgen.

Das EEG ist meistens nicht hilfreich und zeigt lediglich Allgemeinveränderungen.

THERAPIE, PROGNOSE UND VERLAUF:

Die Therapie und auch die Prognose sind stark abhängig von der Grundkonstellation, auf Grund derer die PML aufgetreten ist.

Bei immuninkompetenten Personen verläuft die JC-Virusinfektion als PML in der Regel progredient und innerhalb von circa vier Monaten tödlich, eine spezifische Virustherapie existiert nicht.

Bei HIV-Patienten besteht die einzige Behandlungsmöglichkeit in einer konsequenten Senkung der Viruslast und einer daraus resultierenden CD4-Zellerhöhung durch eine Intensivierung der HAART.

Bei MS-Patienten unter Natalizumab wird versucht das Natalizumab per Plasmapherese auszuwaschen. Hierfür sind meistens mehrere Durchgänge nötig.

Die Prognose der Patienten mit einer PML unter Natalizumab ist dtl. besser als die mit einer PML bei HIV. Unter Natalizumab und rascher und adäquater Therapie liegt die Letalität bei nur 22%, allerdings behält die Mehrzahl der geheilten Patienten deutliche Krankheitsresiduen.

IMMUNREKONSTITUTIONSSYNDROM (IRIS)

Das Immunrekonstitutionssyndrom - manchmal auch Inflammatorisches Rekonstitutionssyndrom - immer jedoch IRIS war ebenfalls bisher nur aus der AIDS-Therapie bekannt. Es trat bei rascher Senkung der Viruslast beim Vorliegen (neurologischer) AIDS-definierender Erkrankungen auf. Beobachtet wurde eine Reaktivierung von Entzündungszellen mit veränderter Zytokinausschüttung mit einer schweren - meist überschießenden - Immunreaktion.

Hierunter kann es zu einer deutlichen Verschlechterung der Klinik des Patienten kommen, beschrieben sind auch IRIS-getriggerte zerebrale Vaskulitiden, Optikusneuritiden und die Triggerung schon bestehender opportunistischer Infektionen.

Die Pathogenese des IRIS ist nicht verstanden. Interessant ist nun, dass dieses Phänomen auch regelhaft nach Plasmapherese bei einer PML unter Natalizumab beobachtet werden kann.

Während in der HIV-Therapie dem Auftreten eines IRIS mit einer vorsichtigeren Steigerung der HAART begegnet wird, konnte man bei den PML-Fällen unter Natalizumab gute Einzelfall-Erfahrungen mit Steroidstoßbehandlungen gewinnen.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Virale Meningoenzephalitis

DGN-Leitlinie: Atypische erregerbedingte Meningoenzephalitiden

DGN-Leitlinie: Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Literatur:

Arendt G, Grauer O, Hahn K, Maschke M, Obermann M, Husstedt I. Neues bei HIV und Neuro-Aids. Akt Neurol 2015;42(08):445–55.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Hajjar K, Obermann M. HIV-Enzephalitis. Akt Neurol 2013;40(05):282–4.

Jacobi C, Lenhard T, Meyding-Lamadé U. Vaskulitis des Nervensystems bei Infektionserkrankungen. Nervenarzt 2010;81(2):172–80.

Süssmuth SD, Brettschneider J, Spreer A, et al. Aktuelle Liquordiagnostik bei erregerbedingten Krankheiten. Nervenarzt 2013;84(2):229–44.

Multiple Sklerose und ADEM

Vorbemerkung:
Entgegen der sonst üblichen Einteilung, in der alle demyelinisierenden Erkrankungen in einem Kapitel zusammengefasst werden, trenne ich mal die T-Zell-vermittelten Erkrankungen Multiple Sklerose und ADEM von der Neuromyelitis optica und verschiebe diese in den Abschnitt *Antikörper-vermittelte Erkrankungen*. Dies erscheint mir pathophysiologisch und auch hinsichtlich der verwendeten Medikamente logischer.

Multiple Sklerose (MS)

Epidemiologie:

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine demyelinisierende Erkrankung, die vor allem in den gemäßigten Breiten, und dort betont in den westlichen Industrienationen auftritt. Darüber hinaus besteht von Skandinavien nach Südeuropa ein Nord-Süd-Gefälle der Erkrankungshäufigkeit. Erst seit den 1920er Jahren sind zunehmend Frauen betroffen. Mittlerweile liegt das Verhältnis weiblicher zu männlicher MS-Patienten bei circa 2:1. In Deutschland liegt die Prävalenz bei 30 bis 110/100.000 Einwohner, es gibt etwa 130.000 Betroffene. Die Multiple Sklerose ist die häufigste zu Behinderungen führende Erkrankung junger Menschen.

Es scheint einen Migrationsfaktor zu geben, der vor dem 15. Lebensjahr erworben wird. Migriert man zum Beispiel nach dem 15. Lebensjahr etwa von Afrika nach Europa, so behält man das geringere afrikanische MS- Erkrankungsrisiko, migriert man vor dem 15. Lebensjahr, so hat man anschließend das höhere zentraleuropäische Erkrankungsrisiko. Dies gilt analog auch für Europäer, die in Gebiete mit niedrigeren Inzidenzen migrieren.

Pathogenese:

Die Pathogenese der MS ist weitgehend unklar. Dennoch gibt es kaum ein Gebiet in der Neurologie, in dem sich so schnell Erkrankungshypothesen verändern, neue Forschungsdaten zur Verfügung stehen usw. Daher fällt es schwer einen aktuellen und *richtigen* Stand des Wissens zu referieren. Bestimmte Fakten sind allerdings relativ unstrittig:

PRÄDISPOSITION UND TRIGGERMECHANISMUS:

Die gängige Interpretation der Ursachen der Multiplen Sklerose geht von einer genetischen Prädisposition der Patienten aus, auf die noch ein unbekannter Triggermechanismus einwirken muss, damit die Erkrankung ausbricht.

Bezüglich der genetischen Prädisposition scheinen Menschen mit einer HLA-DR15-Konfiguration und Menschen mit Normvarianten des

Interleukin 7-Gens eher an einer MS zu erkranken. Allerdings erkranken nur 20% der eineiigen Zwillinge mit einem Geschwister-Zwilling mit MS ebenfalls an einer MS.

Ein erniedrigter Vitamin D-Spiegel hingegen wird als Triggerfaktor diskutiert, wobei interessanterweise die Vitamin D-Substitution ohne therapeutischen Effekt auf Krankheitsausbrüche und -verläufe zu bleiben scheint. Ebenfalls als Triggerfaktor wird eine persistierende lokale EBV-Infektion im Gehirn diskutiert mit molekularem Mimikry als Induktion des autoimmun-entzündlichen Prozesses, wobei es Forschungsergebnisse gibt (siehe unten), die dieser Interpretation entgegenstehen.

PATHOMECHANISMUS:

Die gängigste Interpretation des Pathomechanismus der MS ist momentan folgender: Die Multiple Sklerose ist ein systemisch-entzündlicher Prozess, es kommt zu einer Adhäsion in erster Linie von T-Zellen an einem wie auch immer gearteten und noch nicht bekannten Antigen in der Peripherie. An diesem entzündlichen Prozess beteiligen sich auch von B-Lymphozyten und Monozyten, aber auch regulatorische T-Zellen. Durch diese werden die T-Zellen *aktiviert* und können nun die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Dieser Migrationsprozess in das ZNS ist komplex und wird als medikamentöser Ansatzpunkt zum Beispiel für Natalizumab genutzt (siehe unten). Im ZNS interagieren die aktivierten T-Zellen mit Mikrogliazellen und Makrophagen. Es kommt zur vermehrten Ausschüttung von freien Radikalen und von Zytokinen und in Folge dieser Entzündungsreaktion *fast schon nebenbei* zu einer Demyelinisierung und axonalen Schädigung. Diese Hypothese steht der langjährig vermuteten Genese der MS im Sinne eines konkret gegen ein Antigen gerichteten molekularen Mimikry entgegen. In die lokale Entzündung sind häufig auch B-Zellen mit entsprechender Antikörperproduktion und eine Komplementaktivierung involviert.

Intrathekal findet bei der MS im Rahmen der geschilderten überschießenden Immunantwort häufig eine Antikörperproduktion gegen virale Antigene (MRZ-Reaktion) statt. Durch die lokale Antikörpersynthese entstehen die *isolierten oligoklonalen Banden*. Diese sind wenn sie positiv sind (in 95% der Fälle) immer positiv, nicht nur im Schub und damit eher Ausdruck der Hochregulation des Immunsystems und weniger einer tatsächlichen akuten Entzündung.

Bei fast allen MS-Verläufen lassen sich histologisch demyelinisierte Plaque finden. Diese liegen immer perivaskulär, in den Plaque finden sich vor allem aus Lymphozyten und Makrophagen. Während bei den schubförmig verlaufenden MS-Formen jedoch eine Entzündungsreaktion im Vordergrund steht, kommt es bei den chronischen Formen eher zu einer Degeneration von Axonen mit daraus resultierender Hirnatrophie. In tierexperimentellen Versuchen konnten vier Arten der Entmarkungsreaktion unterschieden werden, zwei akut entzündliche und zwei eher degenerative Krankheitsverläufe.

I. Es kommt zu einer T-Zell- und Makrophagen vermittelten Reaktion und einer Schubsymptomatik.

II. Hier liegt vor allem eine Aktivierung von B-Lymphozyten (Antikörperproduktion) und Komplement-Faktoren vor. Auch hier entwickelt sich eine Schubsymptomatik.

III. Es kommt zu einer betont distalen Oligodendrogliopathie und zu Apoptosen. Der Krankheitsverlauf ist eher chronisch-progredient.

IV. Hierbei steht eine primäre Oligodendrozytendegeneration im Vordergrund.

Diese Beobachtung - der sehr unterschiedlichen Arten von Entzündungsprozess und Degeneration - spricht gegen das Vorhandensein einer einzigen kausal erklärbaren Erkrankung *Multiple Sklerose* und für die Vermutung, dass es aus verschiedenen Gründen und in verschiedenen Art und Weisen bei Menschen zu einer Demyelinisierungs-Reaktion im ZNS kommen kann und das wir dieses Epiphänomen verschiedener autoimmunvermittelter Erkrankungen Multiple Sklerose nennen.

STRESS UND MULTIPLE SKLEROSE:

Ein Zusammenhang zwischen einer Stressbelastung und dem vermehrten Auftreten von MS-Schüben (bei Menschen mit einer MS) gilt mittlerweile als gesichert. Umstritten ist, ob es unter massiver Stressbelastung in Folge der vermehrten Kortison-Synthese zu weniger Schüben kommt.

ZEREBRALE CHRONISCH-VENÖSE-INSUFFIZIENZ:

Die 2010/2011 wild diskutierte zerebrale chronisch-venöse-Insuffizienz als mögliche MS-Ursache kann mittlerweile wohl in die Kategorie grober Schrott eingeordnet werden.

Klinik der Multiplen Sklerose:

ALLGEMEINES:

Die Klinik der MS ist vielfältig. Theoretisch kann jeder neurologische Ausfall im Zentralnervensystem (keine peripheren Ausfälle, da nur die Myelinscheide von Oligodendrozyten, nicht die von Schwann-Zellen betroffen ist) durch einen Multiple Sklerose-Herd verursacht werden.

Trotzdem gibt es bestimmte Symptomhäufungen zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung.

- Typische Symptome ***zu Beginn*** sind Sehstörungen, Schwächegefühl einer Extremität und Missempfindungen, positives Nackenbeugezeichen (Lhermitte).

- Typische Symptome ***im Verlauf*** sind Gehstreckenverminderung, spastische Paresen, zunehmende Missempfindungen, Schmerzen, Ermüdbarkeit (Fatigue), Blasen- und Mastdarmstörungen.

Generell gilt, dass nicht jeder entzündliche Herd, der im MRT diagnostiziert werden kann, auch einen Schub auslöst. Ganz im Gegenteil ist es so, dass ein Großteil der entzündlichen Veränderungen gar keine Symptome machen. Ein Rückschluss aus der Zahl der Herde auf die Schwere der Erkrankung ist somit nicht möglich. Auch einige niedrige Herdlast spricht nicht per se für einen gutartigen Krankheitsverlauf. So kann ein einzelner spinaler Herd eine sehr schwere Klinik verursachen.

AUGENSYMPTOME:

Optikusneuritis:

Der Klassiker der Optikus-, bzw. Retrobulbärneuritis ist durch einen einseitigen, meist sehr starken, sich über wenige Tage entwickelnden Visusabfall gekennzeichnet. Gelegentlich treten Bulbusschmerzen bei Augenbewegungen auf.

Liegt die Entzündung proximal spricht man von einer Optikusneuritis und der dumme Spruch *„Arzt und Patient sehen nichts“* gilt, bei weiter distal lokalisierten Entzündungsprozessen kommt es zu einer Papillitis, welche augenärztlich sehr gut diagnostiziert werden kann.

Die Entzündungen bilden sich häufig komplett bis weitestgehend zurück. Der Sehnerv kann nur deshalb befallen werden, weil das Auge embryogenetisch zum ZNS gehört und die Myelinscheide am Sehnerv von Oligodendrozyten gebildet wird. Bei Entzündungen des Sehnervs sind die VEP der betroffenen Seite nahezu immer pathologisch verändert.

Störungen der Okulomotorik:

Ebenso häufig sind Störungen der Okulomotorik. Hierbei treten bei Blickwendung, aber auch in Ruhe, Doppelbilder auf. Im Frühstadium der Erkrankung liegt oft eine Abduzensparese vor.

Später kommt es bei bis zu 30% der Patienten zu chronischen Störungen wie einer internukleären Ophtalmoplegie (INO): Bei Blickwendung zur kontralateralen Seite kommt es durch Lähmung des M. rectus medialis zu einem Zurückbleiben des adduzierenden Auges (der Seite der Läsion) und zu einem Abduktionsnystagmus der Gegenseite. Ursache ist eine Läsion des Fasciculus longitudinalis medialis. Die INO kann ohne Doppelbilder einhergehen.

HIRNSTAMMSYMPTOME:

Eine Trigeminusneuralgie tritt bei 1,5% der MS-Patienten auf und damit weitaus häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung.

ZEREBELLÄRE SYMPTOME :

Bei 75% der Patienten lässt sich im Krankheitsverlauf eine Ataxie, mit Intentionstremor und Dysmetrie im Finger-Nase-Versuch und eine Dysdiadochokinese als Ausdruck einer Schädigung des Nucleus dentatus beobachten. Skandierende Sprachstörungen als Ausdruck einer Kleinhirnbeteiligung sind bedeutend seltener.

PYRAMIDENBAHNZEICHEN:

Bei über 80% der MS-Patienten sind die Pyramidenbahnzeichen im Verlauf positiv. Oft findet sich eine spastische Paraparese, mit gesteigertem Muskeltonus und gesteigerten Muskeleigenreflexen der Beine.

SENSIBILITÄTSSTÖRUNGEN:

Als Frühsymptom treten oft Kribbelparästhesien auf. Im Verlauf beobachtet man zusätzlich oft eine Pallhypästhesie, gelegentlich auch Dysästhesien und Schmerzen.

BLASEN- UND MASTDARMSTÖRUNGEN:

Durch die Denervierung der Blase kommt es bei mindestens 20% der Patienten zu einer Urge-Inkontinenz und zu Blasenentleerungsstörungen auf Grund eines erhöhten Muskeltonus der Blasenwand. Seltener, wenn auch häufiger als in der Normalbevölkerung, kommt es zu Darmentleerungsstörungen.

PSYCHISCHE VERÄNDERUNGEN:

Häufig ist die Entwicklung einer depressiven Störung im Verlauf der Erkrankung. Außerdem ist die Fatigue, die vorzeitige Ermüdbarkeit eine häufige psychische Veränderung bei der MS.

Bei einem nicht unerheblichen Teil kommt es durch den Degenerationsprozess auch zu einer Wesensveränderung, kognitiven Einschränkungen und schlussendlich bei einem Teil der Patienten auch zu einer Demenz.

KRANKHEITSVERLAUF:

Prinzipiell wird die schubförmig verlaufende Multiple Sklerose von der chronisch-progredienten Verlaufsform abgegrenzt.

- Die meisten MS-Erkrankungen (ca. 80%) beginnen schubförmig, zudem bilden sich die Schubsymptome häufig komplett oder fast vollständig zurück. Man spricht von einer ***schubförmig-remittierenden*** (relapsing remittend) MS (RR-MS).

- Bei circa 50% der Erkrankten ändert sich die Erkrankungsform und die MS nimmt einen chronisch-progredienten Verlauf. Dies nennt man ***sekundär chronisch-progredient*** (SP-MS)

- Nur knapp 20% der Erkrankungen verlaufen ***primär chronisch-progredient*** (PP-MS).

- Weiterhin verlaufen aus bisher ungeklärten Gründen mindestens 5 bis 10% aller MS-Fälle vollkommen asymptomatisch.

WIE IST EIN SCHUB DEFINIERT?

Die Definition eines MS-Schubes ist eigentlich ziemlich einfach und klar und geht so: Neue neurologische Defizite oder eine Verschlechterung bestehender neurologischer Defizite, die länger als 24 Stunden anhalten und nicht im Rahmen eines Infektes oder über eine Änderung der Körpertemperatur (das bezeichnet man nämlich als ***Uthoff-Phänomen***) erklärt werden können, werden als MS-Schub bezeichnet.

Prognose:

Im Einzelfall kann keine konkrete Prognose bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufes gemacht werden. Dennoch sind nach aktueller Datenlage nach 30 Jahren Erkrankungsdauer die meisten Patienten bei einem EDSS von 6,0 angelangt, das heißt, sie verfügen noch über 100 bis 50 m Gehstrecke. Allerdings sind dies Zahlen, die aus der Ära vor Einführung einer modernen Basis- und erst recht einer modernen Eskalationstherapie stammen (die Interferone sind zum Beispiel erst seit Mitte der 1990er Jahre auf dem Markt, Natalizumab erst seit 2006/2007), so dass allgemein erwartet wird, dass diese Zahlen für Menschen, die seit Mitte der 2000er Jahre an einer MS erkranken in Zukunft deutlich positiver ausfallen.

In mindestens 5 bis 10% nimmt die MS einen gutartigen Verlauf ohne relevante Krankheitsprogression, einige Studien zeigen sogar einen Anteil von 20% an gutartigen Verläufen.

Eine frühe Manifestation führt aufgrund der langen Erkrankungsdauer zu einem insgesamt höheren EDSS-Wert im Alter, im Gegenzug hat ein 30-Jähriger bei einer Neuerkrankung nach zehn Jahren weniger Beschwerden als ein 50-Jähriger mit einer Neuerkrankung. Dies hängt wahrscheinlich mit der höheren Plastizität des Gehirns bei jüngeren Menschen zusammen.

Diagnostik der Multiplen Sklerose:

ALLGEMEINES:

Ein einfacher Bestätigungstest auf das Vorliegen einer MS existiert nicht. Daher existieren Diagnosekriterien - seit 2001 sind dies die McDonald-Kriterien - die 2005 und 2010 überarbeitet worden sind. Grundprinzip der McDonald-Kriterien ist der Nachweis einer ***zeitlichen und räumlichen Dissemination*** der Erkrankung, also Zeichen entzündlicher Aktivität zu verschiedenen Zeitpunkten und an verschiedenen Orten im ZNS. Diese Dissemination kann zum Einen ganz klassisch klinisch und zum Anderen (und das zunehmend häufiger) MRT-morphologisch nachgewiesen werden.

KLINIK UND MRT-BEFUND: MCDONALD-KRITERIEN (REVISION VON 2010):

Die McDonald-Kriterien wurden - wie erwähnt - zuletzt 2010 überarbeitet und sollen nun mit hoher Sensitivität MS-Erkrankte detektieren können. Zudem geht der Trend zur Kombination Klinik - MRT, während bislang obligate Zusatzuntersuchungen (evozierte Potentiale, Liquor) eher supportiven Charakter bekommen (bis auf die Diagnosekriterien der primär chronisch-progredienten MS und zur Abgrenzung von wichtigen Differentialdiagnosen). Somit besteht die übliche MS-Diagnostik auch weiterhin aus der Zusammenschau von Beschwerden (Anamnese), klinisch-neurologischem Untersuchungsbefund, den Ergebnissen der Liquordiagnostik, einer neurophysiologischen Untersuchung (zur Identifizierung betroffener Bahnsysteme) und einer MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel.

Prinzipiell gilt das ganz einfache Prinzip: Zwei Schübe mit dem Nachweis von entsprechenden klinischen fokal-neurologischen Defiziten oder korrespondierenden Läsionen in der MRT sind eine MS. Dann ist die Wahrscheinlichkeit weiterer Schübe so hoch, dass man die Erkrankung als gesichert annehmen kann. Übrigens trifft diese Konstellation auf die meisten Betroffenen zu. Einer der beiden Schübe kann auch aus der Vorgeschichte anamnestisch erfragt werden (muss also nicht erst abgewartet werden).

Die - auf den ersten Blick komplizierten - Diagnosekriterien benötigt man nur bei Betroffenen, bei denen diese beiden Befunde nicht vorliegen. Je nach Klinik und Untersuchungsbefund hat man entweder den Fall, dass

- klinisch oder anamnestisch zwei Schübe vorliegen, im MRT aber nur eine Läsion detektierbar ist

Abbildung 2.7 T2-Wichtungen mit typischen MS-Läsion links periventrikulär (links) und im Balken (rechts) mit fingerförmger Ausziehung (Dawson-Finger).

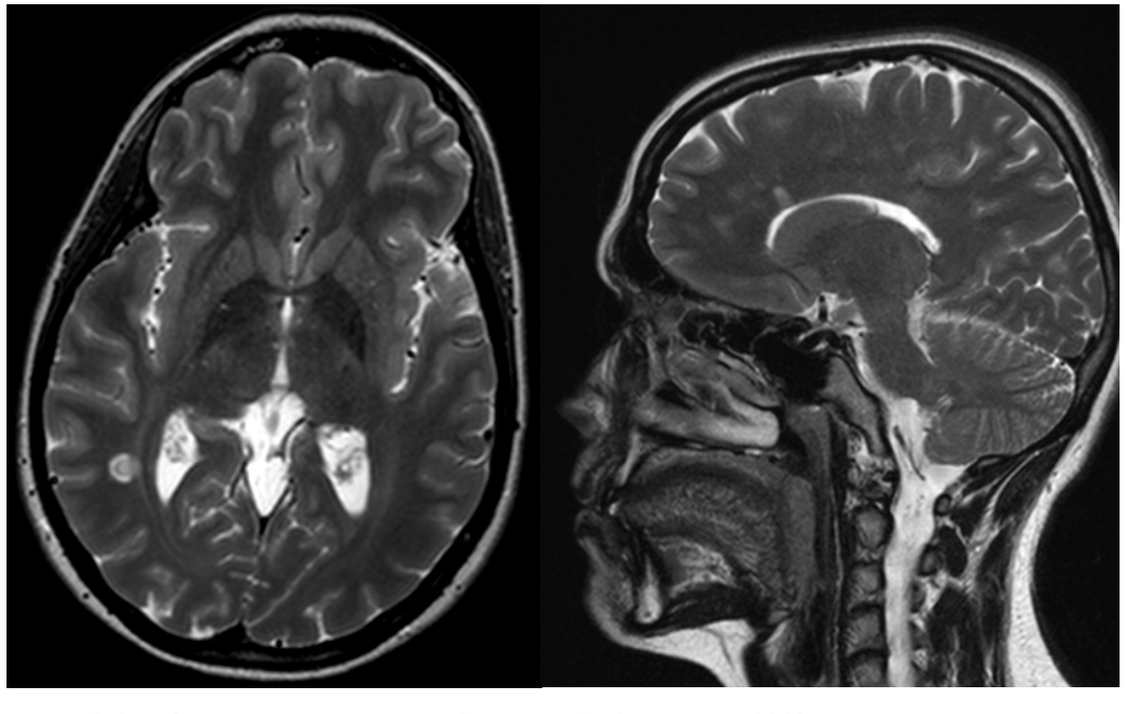


Tabelle 2.4 McDonald-Kriterien der schubförmigen MS (Revision von 2010)

Befund	erforderliche Zusatzkriterien
2 Schübe und ≥ 2 klinische oder MRT-Läsionen	keine
2 Schübe und 1 klinische oder MRT-Läsion	örtliche Dissemination
1 Schub und ≥ 2 klinische oder MRT-Läsionen	zeitliche Dissemination
1 Schub und und 1 klinische oder MRT-Läsion (CIS)	örtliche und zeitliche Dissemination

Die örtliche Dissemination kann auch durch den Nachweis eines Befalls des jeweiligen anderen Kompartimentes (Kopf / Myelon) erbracht werden, die zeitliche Dissemination natürlich auch durch das Abwarten eines zweiten Schubereignisses.

- klinisch oder anamnestisch nur ein Schub vorliegt, im MRT aber mehrere Läsionen detektierbar sind

- klinisch und bildmorphologisch nur ein Schub und eine Läsion vorliegen. Dann spricht man von einem klinisch-isolierten Syndrom.

- gar keine Schübe erfragbar sind, da es sich wahrscheinlich um einen primär chronisch progredienten Verlauf handelt.

Für diese Fälle wurden MRT-Kriterien festgelegt, die entweder ***McDonald-MRT-Kriterien*** genannt werden, oder ***Barkhof-Kriterien*** (wobei damit streng genommen die MRT-Kriterien der 2005er McDonald-Version gemeint sind).

McDonald-MRT-Kriterien bei schubförmiger MS:
örtliche Dissemination:

≥ 1 T2-hyperintense Läsion in mindestens zwei der vier Regionen (also mindestens zwei T2-hyperintense Läsionen insgesamt):

- periventrikulär,

- juxtakortikal,

- infratentoriell

- spinal (symptomatische, also KM-anreichernde Hirnstamm- oder spinale Läsionen werden nicht mitgezählt)

zeitliche Dissemination (ein Kriterium von beiden):

- Gleichzeitiger Nachweis asymptomatischer KM-anreichernder und nichtanreichernder Läsionen in einer Untersuchung

- Nachweis einer neuen T2-hyperintensen Läsion und/oder KM-anreichernder Läsion in einem Follow-up-MRT (unabhängig vom zeitlichen Abstand zwischen den Untersuchungen)

McDonald-Kriterien bei primär-chronisch-progredienter MS:
Da bei der primär chronisch-progredienten MS ja gar keine Schübe auftreten und somit die *normalen* Diagnosekriterien nicht hilfreich sind, gibt es für die Diagnose einer primär-chronisch-progredienten MS eigene McDonald-Kriterien:

Klinische Progression über mindestens ein Jahr und zwei von drei der folgenden Kriterien:

- Nachweis der örtlichen Dissemination zerebral durch ≥ eine T2-Läsion in mindestens einem der Areale periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell

- Nachweis der örtlichen Dissemination spinal durch ≥ zwei T2-hyperintense spinale-Läsionen

- Positiver Liquorbefund (Nachweis autochthoner IgG-Synthese)

CIS UND RIS: KLINISCH UND RADIOLOGISCH ISOLIERTES SYNDROM:

Klinisch isoliertes Syndrom (CIS):
Als klinisch-isoliertes Syndrom bezeichnet man Patienten bei denen es zu einem stattgehabten Schub, aber ohne weitere anamnestische und bildmorphologische Zeichen weiterer MS-typischer Krankheitsaktivität gekommen ist. Die Konversionsrate zu einer MS liegt zwischen 20% (keine weiteren MS-typischen MRT-Parameter, einseitige Optikusneuritis) und über zu 80% (myelitische Herde, oligoklonale Banden und MRZ-Reaktion im Liquor).

Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS):
Sehr schwierig ist das richtige Vorgehen bei Menschen, die als Zufallsbefund MRT-bildmorphologisch Zeichen einer MS diagnostiziert

bekommen, ohne dass sich hierfür anamnestische oder klinische Hinweise finden. Wie hier gehandelt werden sollte, insbesondere da die Betroffenen klinisch überhaupt keine MS haben, ist umstritten und noch unklar.

LIQUORDIAGNOSTIK BEI MS:

Ganz konsequent könnte man (und in den USA wird das auch teilweise so gemacht) angesichts der 2010er McDonald-Kriterien bei unstrittigen MS-Fällen auf eine Lumbalpunktion verzichten. Dennoch benötigt man den Liquor dann doch häufig, um relevante Differentialdiagnosen ausschließen zu können, denn meistens gibt es ein ganz klassisches Liquor-Befundbild bei einer MS. Typisch für einen Liquor bei MS gilt eine lympho-monozytäre Pleozytose bis circa 50 Zellen/µl, wobei bei nur circa 50% der Betroffenen überhaupt eine Pleozytose vorliegt.

Sensitiver ist der Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese, der bei 95% der MS-Fälle zu einem Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor und bei immerhin knapp 80% auch zu einer quantitativ messbaren IgG-Synthese führt.

Ein wenig in Vergessenheit geraten ist zudem die MRZ-Reaktion, also die intrathekale Produktion von Antikörpern gegen Masern, Röteln und VZV mit auch positivem Antikörper-Spezifitäts-Index. Auch die MRZ-Reaktion ist in > 90% der MS-Fälle positiv.

Höchstens 5% der Fälle verlaufen liquornegativ, das heisst, es lässt sich keiner der geschilderten Befunde finden.

SCORING:

Als bewährtes Scoring-Instrument hat sich die EDSS-Skala (0 = Normalbefund, 10 = Tod infolge von MS) eingebürgert. Problem dieser Skala ist die Überbewertung der Gehstrecke, die Vernachlässigung kognitiver und sensorischer Defizite und die Nicht-Linearität: Die Verschlechterung von 1 auf 2 ist weniger gravierend, als von 6 (Gehstrecke 50 m) auf 7 (Patienten nutzt weitgehend den Rollstuhl), zudem ist die Skala bei EDSS-Werten < 3,0 relativ ungenau bezüglich einzelner - auch höhergradiger - fokalneurologischer Defizite.

Therapie der Multiplen Sklerose:

ALLGEMEINES:

Bei den medikamentösen Therapiemöglichkeiten der multiplen Sklerose ist vieles im Fluss und Wirksamkeit und Einnahmemodalitäten verbessern sich ständig. 2010/2011 kam mit dem oral einzunehmenden Wirkstoff Fingolimod eine erste Tablette zur Behandlung der MS (wenn man von Azathioprin absieht) auf den Markt, 2014 wurden dann mit Fumarat und Teriflunomid weitere oral einzunehmende Substanzen eingeführt. Dennoch ist die suffiziente Behandlung der MS schwierig, da es sich zum Einen um eine autoimmunvermittelte, prinzipiell nicht heilbare Erkrankung handelt, diese zum Anderen im Erkrankungsverlauf häufig ihren Charakter von entzündlich zu degenerativ ändert und es bei der MS viele individuell unterschiedliche Verlaufsformen gibt, was Häufigkeit, Intensität, Dauer von Beschwerden, Krankheitsprogress und Erholung betrifft.

Alle bislang zugelassenen Medikamente behandeln nur die entzündliche Krankheitsaktivität. Das heißt, für primär chronisch progrediente Krankheitsverläufe existiert keine validierte medikamentöse Therapie. Weiterhin reduzieren die existierenden Medikamente vor allem die Schubrate der MS, welche im Verlauf der Erkrankung in der Regel aber eh nachlässt. So wird eine realistische

Abschätzung des Nutzens auf lange Sicht sehr schwierig. Typische *„Maßeinheiten"* der Wirksamkeit von MS-Therapeutika sind Schubratenreduktion gegenüber Placebo und die Reduktion der Behinderungsprogression auf der EDSS-Skala (also das langsamere Zunehmen des EDSS-Wertes unter Therapie im Vergleich zu Placebo). Zudem kommen häufig kernspintomographische Surrogat-Marker zum Einsatz, wie die fehlende Zunahme der Herdlast, das Verhindern weiterer KM-aufnehmender Herde usw.

Darüber hinaus beträgt der Beobachtungszeitraum von Arzneimittelstudien in der Regel kaum mehr als zwei bis drei Jahre. Für den in der Regel langsamen Verlauf der Multiplen Sklerose, in dem sich relevante Veränderungen oft eher in Zehn-Jahres-Abständen einstellen, ist das jedoch eigentlich viel zu kurz. Allerdings gibt es bei den meisten (neuen) Medikamenten Anwendungsbeobachtungen, die die dokumentierte Erfahrung mit den jeweiligen Präparaten erfassen, natürlich aber nicht mehr gegen Placebo oder ein konkurrierendes Medikament testen.

Ganz prinzipiell werden drei Formen der MS-Therapie unterschieden:

1. Die auf die Krankheitsaktivität abzielende Immuntherapie mittels Immunmodulation, bzw. Immunsuppression.

2. Die symptomatische Therapie, welche die Schubbehandlung mit Kortikoiden, die medikamentöse Behandlung von Blasen-, Mastdarm- und Gangstörungen, sowie die Spasmolytika-Gabe, Krankengymnastik und neuropsychologische Betreuung beinhaltet.

3. Und die psychosoziale Therapie mit Selbsthilfegruppen, Psychotherapie usw.

WANN SOLLTE MAN EINE MS MEDIKAMENTÖS BEHANDELN?

Dies ist eine wichtige Frage, da man viele Patienten mit einem ersten Schub (CIS) oder noch keinem Schub aber auffälligem MRT (RIS) oder wenigen Schüben (Erstmanifestation einer MS) beraten muss.

Die zur Frühtherapie durchgeführten - pharmafinanzierten - Studien ergeben: So früh wie möglich. Dies bezieht sich aber immer nur auf das Auftreten eines zweiten Schubereignisses, welches durch eine Frühtherapie signifikant hinausgezögert wird. Die Behinderungsprogression hat sich in allen Studien im Verlauf angeglichen, das heisst hierfür spielt es keine Rolle, ob man schon ein CIS oder erst die MS behandelt. Allerdings ist es gängige Expertenmeinung (wobei deren Pharma-Unabhängigkeit ähnlich wie in der Schlaganfallmedizin sicher in Frage gestellt werden kann) zu argumentieren, dass das Verhindern von Schüben in den ersten fünf Krankheitsjahren mit der Verzögerung des Überganges in eine sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform einhergeht.

Und so ist es Usus schon nach einem ersten Schub zu behandeln, wenn man Sorge vor einer schweren Verlaufsform der Erkrankung haben muss. Dies vermutet man, wenn sich Schubsymptome unter einer Steroidstoßtherapie nicht komplett zurückgebildet haben, wenn mehr als sechs T2-hyperintense Herde in der MRT bestehen oder innerhalb von sechs Monaten weitere Schübe oder KM-aufnehmende Herde in der MRT sichtbar sind. Ab einem zweiten Schub (und damit dem klassischen Diagnosekriterium einer MS) sollte jeder Patient mit einer MS behandelt werden. Ziel ist es, einen EDSS von 3,0 nicht zu überschreiten.

Tabelle 2.5 Neues MS-Therapieschema (Stand 11/2014)

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>CIS</td><td colspan="2">RR-MS</td><td colspan="2">SP-MS</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Basis-Therapie</td><td rowspan="2">hochaktiv</td><td rowspan="2"></td><td>1. Wahl</td><td>2. Wahl</td><td>mit Schüben</td><td>ohne Schübe</td></tr>
<tr><td>Natalizumab
Fingolimod
Alemtuzumab</td><td>Mitoxantron
(Cyclophosphamid)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>moderat</td><td>Glatirameracetat
ß-Interferone</td><td colspan="2">Glatirameracetat
ß-Interferone
Fumarat
Teriflunomid
(Azathioprin)
(IVIG)</td><td>ß-Interferone
Mitoxantron
(Cyclophosphamid)</td><td>Mitoxantron
(Cyclophosphamid)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Schub-Therapie</td><td>Eskalation</td><td colspan="5">Plasmapherese</td></tr>
<tr><td>Standard</td><td colspan="5">Steroidstoßtherapie</td></tr>
</table>

ALTE BEGRIFFLICHKEITEN: BASIS- UND ESKALATIONSTHERAPIE, IMMUNMODULATION UND IMMUNSUPPRESSION:

In der MS-Therapie unterschied man bislang die Basis- von der Eskalationstherapie. Gängiges Procedere war es bis Ende 2013, dass man mit einer immunmodulatorischen Basistherapie beginnt und erst bei Therapieversagen auf eine immunsuppressive Therapie eskaliert.

Außerdem wurden die klassischen Basistherapeutika häufig als Immunmodulatoren bezeichnet und somit von der immunsuppressiven Eskalationstherapie abgegrenzt. Hiermit ist eigentlich nur gemeint, dass die β-Interferone und Glatirameracetat keinen so tiefen Eingriff in das Immunsystem vornehmen, dass man sie als Immunsuppression bezeichnen möchte.

Mit der Zulassung von Fumarat und Alemtuzumab ist die Unterscheidung in eine Basis- und Eskalationstherapie obsolet und ein neues Therapieregime mit Einteilung in eine First- und Second-Line-Therapie notwendig geworden. Dies liegt daran, dass diese neuen Substanzen als First-Line-Therapie zugelassen sind, aber teilweise über eine höhere Wirksamkeit verfügen, als die klassischen Eskalationstherapeutika. Das neue - von der Leitliniengruppe MS vorgestellte - Therapieschema fasst alle „MS-Therapeutika“ als Basistherapien zusammen, unterteilt hier in Substanzen für moderate

und hochaktive Verlaufsformen und bei der schubförmigen MS auch noch in eine First- und eine Second-Line-Therapie. Ähnlich wird bei der Schubtherapie verfahren, dort wird zwischen Standardtherapie (Steroidstoß) und Eskalationstherapie (Plasmapherese) unterschieden.

WIE SOLLTE MAN EINE MS MEDIKAMENTÖS BEHANDELN?

Welches ist die richtige Einstiegstherapie?

Welches Therapeutikum das zunächst richtige ist, lässt sich pauschal nicht beantworten. Bislang war die Auswahl der Präparate begrenzt und das Therapieregime somit einfach, aber auch wenig individuell. Mit der Zulassung erster oral einzunehmender Basistherapeutika und von Alemtuzumab - welches alle bisherigen Kriterien sprengt - unterscheidet man zwischen „normalen", moderate Verlaufsformen einer MS und hochaktiven. Diese wird ähnlich zu den im „Wann sollte man eine MS behandeln?"-Abschnitt geschilderten Kriterien definiert.

Allerdings gilt, dass die ß-Interferone und Glatirameracetat seit Jahren erprobt sind, es sind alle erwartbaren Nebenwirkungen bekannt und kalkulierbar und es gibt keine schweren Langzeitnebenwirkungen. Dafür müssen sie injiziert werden, was mit der Zulassung von Teriflunomid und Fumarat sicherlich zum Wettbewerbsnachteil geworden ist. Mit der Zulassung von Alemtuzumab steht zumindest theoretisch das derzeit wirksamste MS-Medikament auch als Basistherapie zur Verfügung. Allerdings zum Nachteil eines nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofils und eines eher unheimlich erscheinenden Applikationszyklus.

Wann sollte die MS-Therapie eskaliert werden?

Die Frage, wann eine Basistherapie hin zu einer Eskalationstherapie erweitert werden sollte, wurde bislang in etwa so beantwortet: Eine Therapieeskalation ist indiziert, wenn unter einer ausreichend lang (d.h. mindestens sechs Monate) applizierten Basistherapie weitere Schübe auftreten, mehr als 9 T2-hyperintense Herde in der MRT bestehen oder es zu neuen KM-aufnehmenden Herden in der MRT kommt. Auch hier gilt das Ziel, einen EDSS von 3,0 nicht zu überschreiten. Wie sich diese Empfehlung nach Zulassung von Fumarat und Alemtuzumab entwickeln wird, bleibt unklar.

BASISTHERAPEUTIKA FÜR MODERATE KRANKHEITSVERLÄUFE:

Glatirameracetat (Copaxone):

Glatirameracetat ist ein etwas skurril wirkendes Präparat, alleine schon wegen seiner Geschichte. Entwickelt wurde es in den 1960er und 1970er-Jahren in Israel zur Induktion eines MS-Tiermodelles (Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis, EAE) entwickelt, analog zu einem schon bestehenden EAE-Induktionspräparat (Myelin-Basische Protein, MBP). Hierzu wurden die Aminosäuren L-Alanin, L-Glutamin, L-Lysin und L-Tyrosin in einem bestimmten Verhältnis - wie bei MBP - zufällig aneinander gereiht. Ironischerweise konnte das neue Copolymer (so heißen aneinander gereihte Aminosäuren) gar keine EAE auslösen, aber eine schon induzierte unterdrücken.

Der Wirkmechanismus ist bis heute unklar, wird aber analog zu den Interferonen vermutet, zudem vermutet man die Induktion protektiver T-Zellen. Die Schubratenreduktion liegt zwischen 30 und 32% gegenüber Placebo.

Die grippeähnlichen Nebenwirkungen der ß-Interferone entstehen unter Glatirameracetat nicht, dafür kommt es in bis zu 90% der Fälle zu lokalen, teilweise knotigen Hautveränderungen an den Injektionsstellen.

Tabelle 2.6 MS-Therapeutika für moderate Erkrankungsverläufe mit ihren jeweiligen Handelsnamen, Dosierung und Applikationsform und -frequenz.

Glatirameracetat	Copaxone	20 mg	s.c.	1 x täglich
Interferon $ß_{1a}$	Avonex	30 µg	i.m.	1 x wöchentlich
Interferon $ß_{1a}$	Rebif	22 / 44 µg	s.c.	3 x wöchentlich
Interferon $ß_{1b}$	Betaferon / Extavia	250 µg	s.c.	alle 2 Tage
Fumarat	Tecfidera	240 mg	p.o.	2 x täglich
Teriflunomid	Aubagio	14 mg	p.o.	1 x täglich

Auch bei der Produktion entsteht durch den merkwürdigen Synthesemechanismus eine skurrile Situation: Da die Aminosäuren ja zufällig aneinandergereiht werden, muss jede Charge von Glatirameracetat zunächst im Tierversuch auf ihre Wirksamkeit getestet werden.

ß-Interferone:

Die ß-Interferone wurden Mitte der 1990er-Jahre erstmals zur Therapie der schubförmigen und später auch (zumindest Interferon ß1b) zur Therapie der sekundär-chronisch-progredienten MS zugelassen, mittlerweile auch zur Behandlung des CIS.

Der genaue Wirkmechanismus der ß-Interferone - die ja eigentlich körpereigene Zytokine sind - ist auch knapp 20 Jahre nach Zulassung unklar, sicher sind Wirkungen auf die MHC-Expression von antigenpräsentierenden Zellen und die Herabsetzung der T-Zell-Proliferation.

Die Schubratenreduktion liegt für alle ß-Interferone - je nach Studie - zwischen 32 und 34% gegenüber Placebo. Der Unterschied zwischen den einzelnen Präparaten ist - vergleicht man die Zulassungsstudien - mit circa 2% Schubratenreduktion relativ klein, eine Cochrane-Analyse von 2013 konnte jedoch deutlichere Unterschiede zu Ungunsten von Interferon ß1a i.m. herausarbeiten. Aus Langzeitbeobachtungen lässt sich eine Reduktion der Mortalität um circa 39% und eine Verzögerung des Überganges einer schubförmigen MS in eine chronisch-progrediente Verlaufsform von 3,8 Jahren ableiten.

Nebenwirkungen der ß-Interferone sind lokale und systemische - grippeähnliche - Reaktionen auf die Injektion. Die lokalen Hautnebenwirkungen konnten durch die Einführung von Autoinjektor-Systemen deutlich reduziert werden, die grippeartigen Nebenwirkungen treten vor allem in der Eindosierungsphase auf und nehmen im weiteren Behandlungsverlauf ab. Es können symptomatisch NSAR gegeben werden. Für die β-Interferone ist zudem die Triggerung von psychiatrischen Erkrankungen - insbesondere von Depressionen - beschrieben. Vorteil dieser Therapien ist, dass sie keinerlei schweren Langzeitnebenwirkungen haben und es mittlerweile eine langen Erfahrungszeitraum mit der Anwendung der Interferone gibt.

Ein Problem kann das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern sein, die in circa 1/3 der Fälle auftreten und die bei hohen Antikörper-Titern gegebenenfalls zu einer Wirkungslosigkeit des Präparates (zumindest auf die MRT-Parameter bezogen) führen können.

Fumarat (Tecfidera):

Fumarat ist sicherlich das vielversprechenste neue orale MS-Therapeutikum und parallel ein weiteres typisches Beispiel für das ausschließlich gewinnorientierte Handeln von Pharmafirmen. In der Behandlung der Psoriasis ist Fumarat mit dem biologisch aktiven

Metaboliten (Dimethylfumarat) schon ein alter Hut und dort seit 1995 zugelassen. Kurz vor dem Auslaufen des entsprechenden Patentes wird Fumarat in minimal anderer Zusammensetzung nun auch zur Behandlung der MS auf den Markt gebracht, unter neuem Namen, mit neuem Patent und in fast identischer Tagesdosis (die Wirksamkeit bei MS hingegen ist schon relativ lange bekannt).

Der Wirkmechanismus von Fumarat ist vielfältig und vielschichtig. Ein nicht unerheblichen Teil scheint die Reduktion von T-Zellen durch Induktion von Apoptosevorgängen auszumachen, außerdem werden verschiedenste Zytokine in ihrer Sekretion gehemmt oder stimuliert.

Die für die MS zugelassene Einnahmedosis ist zwei Mal täglich 240 mg, in den ersten sieben Tagen soll die halbe Dosis appliziert werden. In den Zulassungsstudien wurden auch die drei Mal tägliche Gabe untersucht. Hiermit lag die Schubratenreduktion bei bis zu 50% und damit deutlich höher, als bei den Interferonen, die Reduktion der Behinderungsprogression bei bis zu 38%.

Schwere Nebenwirkungen traten in den Studien bislang nicht auf, häufigste Nebenwirkung sind leichte gastrointestinale Symptome und seltener Flush-Symtome, allerdings sind in der Psoriasis-Behandlung ganz vereinzelt wohl PML-Fälle aufgetreten, so dass dies eine prinzipielle potentielle Nebenwirkung zu sein scheint, wenn auch mit deutlich niedriger Inzidenz, als bei Natalizumab.

Teriflunomid (Aubagio):

Teriflunomid ist seit September 2013 als orales Basistherapeutikum zur Behandlung der MS zugelassen.

Es handelt sich hierbei um den aktiven Metaboliten von Leflunomid, welches unter dem Handelsnamen Arava schon länger als Basistherapeutikum der rheumatoiden Arthritis auf dem Markt ist. Teriflunomid ist ein reversibler Pyrimidin-Synthase-Blocker. Pyrimidin wird für die Proliferation von aktivierten Immunzellen (T- und B-Zellen) benötigt.

Teriflunomid wurde als einmal täglich einzunehmendes 14 mg-Präparat zugelassen. Hierunter kommt es zu einer circa 30%igen Schubraten- und Behinderungsprogressions-Reduktion und damit zu einer mit den Interferonen und Glatirameracetat vergleichbaren Wirksamkeit.

Hauptnebenwirkung sind Kopfschmerzen, Haarausdünnung und gastrointestinale Beschwerden, sowie Leberwerterhöhungen.

Azathioprin (Imurek):

Azathioprin ist im Jahr 2000 in Deutschland auf dem Boden mehrerer, sehr kleiner Studien, nachträglich zur MS-Therapie zugelassen worden. Erst im Jahr 2014 wurde eine Studie mit 150 Patienten zu Azathioprin bei schubförmiger MS veröffentlicht. Die Schubratenreduktion ist eher mäßig und liegt bei Werten zwischen 16% und knapp 30%. Seit der Einführung neuerer und wirksamer MS-Therapeutika ist Azathioprin sicherlich nur noch von untergeordneter Relevanz. Außerdem besteht - wie bei Mitoxantron - ein erhöhtes kanzerogenes Risiko.

Immunglobuline (IVIG):

Immunglobuline (IVIG) sind zur Behandlung der MS in Deutschland *eigentlich* gar nicht zugelassen. Dennoch stellen IVIG die derzeit einzige während einer Schwangerschaft vertretbare Therapieform der MS dar. Da es sich hierbei aber um eine off label-Behandlung handelt, muss diese jedes Mal von der Krankenkasse genehmigt werden.

Zur Wirksamkeit von IVIG bei schubförmiger MS existieren mehrere Studien, welche sehr inhomogene Daten erbrachten. Während in einigen Studien eine Schubratenreduktion von bis zu 70% gegenüber Placebo gezeigt werden konnte, gab aber auch negative Studien, insbesondere im Hinblick auf die Verhinderung weiterer T2-hyperintenser Läsionen in der MRT. Die gängige Dosierung beträgt 0,2 g/kg KG - bzw. pauschal 10 g - alle vier bis sechs Wochen.

BASISTHERAPEUTIKA FÜR HOCHAKTIVE KRANKHEITSVERLÄUFE:

Natalizumab (Tysabri):

Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen ein Antigen richtet, welches von Leukozyten zur Adhäsion an Gefäßwänden und zur anschließenden Migration ins ZNS benötigt wird. Hierdurch kommt es zu einer lokalen „Abwehrschwäche“ im ZNS und einer deutlichen und signifikanten Schubreduktion und Verlangsamung der Krankheitsprogression. Natalizumab wird einmal monatlich als Kurzinfusion (300 mg) verabreicht. Die Schubratenreduktion liegt bei circa 68% gegenüber Placebo, die Reduktion der Behinderungsprogression bei 54%. Damit war Natalizumab bis zur Zulassung von Alemtuzumab das wirksamste Medikament zur Immunsuppression bei Multipler Sklerose.

Allerdings kommt es unter Natalizumab - wie im PML-Kapitel erwähnt - immer wieder zu PML-Fällen, wobei das Erkrankungsrisiko bei Patienten, die JC-Virus-negativ sind etwa 0,9‰ beträgt. Bei JC-Antikörper-positiven Patienten steigt das Erkrankungsrisiko mit zunehmender Behandlungsdauer stark an, auf 0,56‰ nach 24 Monaten und 4,6‰ nach 48 Monaten-Behandlungsdauer. Eine immunsuppressiven Vorbehandlung erhöht das Erkrankungsrisiko auf 1,6‰ nach 24 und 11,1‰ (= 1%!) nach 48 Monaten. Bislang sind 372

Tabelle 2.7 First-Line-MS-Therapeutika für hochaktive Erkrankungsverläufe mit ihren jeweiligen Handelsnamen, Dosierung und Applikationsform und -frequenz.

Natalizumab	Tysabri	300 mg	i.v.	1 x monatlich
Fingolimod	Gilenya	0,5 mg	p.o.	1 x täglich
Alemtuzumab	Lemtrada	12 mg	i.v.	jährliche Zyklen

bestätigte PML-Fälle weltweit unter Natalizumab-Therapie bekannt (Link). Das PML-Gesamtrisiko unter Berücksichtigung aller mit Natalizumab bislang behandelten Patienten beträgt derzeit 3,64‰.

Relevante Nebenwirkungen neben der sehr relevanten PML bestehen außer vereinzelten allergischen Reaktionen nicht. Natalizumab wird in der Regel exzellent vertragen.

Fingolimod (Gilenya)

Fingolimod ist der „Nachbau“ eines natürlichen Pilzwirkstoffes, welcher über die Modifikation von Sphingosin-1-Phosphat zu einem verminderten Austreten von Leukozyten aus dem lymphatischen Gewebe führt. Dadurch kommt es als gewünschte und unerwünschte Wirkung ebenfalls - wie bei Natalizumab - zu einer lokalen Abwehrschwäche des ZNS. Fingolimod wird einmal täglich als 0,5 mg-Tablette eingenommen. Die Schubratenreduktion liegt bei bis zu 50%, die Reduktion der Behinderungsprogression bei circa 30%.

Relevante Langzeitnebenwirkungen sind das Auftreten von reversiblen Makulaödemen, vermehrter schwer verlaufender HSV- und VZV-Infektionen des ZNS, sowie bei Eindosierung Exazerbationen (vorbestehender) bradykarder Herzrhythmusstörungen (da es Sphingosin-Rezeptoren auch am Herzen gibt). Zudem gibt es Einzelfallberichte über ein vermehrtes Auftreten von Malignomen.

Alemtuzumab (Lemtrada):

Alemtuzumab ist sicherlich eines der Medikamente, an denen man die rein marktorientierten Mechanismen der Pharmaindustrie am besten sehen und sich wunderschön darüber aufregen kann, dazu aber unten mehr.

Alemtuzumab wurde im September 2013 etwas überraschend nicht nur als Eskalationstherapeutikum, sondern auch zur First-Line-Therapie der MS zugelassen. Entwickelt und getestet und seit 2001 zugelassen war Alemtuzumab als Second-Line-Therapeutikum bei der CLL. Alemtuzumab wirkt als monoklonaler Antikörper über eine Bindung an CD52-Rezeptoren, daraufhin werden die so „markierten" Lymphozyten und Monozyten durch das Immunsystem phagozytiert. Dies funktioniert bei der CLL gut und ebenso bei der MS.

Die Schubratenreduktion liegt bei mindestens 50% gegenüber Interferonen (nicht Placebo!), die Behinderungsprogression wird bis zu 42% gegenünber Interferonen gesenkt. Damit ist Alemtuzumab aktuell das wirksamste MS-Therapeutikum und „schlägt" sogar Natalizumab, welches hingegen nur als Eskalationstherapie zugelassen ist.

Die Applikationsform von Alemtuzumab erscheint etwas gewöhnungsbedürftig: Alemtuzumab wird in jährlichen Zyklen (zum Beispiel 5 x 12 mg im ersten, 3 x 12 mg im zweiten Jahr) i.v. appliziert und wirkt dann über das ganze Jahr. Einmal appliziert lässt sich die Wirkung aber auch nicht mehr rückgängig machen, was natürlich beim Auftreten gegebenenfalls schwerer Nebenwirkungen etwas unheimlich erscheint.

Alemtuzumab führt als monoklonaler Antikörper zu vermehrten Infusionsnebenwirkungen, insbesondere zu allergischen Reaktionen. Daher werden eine stationäre Gabe des Medikamentes und gegebenenfalls die Applikation von Steroiden und Antihistaminika empfohlen. Außerdem treten vermehrt (wie bei einem Immunsuppressivum zu erwarten) auch Infekte auf, insbesondere Herpes-Viren-Infektionen. die sogar schwere Verläufe annehmen können. Aus diesem Grund wird sogar eine prophylaktische Aciclovir-Gabe empfohlen Der weiteren treten vermehrt B-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen, vor allem Schilddrüsenerkrankungen, Autoimunthrombozytopenien und autoimmunvermittelte Nierenerkrankungen auf.

Nun noch einmal ein Wort zur Herstellerfirma: Da der CLL-Markt offenbar deutlich kleiner, als der MS-Markt ist, hat die produzierende Pharmafirma das Medikament einfach vom Markt genommen, um es nun im Verlauf in niedriger Dosierung, aber zu einem höheren Preis für die Indikation der MS-Behandlung wieder einzuführen. Die betroffenen CLL-Patienten haben nun das Nachsehen, *„Bestandspatienten"* können das Medikament noch erhalten, CLL-Patienten, bei denen nun eine Umstellung auf Alemtuzumab sinnvoll wäre jedoch nicht (Link).

Mitoxantron (Ralenova):

Die Relevanz von Mitoxantron zur MS-Behandlung hat mit der Markteinführung von Natalizumab schlagartig nachgelassen. Heute wird man nur noch wenige Patienten finden, die noch mit Mitoxantron behandelt werden, aber etliche, die diese Substanz noch bis circa 2008/2009 erhalten haben. Mitoxantron wurde in den 1970er-Jahren als Chemotherapeutikum entwickelt, im weiteren Verlauf dann aber mit einer Dosis von 12 mg/m^2 KOF bis zu einer kumulativen Höchstdosis von 140 mg/m^2 KOF alle drei Monate zur Eskalationsbehandlung der MS eingesetzt. Die Schubratenreduktion

ist enorm, sie beträgt je nach Studie zwischen 66 - 70%, ebenso die Reduktion der Behinderungsprogression, diese wird mit bis zu 80% angegeben. Hauptproblem von Mitoxantron ist, dass es als „richtiges" Chemotherapeutikum auch schwere Nebenwirkungen hat. Zum Einen ist es hoch kardiotoxisch, daher resultiert auch die kumulative Höchstdosis, da es über eine Gabe von 140 mg/m^2 KOF zur signifikanten Erhöhung des eh schon stark erhöhten Risikos einer toxischen Kardiomyopathie kommt. Zum Anderen liegt das Risiko eine durch die Mitoxantrontherapie induzierte maligne Erkrankung zu bekommen (v.a. Leukämien und Lymphome) liegt bei mindestens 1%. Drittens bestehen weitere schwerwiegende Nebenwirkungen wie eine mögliche Infertilität mit der klaren Empfehlung vor Beginn einer Mitoxantron-Therapie bei noch bestehendem Kinderwunsch Eizellen, bzw. Spermien konservieren zu lassen und es kommt regelhaft zu typischen „Chemotherapie-Nebenwirkungen" wie Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall.

NEUE (NOCH NICHT ZUGELASSENE) MS-THERAPEUTIKA:

Laquinimod:

Laquinimod ist ein synthetisches, einmal täglich oral einzunehmendes Basistherapeutikum. Der Wirkmechanismus von Laquinimod ist unklar. Der Vorteil von Laquinimod ist neben der oralen Applikation das bislang sehr nebenwirkungsarme Medikamentenprofil. Die bislang erprobte Dosis beträgt 0,6 mg. Hauptproblem (und bislang auch Zulassungshindernis) ist die allenfalls moderate Schubratenreduktion von 18 bis 23 % gegenüber Placebo. Dies ist signifikant weniger als Interferon ß-1a (Avonex). Ein interessanter Nebeneffekt scheint eine zumindest bildmorphologische neuroprotektive Wirkung zu sein. Bestätigt sich dies, so wäre Laquinimod das erste neuroprotektive MS-Therapeutikum und könnte gegebenenfalls als Kombinationstherapie mit einem anderen Präparat eingesetzt werden.

Daclizumab:

Daclizumab ist ein bislang nach Organtransplantationen eingesetzter humanisierter Antikörper gegen einen IL2-Rezeptor (CD25) auf T-Zellen. Dieser führt - wer hätte das gedacht - zu einer Blockade von T-Zellen. Daclizumab wird s.c. alle 14 Tage verabreicht, in den bisherigen Studien lag bei einer Dosis von 150 mg, bzw. 300 mg die Schubratenreduktion bei circa 50% und die Reduktion der Behinderungsprogression bei circa 40%. Relevante Nebenwirkungen sind schwere Hautreaktionen bis zum Stevens-Johnson-Syndrom, Leberwerterhöhungen und in den (relativ kleinen) bisherigen Studien schon ein Todesfall durch einen exazerbierten Psoasabszess mit Mesenterialarterienverschluss.

SCHUBTHERAPIE:

Steroidstoß:

Die Behandlung eines MS-Schubes findet klassisch mit 1000 mg Prednisolon i.v. unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe für drei bis fünf Tage statt. Die Datenlage aus Studien zur Steroidbehandlung bei MS-Schüben ist relativ dünn, die klinische Erfahrung um so größer.

Statistisch signifikant ist eine circa 20 bis 25% schnellere Remission von Schubbeschwerden unter Steroiden (i.v. / oral / Dosis und Präparat egal), alles weitere ist klinische Erfahrung und gegebenenfalls auch Wunschdenken, sowie Herleiten aus pathophysiologischen Erklärungen. Ob es durch Steroide auch zu einem besseren Outcome nach Schubereignis kommt ist umstritten. Pathophysiologisch erscheint dies logisch, evident ist es allerdings nicht.

Tabelle 2.8 Medikationsbeispiel bei einer Steroidstoßtherapie über 3 - 5 Tage

Prednisolon 1000 mg i.v.	1			
Pantoprazol 40 mg p.o.	1			
Mono Embolex 0,3 ml s.c.			1	
Zolpidem 10 mg p.o.			b. Bdf.	

Dies führt dazu, dass leichtere Schübe teilweise sehr zurückhaltend oder gar nicht mit Steroiden behandelt werden, während die Indikation bei schweren Schüben mit funktionell relevanten Defiziten (*„Sehen, Gehen, Pinkeln"*) konsensuell überall gleich gesehen wird.

Man nimmt zwei Wirkmechanismen von Steroiden bei einer MS an. Zum Einen eine dosisabhängige Sofortwirkung, welche ab einer Dosis von 10 mg/kg KG beobachtet werden kann und welche offenbar über Membranrezeptoren von Zellen zu einer Inaktivierung von Immunzellen führt. Ca. vier bis sechs Stunden nach Steroidgabe lässt sich eine Abnahme von Leukozyten und Monozyten im Blut beobachten. Der andere Mechanismus ist nicht dosisabhängig, lässt sich schon bei einer Dosis von 1 mg/kg KG beobachten und wird über intrazelluläre spezifische Steroid-Rezeptoren vermittelt. Hier kommt es über die Veränderung von Transkriptionsvorgängen in den Zellen zu einer Verhinderung von Apoptosevorgängen und zur verminderten Ausschüttung von Zytokinen.

Bei therapieresistenten Schüben kann eine Wiederholung des Steroidstoßes mit erhöhter Dosis (2000 mg) versucht werden, auch hierfür ist die Datenlage extrem dünn. Das übliche Vorgehen ist, nach einem Steroidstoß circa sieben Tage auf ein Ansprechen zu warten, bei Ausbleiben einer klinischen oder elektrophysiologischen Besserung und weiter funktionell relevantem Defizit erfolgt über drei bis fünf Tage ein Steroidstoß mit 2000 mg Prednisolon.

Plasmapherese:

Die Plasmapherese ist das übliche zweite Eskalationstherapeutikum bei einem bislang unter 1000 mg und 2000 mg therapierefraktären Schub. Kommt es weitere sieben Tage nach Gabe von 2000 mg Prednisolon zu keiner Besserung und bestehen weiter funktionell relevante Defizite, kann in ausgewählten Zentren eine Plasmapherese durchgeführt werden.

Auch hierfür ist die Datenlage sehr dünn, es scheint jedoch bei 70 - 80% der Betroffenen zu einer Besserung von Schubbeschwerden bei zuvor therapierefraktärem Schub zu kommen. Allerdings fehlen placebokontollierte Untersuchungen, so dass sich hinter diesen relativ beachtlichen Zahlen auch spontane Besserungen verbergen, insbesondere, da auf Grund des geschilderten Procedere eine Plasmapherese meist erst mehrere Wochen nach Schubbeginn eingesetzt wird.

SONSTIGE MS-THERAPEUTIKA:

Fampridin (Fampyra):

Eine neue - und gleich auch schon wieder umstrittene - Behandlungsmethode von Gangstörungen bei MS wird durch die Gabe von Fampridin versucht.

Fampridin ist ein selektiver Kaliumkanalblocker und soll über relativ komplexe biochemische Wege zu einer vermehrten Acetylcholinfreisetzung im Bereich der motorischen Endplatte führen.

Fampridin wird zwei mal täglich als 10 mg Retardtablette eingenommen und ist in dieser Dosierung zur Behandlung von Gehstörungen bei MS zugelassen. In mehreren kleinen Studien konnte eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit gegenüber Placebo nachgewiesen werden, allerdings scheinen nur circa 35% aller Menschen überhaupt auf Fampridin anzusprechen. Das IQWiG hält das ganze für nicht überzeugend, insbesondere, da in Studien nur sehr leicht betroffene Patienten untersucht werden, die Anwendung aber auf Menschen mit deutlicher Gangverschlechterung abzielt und verweist auf Physiotherapie und Spasmoyltika-Gabe.

Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Als akute disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) bezeichnet man eine monophasisch auftretende akute demyelinisierende ZNS-Erkrankung. Häufig sind Kinder und Jugendliche betroffen. Die ADEM tritt häufig postinfektiös auf (insbesondere nach Infekten der oberen Atemwege), aber auch nach Masern, Mumps und Röteln-Erkrankungen und deutlich seltener nach Impfungen (zum Beispiel gegen Masern, Mumps, Röteln, FSME, Tollwut.)

Die genauen epidemiologischen Daten sind schlussendlich unklar. Bekannt ist eine Inzidenz von 10 bis 20/100.000 nach Masern-Impfungen und von 20 bis 100/100.000 nach Masern-Infektion.

Ganze Romane könnte man über die Frage verfassen, ob es sich bei der ADEM um eine Unterform der MS oder um eine eigenständige Erkrankung handelt. Auf Grund des monophasischen Auftretens und der Infekt-Assoziation geht der Trend jedoch in Richtung eigenständige Erkrankung. Konfusionen entstehen durch vereinzelte Berichte multiphasischer ADEM, wobei hierbei unklar ist, inwiefern es sich hierbei um Rezidive, „richtige“ Neuerkrankungen oder untypisch verlaufende MS-Erkrankungen handelt oder ob dies ein Sammelbegriff für eben diese unterschiedlichen Verläufe ist.

PATHOGENESE:

Auch die Pathogenese der ADEM ist nur eingeschränkt bekannt, unstrittig ist, dass es bei den postinfektiösen und postvakzinalen (cooles Wort) Formen zu einer Aktivierung autoreaktiver T-Zellen, a.e. im Sinne eines molekularen Mimikry kommt. Im Rahmen der Entzündungsreaktion kommt es dann zur Demyelinisierung.

KLINIK:

Während die spontane (selten) und die postinfektiöse ADEM sehr variabel verlaufen und klinisch kaum von einem MS-Schub zu unterscheiden sind, soll es bei der postvakzinalen ADEM nahezu regelhaft zu Fieber, Kopfschmerzen und Vigilanzstörungen kommen. Im Verlauf kommen dann MS-Schub-ähnliche neurologische Ausfälle wie Halbseiten-, Kleinhirnsymptomatik oder eine Optikusneuritis hinzu. Im Gegensatz zur MS und NMO verläuft die ADEM - wie erwähnt - fast immer monophasisch, d.h. es treten keine weiteren Schübe auf.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose einer ADEM wird hauptsächlich über die MRT gestellt, hier zeigen sich eher subkortikale (bei der MS juxtakortikal) T2-hyperintense Läsionen, häufig untypisch groß für eine MS-Läsion. Ob es eine einzeitige KM-Aufnahme geben muss, oder ob sich auch KM-aufnehmende Herde und Herde ohne KM-Aufnahme mit der Diagnose einer ADEM vertragen, ist umstritten.

Der Liquor kann, muss aber nicht auffällig sein. Häufig finden sich MS ähnliche Konstellationen. Im Gegenzug zur MS kann es aber im weiteren Verlauf häufig zu einer Sanierung des Liquors kommen, ganz im Gegensatz zur MS.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Als konsensuelle Expertenmeinung ohne diesbezügliche verfügbare Studien gilt die Gabe von hochdosierten Steroiden, also einem Steroidstoß. Bei sehr fulminanten Verläufen kommen auch Cyclophosphamid (Endoxan), IVIG und die Plasmapherese zum Einsatz.

Die Mortalität wird je nach Quelle mit 5 bis 30% angegeben, was erst einmal sehr hoch erscheint. Werden die ersten Wochen jedoch überlebt, ist die Prognose gut.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose

Literatur:

Aktas O, Ingwersen J, Kieseier B, Küry P, Hohlfeld R, Hartung HP. Orales Fingolimod bei Multipler Sklerose. Nervenarzt 2010;82(2):215–25.

Bock M, Paul F, Dörr J. Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 2013;84(4):483–92.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Dang T, Goebels N, Walther EU, Hohlfeld R. Copolymer-1 (Glatirameracetat) zur Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose. Akt Neurol 2008;25(04):159–64.

Diener H. Frühtherapie der Multiplen Sklerose. Akt Neurol 2015;42(02):102–2.

Doepp F, Paul F, Valdueza J, Schreiber S. Chronisch venöse Insuffizienz als Ursache der Multiplen Sklerose? Akt Neurol 2011;38(07):332–8.

Döring A, Paul F, Dörr J. Vitamin D und Multiple Sklerose. Nervenarzt 2012;84(2):173–89.

Ellrichmann G, Gold R. Multiple Sklerose-Therapie so früh wie möglich? 2015;:1–4.

Gold R, Wiendl H. Aktuelles zur MS-Therapie: Orale Therapeutika. Akt Neurol 2010;37(08):384–7.

Gold R, Hartung HP, Stangel M, Wiendl H, Zipp F, für die Teilnehmer eines Expertenmeetings. Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. Akt Neurol 2012;39(07):342–50.

Gold R, Wiendl H, Hemmer B, für die Leitliniengruppe MS und das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose. DGN-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Akt Neurol 2014;41(06):326–7.

Grauer O, Offenh x000E4 usser M, Schmidt J, Toyka KV, Gold R. Glukokortikosteroid-Therapie bei Optikusneuritis und Multipler Sklerose. Nervenarzt 2001;72(8):577–89.

Haghikia A, Linker R, Gold R. Fumarsäure in der Therapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 2014;85(6):720–6.

Hartung HP, Haas J, Meergans M, Tracik F, Ortler S. Interferon-β1b in der Multiple-Sklerose-Therapie. Nervenarzt 2013;84(6):679–704.

Hellwig K, Trampe N, Lukas C, Gold R. Progressive multifokale Leukenzephalopathie und moderne MS-Therapie - Diagnostik und Therapie. Akt Neurol 2012;39(07):374–82.

Hemmer B. Die BENEFIT-Studie: 5-Jahres-Daten. Nervenarzt 2009;80(S1):58–9.

Husseini L, Leussink VI, Kieseier BC, Hartung HP. 4-Aminopyridine (Fampridine). Nervenarzt 2010;81(2):203–11.

Hoshi M-M, Hemmer B. Therapie nach Einführung der neuen Immuntherapeutika. InFo Neurologie 2014;16(4):42–50.

Kieseier BC, Gold R, Hartung HP. Mitoxantron zur Therapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 2003;74(10):906–10.

Kleinschnitz C, Rieckmann P. Aktuelle Diagnostik, Schubtherapie und Sekundärprophylaxe. Klinikarzt 2004;33(4):99–104.

Klotz L, Gold R, Hemmer B, et al. Diagnostik der Multiplen Sklerose 2010 Revision der McDonald-Kriterien. Nervenarzt 2011;82(10):1302–9.

Klotz L, Wiendl H. Was gibt es Neues bei der Multiplen Sklerose? Akt Neurol 2012;39(03):116–26.

Klotz L, Meuth SG, Kieseier B, Wiendl H. Alemtuzumab bei schubförmig-remittierender multipler Sklerose. Nervenarzt 2013;84(8):984–94.

Krogias C, Schröder A, Wiendl H, Hohlfeld R, Gold R. „Chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz" und Multiple Sklerose. Nervenarzt 2010;81(6):740–6.

Krogias C, Tsivgoulis G, Grond M, et al. Übersicht und Analyse internationaler Fall-Kontroll-Studien zu „Chronischen zerebrospinalen venösen Insuffizienz" (CCSVI) und Multipler Sklerose. Akt Neurol 2013;40(08):445–51.

Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, et al. Azathioprine versus Beta Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multicentre Randomized Non-Inferiority Trial. PLoS ONE 2014;9(11):e113371–13.

Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann P. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 2006;77(12):1506–18.

Paul F, Ruprecht K. Aktuelle Immuntherapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 2015;86(8):1031–44.

Perumal JS, Caon C, Hreha S, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2008;15(7):677–80.

Platten M, Lanz T, Bendszus M, Diem R. Klinisch isoliertes Syndrom. Nervenarzt 2013;84(10):1247–59.

Ruprecht K. Multiple Sklerose und Epstein-Barr-Virus: Eine aktuelle Übersicht. Akt Neurol 2013;40(07):400–7.

Stangel M, Gold R. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of multiple sclerosis. Nervenarzt 2005;76(10):1267–72.

Stangel M, Moharregh-Khiabani D, Linker RA, Gold R. Fumarat in der Behandlung der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 2008;79(2):212–7.

Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. Eur J Neurol 2005;12(12):939–46.

Sellner J, Schirmer L, Hemmer B, Mühlau M. Radiologisch- isoliertes Syndrom. Nervenarzt 2010;81(10):1208–17.

Steinbrecher A. Multiple Sklerose - Therapie so früh wie möglich? Akt Neurol 2015;42:97–101.

Warnke C, Meyer Zu Hörste G, Menge T, et al. Teriflunomid zur Behandlung der Multiplen Sklerose. Nervenarzt 2013;84(6):724–31.

Winkelmann A, Löbermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Immuntherapien und infektiologische Probleme bei Multipler Sklerose. Nervenarzt 2015;86(8):960–70.

Antikörpervermittelte autoimmune ZNS-Erkrankungen

Vorbemerkung:
Während im letzten Abschnitt die autoimmunen, T-Zell-vermittelten, ZNS-Erkrankungen vorgestellt wurden, wird hier auf die autoimmunen ZNS-Erkrankungen durch Antikörper (also überwiegend B-Zell-vermittelten Erkrankungen) eingegangen. Diese Erkrankungen zu denen gerade sehr viel geforscht und veröffentlicht wird, gewinnen immer mehr an Bedeutung. Zudem werden viele bislang als streng paraneoplastisch assoziiert eingeschätzte Erkrankungen jetzt hier eingeordnet, da man bei vielen dieser Erkrankungen bemerkt hat, dass sie doch auch ohne Tumorleiden auftreten können.

Neuromyelitis optica (NMO)

DEFINITION:

Die auch als *Devic-Syndrom* bezeichnete Neuromyelitis optica (NMO) ist eine seltene, in > 90% rezidivierend verlaufende – den Nervus opticus und das Rückenmark betreffende – autoimmunvermittelte demyelinisierende Erkrankung. Die NMO wurde lange als Unterform der MS gewertet. Sie ist aber offenbar eine komplett eigenständige Erkrankung, bzw. nach den ganz neuen Diagnosekriterien, die von *Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSE)* sprechen, ein Krankheitsspektrum mit verschiedenen (sehr akademisch anmutenden) Unterformen.

EPIDEMIOLOGIE:

Die Inzidenz der NMO in Westeuropa beträgt 1 bis 4/100.000, Frauen sind sieben bis neun Mal häufiger als Männer betroffen, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 39 Jahren und damit über dem der Multiplen Sklerose.

PATHOGENESE:

Die NMO scheint pathogenetisch eng mit dem Auftreten von Antikörpern gegen Aquaporin 4 (AQP4-AK) zusammenzuhängen. Mittlerweile schätzt man diese Antikörper nicht als Epiphänomen, sondern direkt als pathogen ein. AQP4-AK sind komplementbindende Antikörper, hierdurch werden wiederum zytotoxische T-Zellen induziert. Bei den meisten diesbezüglich untersuchten AQP4-AK wurde ein Zielepitop gefunden, welches mit einer bestimmten Oberflächenstruktur von Clostridium perfringens übereinstimmt. Somit wird mittlerweile (auch hier) ein molekulares Mimikry als Ursache des autoimmunen Prozesses diskutiert. Histologisch kommt es durch die Induktion des zytotoxischen Immunsystems zu Nekrosen der Markscheiden mit Vakuolenbildung im Rückenmark (black holes).

KLINIK:

Leitsymptome der NMO sind das Auftreten beidseitiger Optikusneuritiden mit hochgradigem Visusverlust und von Myelitiden

mit Querschnitts-Syndromen und häufig auch mit dem Auftreten einer Harninkontinenz. Wie erwähnt, kommt es in mehr als 90% der Fälle zum Auftreten eines schubförmigen Verlaufes, wobei die Schübe sich im Vergleich zur MS meistens deutlich schlechter, mit residuellen Defektzuständen, zurückbilden.

DIAGNOSTIK UND DIFFERENTIALDIAGNOSE:

Die wichtigste Differentialdiagnose ist die MS (und natürlich andere, eher sporadische Myelitiden). Jedoch unterscheiden sich die diagnostischen Befunde häufig deutlich von denen einer MS:

Die MRT zeigt den langstreckigen Myelon-Befall durch myelitische Läsionen bei weitestgehender Aussparung des Gehirns.

Im Liquor findet sich häufig eine Pleozytose mit > 50 Zellen/µl, im Gegensatz zur MS, bei der ein lympho-monozytäres Zellbild vorherrscht, häufig auch mit Nachweis von Granulozyten. Die MRZ-Reaktion ist nur selten positiv (ca. 5% im Gegensatz zu > 90% bei der MS), eine intrathekale Immunglobulinsynthese findet sich nur in ca. 30% (> 90% bei der MS). Laborchemisch finden sich fast regelhaft - wie erwähnt - Antikörper gegen Aquaporin 4. Der Antikörpertiter scheint zudem mit dem Verlauf der Erkrankung zu korrelieren.

Auch für die NMO existieren Diagnosekriterien. Die Diagnose einer NMO kann gestellt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Optikusneuritis und Myelitis
- und zwei der folgenden drei Kriterien:
  - Nachweis von Aquaporin 4-Antikörpern
  - Kraniales MRT, welches nicht typisch für eine Multiple Sklerose ist
  - Spinales MRT, mit langstreckiger (> 3 Segmenten) Myelitis

Tabelle 2.9 Differenzierungsmöglichkeiten zwischen MS und NMO.

	MS	NMO
MRT Kopf	Barkhof-Kriterien positiv	Barkhof-Kriterien < 10% positiv
MRT Myelon	exzentrische und laterale, kurzstreckige myelitische Herde	langstreckige (> 3 Segmente), zentrale, myelitische Läsionen, black holes
Liquor	Pleozytose < 50/µl, lympho-monozytär, OKB > 90%, MRZ-Reaktion > 90%	Pleozytose > 50/µl, granulozytär, OKB < 30%, MRZ-Reaktion < 5%
Labor	normal	AQP4-AK

OKB: oligoklonale Banden, AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper, MRZ-Reaktion Masern-, Röteln- und Varizellen-Antikörperindizes.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Therapie eines akuten NMO-Schubes erfolgt analog zur MS mittels Steroidstoßtherapie und als Eskalation mittels Plasmapherese. Große klinisch-kontrollierte Studien hierzu existieren nicht, dennoch erscheint insbesondere die Plasmapherese auf Grund des antikörpervermittelten Pathomechanismus sehr vielversprechend.

Als immunsuppressive Langzeittherapie haben sich in kleinen (teilweise auch retrospektiven) Studien Hinweise auf ein Ansprechen der Erkrankung unter Azathioprin, Mycophenolat (CellCept), aber auch Mitoxantron und anderen Immunsupressiva bewährt, wobei für keine dieser Therapien ausreichende Evidenz besteht. Zudem konnte der monoklonale Antikörper Rituximab (MabThera) in kleinen klinischen Studien gute Remissionsraten erzielen und wird mittlerweile regelmäßig eingesetzt. Empfohlen durch die NMO-Studiengruppe wird eine initiale Therapie mit Azathioprin und gegebenenfalls eine Eskalation auf Rituximab.

Dennoch ist die Prognose schlechter als die der MS, bei 80 - 90% der Betroffenen treten Schübe auf, die schwerer als bei der MS verlaufen und - wie erwähnt - auch eine schlechtere Remissionstendenz zeigen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit circa 70% angegeben, allerdings sind dies Zahlen die vor dem klinischen Einsatz von Rituximab ermittelt wurden.

Antikörper-assoziierte autoimmune Enzephalopathien

DEFINITION, NOMENKLATUR UND EINTEILUNGSVERSUCHE:

Unter diesem übersichtlichen Oberbegriff werden verschiedene autoimmun-vermittelte Enzephalopathien und Enzephalitiden zusammengefast. Die Systematik dieser Erkrankungen ist noch etwas unscharf, da es sich um eine relativ neue Erkrankungsentität handelt und noch vieles im Fluss ist.

Historischer Ausgangspunkt der Erkrankungsgruppe ist die *limbische Enzephalitis*, eine ursprünglich als paraneoplastisch eingeschätzte Erkrankung, bei der mehr und mehr Fälle und Erkrankungsvarianten auch ohne Neoplasie bekannt werden.

Limbische Enzephalitis

DEFINITION UND EINTEILUNG:

Die limbische Enzephalitis ist der „*Klassiker*", bzw. der Oberbegriff der autoimmun-vermittelten Enzephalopathien. Die limbische Enzephalitis kann in eine limbische Enzephalitis mit "*gut charakterisierten antineuronalen Antikörpern*" (gemeint sind die klassischen antineuronalen Antikörper anti-Hu, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma2, anti-Ma1, anti-Amphiphysin-AK) und eine limbische Enzephalitis mit *Antikörpern gegen Neuropil* (Oberflächenbestandteile von Neuronen) unterschieden werden.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Bei der limbischen Enzephalitis kommt es zu einer autoimmun-vermittelten Entzündung des medialen Temporallappens und des orbitofrontalen Kortex. Bei den *neuen* Enzephalitiden mit Antikörpern gegen Oberflächenbestandteile von Neuronen wird eine direkte Antikörperwirkung mit Komplement-System-Aktivierung als pathophysiologischer Mechanismus angenommen. Die Klinik korreliert hier passend zu dieser Annahme auch mit dem jeweiligen Antikörper-Titer.

Bei den Enzephalitiden mit *gut charakterisierten Antikörpern* ist der Sachverhalt schwieriger. Diese Antikörper richten sich gegen intrazelluläre Bestandteile von Neuronen. Allerdings können Antikörper nicht nach intrazellulär diffundieren, haben so aber gar keinen Ansatz zu wirken. Somit geht man bei den klassischen Enzephalitiden mit gut charakterisierten Antikörpern davon aus, dass diese eigentlich ein Epiphänomen sind und die Enzephalitis hier durch zytotoxische T-Zellen vermittelt wird. Wenn man also streng ist, ist die hier vorgenommene Einordnung bei den antikörpervermittelten Erkrankungen und das *Zusammen-Abhandeln* der neuen und der klassischen Formen der autoimmun-vermittelten Enzephalitiden gar nicht korrekt. Für mich ist es dennoch so einfacher zu merken und zu systematisieren und bei beiden Erkrankungsformen erfolgt die Benennung und Charakterisierung auch über die zu identifizierenden Antikörper.

Die Enzephalitiden mit gut charakterisierten Antikörper treten weiterhin vorwiegend als paraneoplastische Formen auf, die

Enzephalitiden mit Neuropil-Antikörpern werden zunehmend häufiger ohne begleitende Neoplasie diagnostiziert.

Bei Neoplasien geht man davon aus, dass die Immunreaktion auf eine Fehlsynthese intraneuronaler Proteine durch den Tumor beruht, die ja extrazellulär nichts *zu suchen* haben. Warum es bei den neuen Enzephalitiden überhaupt zu einem Immunprozess kommt, ist hingegen unklar. Beobachtet wurde aber, dass auch viele Patienten mit Herpes-Enzephalitiden im Verlauf Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren entwickeln, so dass zunehmend eine Infekt-assoziierte Genese, ähnlich wie beim GBS, diskutiert wird.

KLINIK:

Bei der klassischen limbischen Enzephalitis kommt es Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen im Sinne einer rasch progredienten demenziellen Entwicklung, zu epileptischen Anfällen und psychiatrischen Symptomen.

DIAGNOSTIK UND WICHTIGE DIFFERENTIALDIAGNOSEN:

In der MRT zeigen sich T2-hyperintense Läsionen im MRT mesiotemporal, zum Nachweis braucht man meist eine koronare FLAIR oder T2-Wichtung. Im Liquor kann - muss aber nicht - sich eine Pleozytose zeigen, ebenfalls eine intrathekale Immunglobulinsynthese. Das EEG zeigt teilweise epilepsietypische Potentiale, die neuropsychologische Testung ist entsprechend der Klinik meist auffällig.

Wichtig ist der Versuch spezifische Antikörper aus Serum (und Liquor) nachzuweisen. Ganz klassisch sind das die erwähnten gut charakterisierten antineuronalen Antikörper anti-Hu, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma2, anti-Ma1, anti-Amphiphysin-AK. Sind diese negativ, muss nach einer neuen Enzephalitis gesucht werden.

Zudem sind natürlich infektiöse Enzephalitiden, insbesondere die HSV-Enzephalitis (und andere Herpes-Gruppen-Erkrankungen), die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und die PML wichtige Differentialdiagnosen, zudem Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, insbesondere ein zerebraler systemischer Lupus erythematodes.

Auf Grund der häufigen Assoziation mit malignen Erkrankungen muss immer eine ausführliche Tumorsuche erfolgen, je nach Antikörperbefund erscheinen jeweils verschiedene Primärtumoren wahrscheinlicher und unwahrscheinlicher.

THERAPIE:

Da es sich um autoimmunvermittelte antikörper-assoziierte Erkrankungen handelt, ist ein Therapieversuch mit Steroiden vielversprechend. In der Regel wird man einen Steroidstoß mit 1000 mg Prednisolon über fünf Tage durchführen und anschließend 100 mg Prednisolon p.o. langsam ausschleichend dosieren. Zudem gibt es positive Einzelfallberichte und Fallsammlungen zur IVIG-Gabe und zur Durchführung einer Plasmapherese.

Bei Nachweis einer Neoplasie kann durch die Entfernung des Tumors häufig die Antikörperproduktion unterbunden werden, je nach Tumor muss gegebenenfalls eine adjuvante (oder palliative) Radio- und/oder Chemotherapie erfolgen.

Hier werden jetzt die häufigsten und wichtigsten neuen limbischen Enzephalitiden erläutert. Beschrieben sind aber noch deutlich mehr, aber sehr sehr seltene, Enzephalitiden.

NMDA-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Die Enzephalitis mit Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren ist vermutlich die häufigste neue limbische Enzephalitis. Sie ist 2007 das erste mal beschrieben worden und wird seither immer häufiger diagnostiziert. Junge Frauen und zunehmend häufiger auch Kinder sind von dieser Erkrankung betroffen.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Kurze Rekapitulation: Es gibt im ZNS zwei verschiedene Arten von Glutamat-Rezeptoren: NMDA- und AMPA-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind Ionenkanäle. Gegen diese Rezeptoren werden nun Antikörper gebildet, wobei bei der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis eine überaus häufige Assoziation mit gynäkologischen Tumoren, insbesondere mit Ovarialteratomen besteht.

KLINIK:

Die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis verläuft klassischerweise in mehreren Erkrankungsstadien:

- Zunächst kommt es zu einem unspezifischen Prodromalstadium mit subfebrilen Temperaturen, Krankheitsgefühl, Angst und Stimmungsschwankungen.

- Daran schließt sich die meistens zur Krankenhausaufnahme führende Phase mit psychotischen Symptomen an, so dass die meisten Patienten zunächst in der Psychiatrie vorgestellt werden.

- Danach entwickelt sich eine mehrwöchige Krankheitsphase mit im Vordergrund stehenden Bewegungsstörungen, insbesondere Dystonien und orofazialen Dyskinesien sowie einer hoch- bis höchstgradigen Antriebsstörung an. In dieser Phase treten meistens auch epileptische Anfälle auf, sowie häufig autonome Funktionsstörungen wie Atemfunktionsstörungen oder Bradykardien, die zu einer Intubations- oder Schrittmacherpflichtigkeit führen können.

PROGNOSE:

Bei 75% der Patienten kommt es unter Therapie (Immunsuppression, gegebenenfalls Tumorresektion) zu einer Remission. Die Letalität beträgt aber auf Grund der autonomen Funktionsstörungen immerhin bis zu 25%. Wird die Erkrankung überlebt, behalten 80% der Patienten neuropsychologische Defizite, die meisten davon aber eher subklinisch.

AMPA-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis

Die AMPA-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis ist sozusagen die kleine, weil seltenere, Schwester der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Abgesehen vom anderen Glutamat-Rezeptor als Ziel-Antigen unterscheidet sie sich vor allem durch eine Assoziation mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen.

Limbische Enzephalitis mit VGKC-Antikörpern

Die limbische Enzephalitis mit VGKC-(voltage gated potassium channel) Antikörpern ist einfach durch den anderen Antikörper charakterisiert. Sie war die erste beschriebene neue limbische Enzephalitis, ist allerdings deutlich seltener als die NMDA-Rezeptor-Antikörper-Enzephalitis.

Hashimoto-Enzephalopathie

Die Hashimoto-Enzephalopathie oder auch ***SREAT*** (steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis) hat zunächst einmal nichts viel mit der klassischen limbischen Enzephalitis zu tun. Es besteht keinerlei Tumorassoziation.

Viel ist über die Erkrankung nicht bekannt, nur dass sie überdurchschnittlich häufig mit einer Hashimoto-Thyroiditis, bzw. deren Schilddrüsenautoantikörpern assoziiert ist und überdurchschnittlich gut auf Steroide anspricht. Da die meisten der betroffenen Patienten auch - wie erwähnt - unter einer Autoimmunthyreoditis mit entsprechender Hypothyreose leiden, hat sich die Substitution von Schilddrüsenhormonen bewährt. Dies scheint das Outcome der Erkrankung ganz erheblich zu verbessern.

Mit mehr als 200 beschriebenen Fällen bisher scheint die Hashimoto-Enzephalopathie nach der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis die zweithäufigste neue limbische Enzephalitis zu sein.

Stiff-man-Syndrom

DEFINITION UND EINORDNUNG:

Das Stiff-man-Syndrom (oder politisch korrekt Stiff-person-Syndrom) ist wohl eines der skurrilsten neurologischen Krankheitsbilder überhaupt, sehr selten und wird den Meisten einzig und allein als IMPP-Prüfungsfrage oder als spitzfindige Differentialdiagnose geläufig sein. Das Stiff-man-Syndrom gilt als wahrscheinlich überaus stark unterdiagnostiziert. Zudem ist es ein gutes Beispiel für die sich ändernde Einordnung und Einschätzung der in diesem Abschnitt abgehandelten antikörperassoziierten Erkrankungen.

Das Stiff-man-Syndrom wurde lange als obligat paraneoplastische neuromuskuläre Erkrankung, später dann als mit Neoplasien und Autoimmunerkrankungen assoziierte Erkrankung aufgefasst. Heute ist man zu der Einschätzung gekommen, dass es sich bei dem Stiff-man-Syndrom um eine antikörperassoziierte niedrig-floride autoimmun vermittelte Enzephalitis handelt, die es spontan, aber auch paraneoplastisch assoziiert gibt.

KLINIK:

Der Name Stiff-man-Syndrom beschreibt eigentlich sehr gut die Klinik, des plötzlichen *„Steifwerdens“*, insbesondere der lumbalen paraspinalen Muskulatur mit Hyperlordose der LWS und brettharter Verspannung der Bauchmuskeln, sowie der rumpfnahen Beinmuskulatur. Insgesamt scheint es sich um eine Art Myoklonie oder ruckartig einschießende Spastik zu handeln, triggerbar durch Bewegungen, Schreckreaktionen und Stresssituationen, aber auch schon durch die gedankliche Beschäftigung mit solchen Situationen. Dem plötzlichen Beginn steht ein langsames Abklingen der Beschwerden gegenüber. Zudem besteht bei fast allen Patienten eine komplexe, phobisch anmutende Gangstörung, getriggert durch den Umstand, dass es im Rahmen des *„Steifwerdens“* häufig zu Stürzen kommt. Im Schlaf treten die Symptome nicht auf.

Bei circa 30% der betroffenen Patienten finden sich darüber hinaus diskrete pathologische Untersuchungsbefunde, wie Reflexsteigerungen, Pyramidenbahnzeichen, enthemmte Fremd- und Primitivreflexe, Augenbewegungsstörungen, diskrete Ataxien, eine Dysarthrie o.ä., teilweise auch als passagere Symptome. Diese Art des Stiff-man-Syndroms mit zusätzlichen Symptomen nennt man progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien (PERM),

die deutlich seltenere Variante, bei der das *„Steifwerden"* nur eine Extremität betrifft Stiff-Limb-Syndrom.

PATHOGENESE:

In Autopsien von Patienten mit einem Stiff-man-Syndrom ließen sich entzündliche Infiltrate perivaskulär im Gehirn und Rückenmark finden, was zur Einordnung des Stiff-man-Syndromes als entzündliche Erkrankung geführt hat. Bei fast allen Patienten mit einem Stiff-man-Syndrom kann man im Liquor und im Serum Antikörper gegen inhibitorische Neurone finden, entweder Glutamat-Dekarboxylase-Antikörper (GAD-AK) in circa 70 bis 80% der Fälle oder Antikörper gegen Glycin-Rezeptoren in circa 10% der Fälle. Bei der paraneoplastischen Form des Stiff-man-Syndroms finden sich hingegen häufig Antikörper gegen Amphiphysin. Interessanterweise lässt sich wohl bei Patienten mit einem Stiff-man-Syndrom in fast allen Teilen des Nervensystems (peripher, zentral incl. Retina) elektrophysiologisch eine gesteigerte Erregbarkeit feststellen. Der Antikörper-Titer scheint im Gegensatz zu anderen antikörperassoziierten entzündlichen ZNS-Erkrankungen nicht mit der Krankheitsaktivität und dem -verlauf zu korrelieren.

DIAGNOSTIK UND DIFFERENTIALDIAGNOSE:

Prinzipiell ist - bei eindeutiger Klinik - das Stiff-man-Syndrom eine klinische Diagnose. Unterstützend kann das EMG sein, in welcher sich eine willkürlich nicht unterdrückbare Dauerkontraktion der betroffenen Muskulatur zeigt. Die erwähnten Antikörper gegen GAD, Glycin, bzw. Amphiphysin finden sich auch bei anderen Erkrankungen, so dass streng genommen nur eine intrathekale Synthese hinweisend auf ein Stiff-man-Syndrom ist. Der klinische Untersuchungsbefund verbleibt beim *„normalen"* Stiff-man-Syndrom ohne fassbares fokalneurologisches Defizit, lediglich die pathognomonische phobisch wirkende Gangstörung fällt auf. Bei den Patienten mit PERM finden sich hingegen - wie geschildert - meist sehr diskrete Befundauffälligkeiten. Auf Grund der Assoziation mit Neoplasien ist eine ausführliche Tumorsuche obligat.

Wichtigste Differentialdiagnose auf Grund der meist phobisch anmutenden Gangstörung in Kombination mit der durch psychische Stressfaktoren triggerbaren einschießenden *„Versteifung"* der Muskulatur ist eine psychogene Bewegungsstörung. Denkt man differentialdiagnostisch nicht an ein Stiff-man-Syndrom oder erscheinen die Beschwerden uneindeutig oder werden zumindest nicht eindeutig geschildert, erscheint eine psychogene Gangstörung die plausibelste Erklärung. Dies ist wahrscheinlich auch einer der Gründe für die zu seltene Diagnosestellung eines Stiff-man-Syndroms.

THERAPIE:

Bei paraneoplastischen Formen des Stiff-man-Syndroms besteht ein wesentlicher Teil der Therapie in der Tumorresektion. Ansonsten lässt sich das Stiff-man-Syndrom in der Regel gut symptomatisch mit niedrig dosierten Benzodiazepinen behandeln, gegebenenfalls in Kombination mit IVIG oder Steroiden. Die Steroidbehandlung mit einem Steroidstoß über fünf Tage mit anschließender langsam ausschleichender Prednisolon-Dosierung bis auf eine Erhaltungsdosis von 6 bis 8 mg war in retrospektiven Untersuchungen die wirksamste Form der Basistherapie.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose

Literatur:

Bien CG. Antikörperassoziierte Erkrankungen der grauen Substanz des ZNS. Nervenarzt 2011;82(8):986–93.

Bien CG, Bauer J. Pathophysiology of antibody-associated diseases of the central nervous system. Nervenarzt 2013;84(4):466–70.

Borisow N, Prüss H, Paul F. Therapieoptionen bei immunvermittelten Enzephalomyelitiden. Nervenarzt 2013;84(4):461–5.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Ehrlich S, Fassbender CM, Blaes C, et al. Therapeutische Apherese bei autoimmuner Enzephalitis. Nervenarzt 2013;84(4):498–507.

Friese MA, Magnus T. Autoimmune synaptische Enzephalopathien. Nervenarzt 2011;82(10):1239–49.

Kramme C, Bien CG. Immunvermittelte Epilepsien und Enzephalopathien. Nervenarzt 2013;84(4): 442–9.

Meinck HM. Stiff man syndrome and variants. Nervenarzt 2013;84(4):450–4.

Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS), Trebst C, Berthele A, et al. Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. Nervenarzt 2011;82(6):768–77.

Prüss H, Dalmau J, Arolt V, Wandinger KP. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Nervenarzt 2010;81(4):396–408.

Prüss H. Neuroimmunologie: Neues zur limbischen Enzephalitis. Akt Neurol 2013;40(03):127–36.

Rosenkranz SC, Friese MA. Assoziierte Antikörper sind entscheidende Marker für Pathogenese und Prognose. InFo Neurologie 2015;17(10):38–49.

Stanischewski D, Borchert A, Marziniak M, Arolt V, Kästner F. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Nervenarzt 2012;84(7):856–9.

Stich O, Rauer S. Paraneoplastische neurologische Syndrome und Autoimmunenzephalitiden. Nervenarzt 2014;85(4):485–501.

Stolte B, Möller-Hartmann C, Rosenbaum-Krumme S, Obermann M. Limbische Enzephalitis. Akt Neurol 2015;41(10):613–4.

Weber T, Köhler W. Entmarkungserkrankungen. Nervenarzt 2010;81(4):471–96.

Wildemann B, Jarius S, Paul F. Neuromyelitis optica. Nervenarzt 2013;84(4):436–41.

Kapitel 3

Tumorerkrankungen

Hirntumoren

Paraneoplastische Erkrankungen

Hirntumoren

Allgemeines zu Hirntumoren

EPIDEMIOLOGIE:

Circa 20/100.000 Einwohnern erkranken pro Jahr an einem Hirntumor. Die häufigsten Tumoren sind dabei Astrozytome und Meningeome. Circa 20% der Patienten mit einem Hirntumor erkranken nicht an einem hirneigenen Tumor, sondern an einer – bzw. in dem meisten Fällen mehrerer – Metastasen eines extrakraniell lokalisierten Malignoms.

KLINIK:

Alle Hirntumoren haben in der Regel eine ähnliche Klinik. Die meisten Tumoren verursachen nämlich zunächst gar keine oder nur sehr diskrete Beschwerden und werden somit erst relativ spät diagnostiziert, dies ist das Tückische an dieser Erkrankungsentität.

Bei vielen Patienten mit einem Hirntumor kommt es klinisch - zumindest in der *gefühlten Realität* - nicht zu den in der Literatur berichteten *klassischen* diffusen Kopfschmerzen mit nächtlicher Betonung und Besserung im Laufe des Tages, sondern zu einer chronisch bis subakut progrediente Klinik mit zum Beispiel einer progredienten Hemiparese, einer langsamen Wesensveränderung, progredienten Aphasie - je nach Tumorlokalisation. Häufig manifestieren sich Hirntumoren zudem klinisch mit dem Auftreten von fokalen oder sekundär generalisierten epileptischen Anfällen.

Meistens erst spät im Verlauf (Ausnahme sind Prozesse in der hinteren Schädelgrube, dort auch schon bei initialer Beschwerdemanifestation) kann es zu Hirndruckzeichen mit Übelkeit und Erbrechen und Einklemmungssymptomen kommen.

DIAGNOSTIK:

Diagnostikum der Wahl ist heutzutage zunächst die Bildgebung mittels MRT. Die CT hat den Nachteil, dass infiltrativ wachsende hirneigene Tumoren übersehen werden können, zudem ist die CT bei Metastasen nicht so sensitiv wie die MRT. Die Diagnosebestätigung erfolgt - wie bei nahezu allen Neoplasien - per Histologie nach erfolgter Biopsie.

THERAPIE:

Neben der Tumorresektion je nach Dignität des Hirntumors, der Bestrahlung und der Chemotherapie müssen gegebenenfalls auftretende epileptische Anfälle behandelt werden. Hierbei empfiehlt sich bei zu erwartender Chemotherapie ein interaktionsarmes Antikonvulsivum wie Levetiracetam, Lamotrigin oder Topiramat.

Ein weiterer allen Hirntumoren gemeinsamer Behandlungsansatz ist die Behandlung eines gegebenenfalls symptomatischen perifokalen

Tabelle 3.1 Medikationsbeispiel bei einem Hirntumor mit perifokalem symptomatischen Ödem und symptomatischen epileptischen Anfällen

Levetiracetam 1000 mg	1		1	
Metamizol 500 mg	1	1	1	
Dexamethason 4 mg	1	1	1	
Pantoprazol 40 mg			1	
Mono Embolex 0,3 ml s.c.			1	

Wie im Text erwähnt, ist die einmal tägliche Dexamethason-Gabe aus pharmakologischen Gesichtspunkten eigentlich sinnvoller, die drei mal tägliche Gabe aber verbreiteter.

Tumorödems mit Steroiden. Bei dem Ödem handelt es sich um ein vasogenes Ödem, welches unter anderem auch auf Grund einer vermehrten Ausschüttung von VEGF durch den Tumor (der ja wachsen will). Klassischerweise wird Dexamethason auf Grund seiner mineralocorticoiden Wirkung eingesetzt. Teilweise wird aber auch Prednisolon verwendet, da unter Dexamethason vermehrt Steroidmyopathien auftreten. Die übliche Dexamethason-Dosis liegt zwischen 8 und 16 mg täglich. In sehr akuten Fällen kann Dexamethason aber auch höher dosiert werden und i.v. gegeben werden. Hier werden dann auch mal - zum Beispiel weil eine Einklemmung droht - 40 bis 100 mg Dexamethason i.v. appliziert. Interessanterweise ist es aus pharmakologischen Gesichtspunkten völlig ausreichend Dexamethason einmal täglich zu geben, im klinischen Alltag hat sich aber eine drei mal tägliche Gabe (zum Beispiel 3 x 4 mg) eingebürgert. Die einmal tägliche Gabe ist aber meist nebenwirkungsärmer. Wichtig ist zudem, nur symptomatische Ödeme zu behandeln, da die Steroidwirkung im Verlauf meistens *verblasst* und eine möglichst rasche Dosisreduktion anzustreben, da unter einer Steroidbehandlung über der Cushing-Schwelle zudem ja nicht unerhebliche Nebenwirkungen auftreten.

KLASSIFIKATION VON HIRNTUMOREN:

Hirntumore werden in einer relativ komplexen WHO-Klassifikation eingeordnet und beschrieben. Diese findet sich zum Beispiel hier. Die Gliederung der Tumorentitäten in diesem Kapitel orientiert sich ebenfalls an der WHO-Klassifikation.

Neuroepitheliale Tumoren: Astrozytome & Gliome

ALLGEMEINES ZU ASTROZYTOMEN UND GLIOMEN:

Gliome bzw. Astrozytome – die eigentlichen hirneigenen Tumoren – muss man sich als Systemerkrankung des Gehirns vorstellen. Dies führt dazu, dass selbst nach kompletter Tumorresektion im Verlauf an anderen Stellen des Gehirns häufig Rezidive auftreten.

Alle hirneigenen Tumoren werden nach ihrem Differenzierungsgrad in vier WHO-Grade eingeteilt, insbesondere bei den Astrozytomen und den Gliomen ist diese Einteilung hinsichtlich der weiteren Prognose enorm aussagekräftig (siehe Tabelle).

Therapeutische Prinzipien bei Astrozytomen und Gliomen:

OPERATIVE THERAPIE:

Erstes therapeutisches Grundprinzip bei hirneigenen neuroepithelialen Tumoren ist die operative Resektion. Dabei wird meistens die Biopsie zur Diagnosesicherung mit einer Tumor(teil)resektion kombiniert. In klinisch und MRT-bildmorphologisch primär inoperabel anmutenden

Tabelle 3.2 Inzidenz der Astrozytome und Gliome und Prognose in Abhängigkeit von ihrem WHO-Stadium

Tumor	Inzidenz	2-Jahres-ÜLR	5-Jahres-ÜLR
Astrozytom I°	0,33	97%	92%
Astrozytom II°	0,1	61%	47%
Astrozytom III°	0,4	42%	27%
Astrozytom IV°	3,7	12 %	5 %
Oligodendrogliom II°	0,27	90 %	79 %
Oligodendrogliom III°	0,12	65 %	47 %

Die Inzidenz ist auf 100.000 Einwohner / Jahr angegeben. ÜLR: Überlebensrate.

Fällen kann auch eine stereotaktische Biopsie - teilweise sogar nur in Lokalanästhesie und leichter Sedierung erfolgen.

Zweites therapeutisches Grundprinzip bei Astrozytomen (und auch bei Meningeomen) ist, dass durch eine Operation keine neuen neurologischen Defizite entstehen sollen, gegebenenfalls muss daher in bestimmten Fällen auf eine kurative radikale Operation verzichtet werden und eine palliative Tumorteilresektion vorgenommen werden. Die Verkleinerung der Tumormasse geht in der Regel mit einem besseren Ansprechen auf eine Radiatio und Chemotherapie einher.

Astrozytome und Gliome sind selbst für sehr erfahrene Chirurgen intraoperativ makroskopisch häufig nur äußerst schlecht abgrenzbar. Mit einer intraoperativen sonographischen Tumordarstellung gelingt dies auf Grund der gegenüber dem gesunden Hirngewebe veränderten Tumor-Binnenstruktur weitaus besser, ebenso mit einer Fluoreszenzmarkierung des Tumors. Ein weiteres Problem der operativen Therapie ist, dass Astrozytome und Gliome häufig über den makroskopisch erkennbaren Tumor hinaus infiltrativ in das umgebende Hirngewebe einwachsen und somit eine Radikaloperation im eigentlichen Sinne häufig nicht möglich ist.

STRAHLENTHERAPIE:

Die adjuvante Strahlentherapie kommt nach Operation hirneigener Tumoren häufig zum Einsatz, meistens in Kombination mit einer Chemotherapie. Die lokale Bestrahlung verlängert die Zeit beschwerdearmen Überlebens, sie ist im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung deutlich nebenwirkungsärmer.

CHEMOTHERAPIE:

Für die Chemotherapie, die insbesondere bei maligneren hrineigenen Tumoren eingesetzt wird, stehen in erster Linie zwei Substanzgruppen zur Verfügung: Nitrosoharnstoffe (meist im PCV-Schema) und Temozolomid.

Auf Grund des deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofils bei vergleichbarer Wirksamkeit hat sich Temozolomid bei den meisten hirneigenen Tumoren gegenüber den Nitrosoharnstoffen durchgesetzt. Außerdem wird Temozolomid oral gegeben, was für die betroffenen Patienten meist weitaus weniger belastend ist. Temozolomid kann in verschiedenen Versionen gegeben werden, einmal *klassisch* in monatlichen Zyklen über fünf Tage (150 - 200 mg/m2 KOF) alle vier Wochen (dann meistens in Kombination mit einer Bestrahlung, dies nennt man Stupp-Schema), im zwei-wöchentlichen Wechsel in der selben Dosierung, oder auch durchgehend. Die letzten beiden Varianten werden häufig bei Rezidiven eingesetzt.

GENETISCHE MARKER:

Immer wieder wird in neuroonkologischen Kreisen die Bedeutung verschiedener genetischer Marker diskutiert. Bislang sind drei

verschiedene genetische Konfigurationen entdeckt worden, die mit einer besseren Prognose auf Grund eines besseren Ansprechens auf eine Chemo- und Strahlentherapie einhergehen. Da diese Therapie aber oft eh alternativlos ist, ist die Bestimmung dieser Marker außerhalb von klinischen Studien relativ umstritten. Im Einzelnen handelt es sich um:

- Kodeletion Chromosom 1p / 19q (besseres Ansprechen auf Chemotherapie)

- MGMT-Status (die Methylierung der Promotor-Region des MGMT-Gens, welche dafür sorgt, dass Chemotherapien besser wirken, da das DNA-Reparatur-Gen MGMT *ausgeschaltet* ist und so die Chemotherapiewirkung nicht rückgängig gemacht wird)

- Mutationen der IDH1- und IDH2-Gene, welche eher bei Astrozytomen WHOI° und WHO II° vorkommen und daher gegebenenfalls die Abgrenzung von anderen Astrozytomen erleichtern können. Zudem sprechen Tumoren mit dieser Mutation ebenfalls besser auf die Therapien an.

Pilozytisches Astrozytom (WHO I°)

EPIDEMIOLOGIE:

Astrozytome WHO I° (Synonym *pilozytisches Astrozytom*) treten vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf. Die Inzidenz wird mit bis zu 0,33 / 100.000 Einwohner und Jahr angegeben.

PATHOLOGIE:

Pilozytische Astrozytome sind meistens primär gar nicht maligne, histologisch finden sich keine Zellaberrationen, die Transformationsrate in einen bösartigen Tumor beträgt gerade einmal 1%.

THERAPIE:

Pilozytische Astrozytome werden in der Regel in kurativer Absicht operativ entfernt, eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie ist in der Regel nur bei nicht komplett resezierbaren Tumoren indiziert.

Diffuses Astrozytom (WHO II°)

EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK:

Astrozytome WHO II° werden auch als *diffuse Astrozytome* bezeichnet. Sie sind seltener als Grad I-Astrozytome, es erkranken vor allem junge Erwachsene, der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 25. und dem 45. Lebensjahr. Klinisch manifestieren sich niedriggradige Astrozytome in > 50% mit epileptischen Anfällen. Astrozytome WHO II° wachsen infiltrativ, sind aber zum großen Teil noch gut vom umgebenden Gewebe abgrenzbar.

DIAGNOSTIK:

Die Verdachtsdiagnose wird meistens in der MRT gestellt. In 80% der Fälle zeigen WHO II°-Astrozytome keine KM-Aufnahme, erst im zeitlichen Verlauf wird meistens ein raumfordernder Charakter erkennbar. Bestätigt wird die Diagnose in der Regel durch eine stereotaktische Biopsie.

THERAPIE:

Bei Patienten unter 40 Jahren, die außer epileptischen Anfällen keine weiteren Symptome haben erfolgt eine Verlaufsbeobachtung, bei allen anderen Patienten eine chirurgische Resektion, sofern die Operation ohne zu erwartendes iatrogenes residuelles fokalneurologisches Defizit

durchführbar ist. Bei Patienten wo dies nicht möglich ist, kann gegebenenfalls auch primär eine Radiatio erwogen werden.

Ansonsten sind Chemotherapie und Radiatio Rezidiven im Sinne einer adjuvanten Therapie vorbehalten, auch hier wird nämlich zunächst eine operative Resektion empfohlen.

PROGNOSE:

Die im Vergleich zu WHO I°-Astrozytomen deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate resultiert in erster Linie durch häufig zu beobachtende Malignisierungen der Tumoren im Verlauf. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige MRT-Verlaufskontrolle bei Grad II°-Astrozytomen alle sechs Monate empfohlen. Bei Hinweisen auf eine Malignisierung muss dann entsprechend den Empfehlungen zu Grad III, bzw. Grad IV-Astrozytomen ge- und behandelt werden.

Anaplastisches Astrozytom (WHO III°)

EPIDEMIOLOGIE:

WHO III°-Astrozytome werden auch als *anaplastische Astrozytome* bezeichnet. Sie sind nach den WHO IV°-Astrozytomen die zweithäufigsten Astrozytome, die Inzidenz beträgt 0,4 / 100.000 Einwohner / Jahr, das typische Erkrankungsalter 40 bis 50 Jahre.

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Anaplastische Astrozytome sind deutlich raumfordernd und weisen meistens ein umgebendes perifokales Ödem auf. Die Klinik entsteht meistens durch Ödem und Primärtumor. Anaplastische Astrozytome nehmen normalerweise in der MRT-Untersuchung Kontrastmittel auf.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Standardtherapie der WHO III°-Astrozytome besteht aus chirurgischer Resektion und adjuvanter Radiatio und Chemotherapie. Durch die Kombinationstherapie kann die 2-Jahres-Überlebensrate von circa 31% auf 42% gesteigert werden.

Glioblastoma multiforme (WHO IV°)

EPIDEMIOLOGIE UND LOKALISATION:

Astrozytome WHO IV° werden meistens als *Glioblastom* (ganz offiziell *Glioblastoma multiforme*) bezeichnet. Sie sind mit einer Inzidenz von 3,7 / 100.000 Einwohner / Jahr die häufigsten hirneigenen Tumoren und betreffen mit einem Erkrankungsalter von typischerweise 55 bis 65 Jahren die *ältesten* Patienten im Abschnitt hirneigene Tumoren.

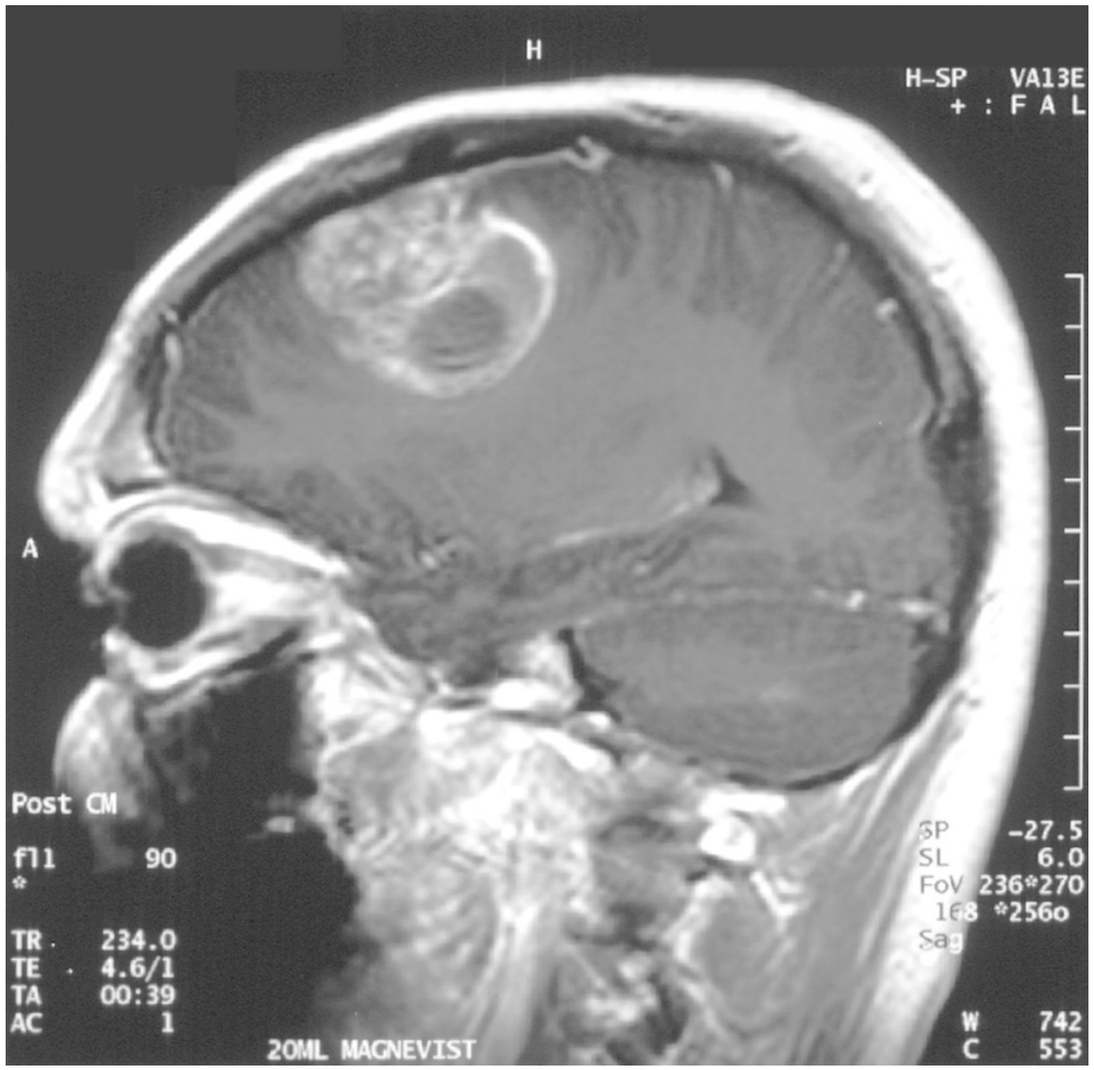
Typische Tumorlokalisationen sind die Großhirnhemisphären, in circa 5% aller Fälle kommt es zu einer Infiltration über den Balken bis in die kontralaterale Hemisphäre. Dieses Tumorwachstum wird häufig als ***Schmetterlingsgliom*** beschrieben.

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Die Krankheitsanamnese erstreckt sich meist nur über Wochen bis wenige Monate. Neben den oben geschilderten allgemeinen Hirntumorsymptomen sind Paresen und Sprachstörungen typisch.

Das typische MRT-Bild zeigt einen girlandenförmigen Tumorsaum mit ausgeprägter Kontrastmittelaufnahme und - auch histologisch wohl sehr eindrückliche große zentrale vaskuläre Nekrosen des Tumors durch das äußerst schnelle Tumorwachstum. Häufig ist der MRT-Befund derart eindeutig, dass vor einer Tumor(teil)resektion auf eine vorherige Biopsie verzichtet werden kann.

Abbildung 3.1 MRT eines Glioblastoma multiforme mit girlandenförmiger KM-Aufnahme und zentraler Nekrose. Sagittale T1-Wichtung mit KM,



THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Standardtherapie bei einem Glioblastom besteht aus der Tumorresektion und anschließender adjuvanter Radiochemotherapie. Gerade bei den Glioblastomen wird immer mehr auf Grund der zunehmend häufigeren Bestimmung des MGMT-Methylierungsstatus die Therapie etwas differenzierter gestaltet: Patienten über 65 Jahren mit einer MGMT-Methylierung erhalten postoperativ die Radiochemotherapie, Patienten über 65 Jahren ohne MGMT-Methylierung erhalten nur eine Radiatio (da man hier davon ausgeht, dass die Chemotherapie eh nur schlecht oder gar nicht wirkt). Patienten unter 65 Jahren erhalten immer die oben geschilderte Kombinations-Standardtherapie.

Die Prognose bei einem Glioblastom ist äußerst schlecht, selbst mit Therapie überleben im Mittel gerade einmal 12% der Patienten zwei Jahre (in einzelnen Veröffentlichungen werden auch bis zu 26% angegeben), circa 5% fünf Jahre.

Oligodendrogliom (WHO II°)

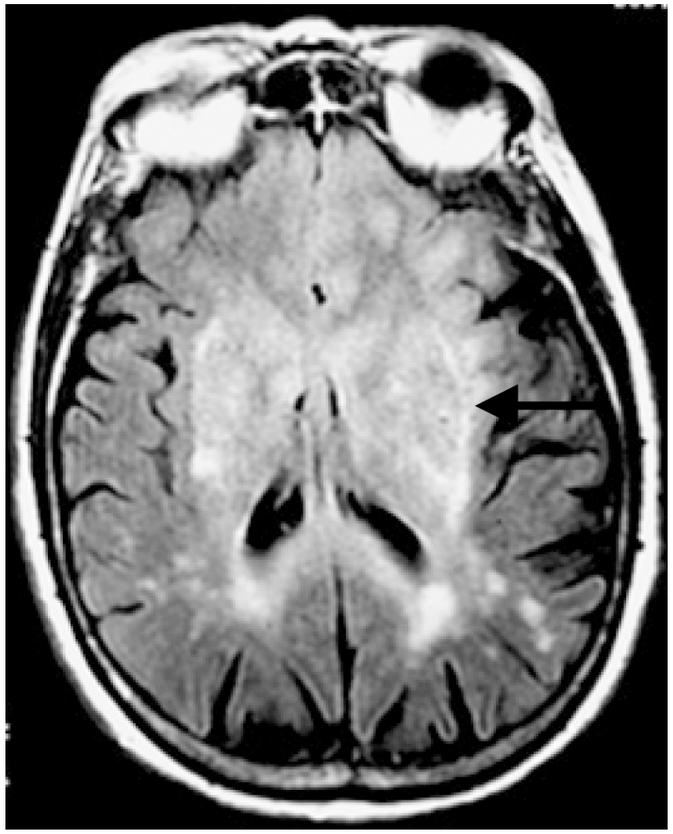
Geht der hirneigenen Tumoren nicht von den Astrozyten, sondern von den Oligodendrozyten aus, bezeichnet man diesen als Oligodendrogliom. Oligodendrogliome werden nur als WHO II° und WHO III°-Tumoren beobachtet, warum dies so ist, bleibt unklar.

Oligodendrogliome lassen sich erst histologisch (und zwar meistens auch nicht im Schnellschnitt) von Astrozytomen WHO II° unterscheiden, so dass das initiale Vorgehen meist entsprechend einem WHO II°-Astrozytom ist. Statistisch sprechen die Tumoren jedoch deutlich besser als Astrozytome (auch bei Rezidiven) auf eine Chemotherapie und Radiatio an, was auch die besseren 5-Jahres-Überlebensraten erklärt.

Anaplastisches Oligodendrogliom (WHO III°)

Für das anaplastische Oligodendrogliom gilt das selbe, wie für das normale Oligodendrogliom. Die Therapie ist zunächst die selbe, wie für anaplastische Astrozytome. Insgesamt zeigt sich jedoch ein besseres Ansprechen auf die Therapie - insbesondere auf die konservativen Teile (Bestrahlung und Chemotherapie) - mit

Abbildung 3.2 Gliomatosis cerebri

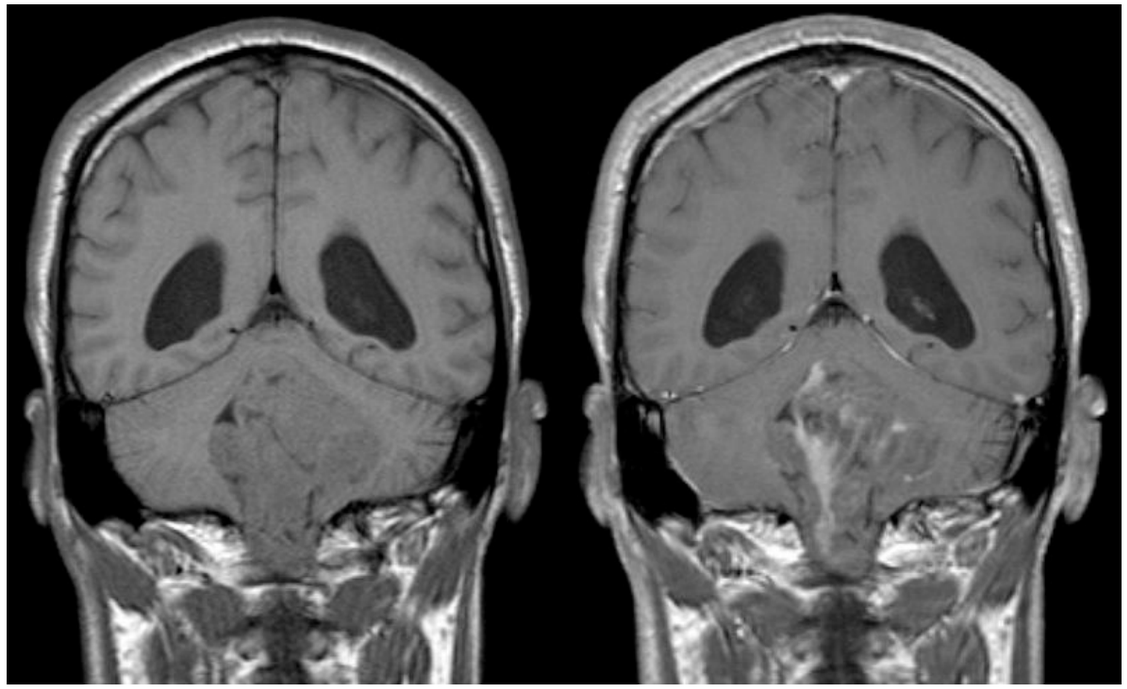


entsprechend besserer Prognose. Auch hier setzt sich die Bestimmung von genetischen Markern zunehmend durch: Zeigt sich eine 1p/19q-Kodeletion würde man immer eine Kombinationstherapie aus Strahlen- und Chemotherapie anstreben (da die Tumoren hierauf besonders gut ansprechen), ansonsten eine Stahlen- oder Chemotherapie.

Gliomatosis cerebri (WHO III)°

Entwickelt sich das Astrozytom, bzw. das Gliom multifokal, spricht man von einer Gliomatose. Die Gliomatosis cerebri ist extrem selten und hat unabhängig vom genauen Tumorgrading und der eingeleiteten Therapie eine äußerst schlechte Prognose.

Abbildung 3.3 MRT mit Ependymom mit typischer Lage am vierten Ventrikel. Koronare T1-Wichtung (links nativ, rechts nach KM-Gabe).



Ependymome (WHO II - III°)

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOLOGIE:

Ependymome machen zwar nur bis zu 6% aller Hirntumoren aus, treten jedoch wie Medulloblastome überwiegend im Kindes- und Jugendalter auf.

Sie entwickeln sich aus periventrikulären Ependymzellen, besonders häufig in Nachbarschaft des vierten Ventrikels. Sie kommen jedoch auch gehäuft intramedullär im Konus medullaris vor.

KLINIK, THERAPIE UND PROGNOSE:

Durch die Lokalisation in Nachbarschaft des vierten Ventrikels sind vor allem Liquorabflussstörungen häufige Symptome. Der Tumor ist eigentlich sogar recht benigne, die ungünstige Lokalisation verhindert jedoch oft eine komplette Tumorresektion.

Mit Nachbestrahlung der gesamten Neuroachse (Kopf und Wirbelsäule) sind 10-Jahres-Überlebensraten von 70% zu erreichen.

Medulloblastom

ALLGEMEINES UND KLINIK:

Medulloblastome sind mit 4% aller Hirntumoren relativ selten, machen jedoch einen Großteil der Hirntumoren im Kinder- und jungen Erwachsenenalter aus.

Medulloblastome sind typischerweise am Dach des IV. Ventrikels und im Kleinhirnwurm lokalisiert. Dementsprechend sind Hirndruck- und Kleinhirnsymtome häufig.

DIAGNOSE:

Die Diagnose erfolgt mittels MRT und CT inclusive Darstellung des Spinalkanals. Ebenfalls muss eine LP erfolgen, um gegebenenfalls eine meningeale Aussaht nachweisen zu können.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Grundsätzlich sollte eine möglichst komplette Resektion erfolgen, anschließend eine Radiatio. Mit Radiatio kann die Prognose von wenigen Monaten auf eine 10-Jahresüberlebensrate von 77% gesteigert werden.

Tumoren der Meningen und der peripheren Nerven

Meningeome

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Meningeome machen insgesamt circa 15% aller Hirntumoren aus. Genaugenommen zählen sie nicht zu den hirneigenen, sondern zu den intrakraniell extrazerebralen (gerne auch *extraaxial* genannt) Tumoren, da sie aus den Deckzellen der Arachnoidea entstehen.

Die meisten Meningeome sind gutartig, da es aber in 1 bis 3% auch maligne Formen gibt (papilläres Meningeom), existiert eine Einteilung in WHO Grade I-III.

Typisches Erkrankungsalter ist zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr. Bei jüngeren Patienten mit Meningeom besteht fast immer eine Neurofibromatose als Grunderkrankung.

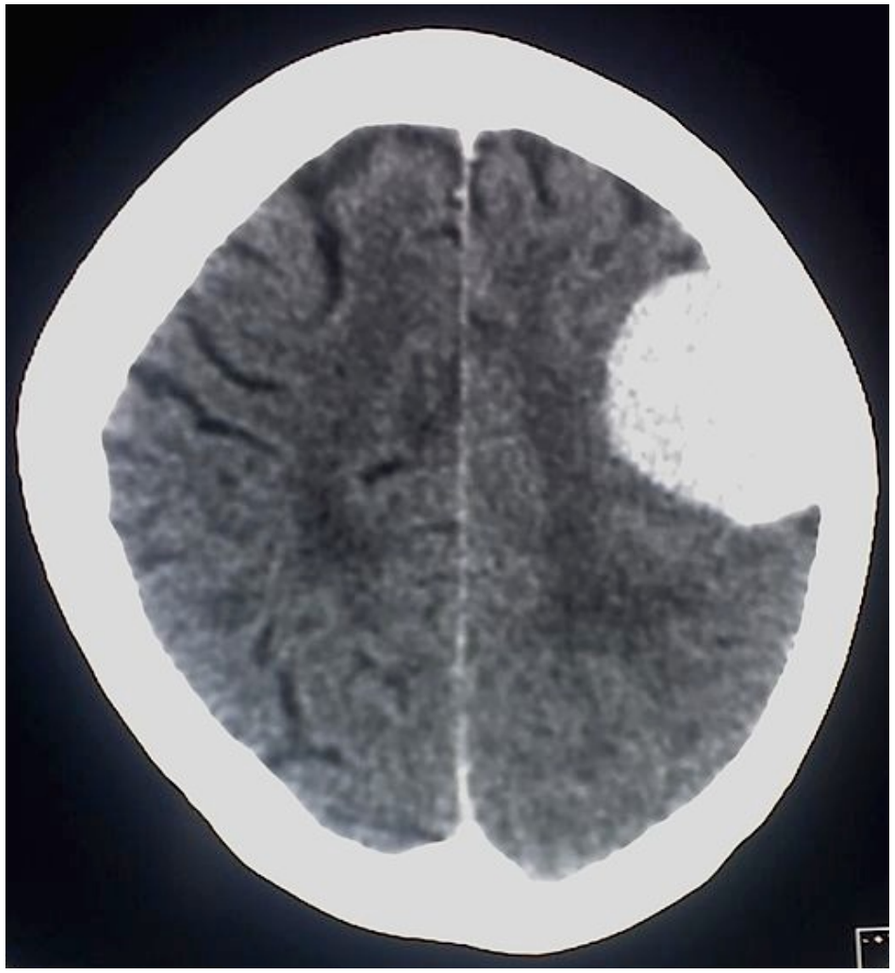
KLINIK:

Meningeome wachsen in der Regel über Jahre verdrängend, jedoch nicht infiltrativ.

Wenn Meningeome überhaupt symptomatisch werden – bei circa 2% aller obduzierten Patienten findet sich ein undiagnostiziertes Meningeom – sind erste Symptome meist Kopfschmerzen durch die Raumforderung und wie bei allen anderen Hirntumoren auch fokal eingeleitete epileptische Anfälle.

In den meisten Fällen ist einzig und allein die Raumforderung durch den Tumor das behandlungsbedürftige Problem, da hierdurch

Abbildung 3.4 Natives CCT mit Meningeom links temporal. Deutlich ist auch das perifokale Ödem um das Meningeom herum zu sehen.



Liquorabflussstörungen und eine Hirndrucksymptomatik entstehen können.

DIAGNOSTIK:

In der CCT und der MRT fallen in der Regel eine hyperdense scharf abgegrenzte Struktur mit starker gleichmäßiger Kontrastmittelaufnahme ohne Nekrosen und in den angrenzenden knöchernen Strukturen eine radiäre, spikulaartige Verdichtung auf. Die meisten Meningeome sitzen breitbasig der Dura auf, häufig besteht ein perifokales Ödem.

THERAPIE:

Grundsätzlich gilt, dass nicht-symptomatische Meningeome nicht angegangen werden. In diesen Fällen erfolgt eine regelmäßige Verlaufskontrolle mit Dokumentation der Tumorgröße. Nur symptomatische Meningeome müssen entfernt werden.

Hierbei ist die Operation die Therapie der erstenWahl, da Meningeome weder gut Chemotherapie-sensibel sind, noch besonders gut auf Bestrahlung reagieren. Die Bestrahlung ist dennoch bei subtotal operierten Patienten ein anerkanntes adjuvantes Verfahren. 80% der Meningeome wachsen exophytisch und sind recht einfach und mit gutem Erfolg operabel, Rezidive sind selten. 10 bis 15% der Tumoren sind jedoch durch ihre ungünstige Lokalisation (zum Beispiel Sinus sagittalis-Ummauerung) nur teilresektabel und erfordern dann in der Regel wiederholte Rezidiv-Operationen.

Gute Erfolge konnten mit einer präoperativen Embolisation erzielt werden: Der intraoperative Blutverlust ist geringer, die beginnende Tumornekrose erleichtert eine Operation.

PROGNOSE:

Die Prognose ist zum einen Abhängig von der Histologie (immer dran denken, dass halt nicht alle Meningeome gutartig sind) und von der Resektabilität.

Total resezierte Meningeome WHO I° rezidivieren innerhalb von zehn Jahren in circa 20%, subtotal operierte Meningeome in bis zu 55%. Mit einer adjuvanten Radiatio kann aber auch in diesen Fällen eine Rezidivrate von *nur* 22% erzielt werden.

Tumoren der Nervenscheiden: Akustikusneurinom

DEFINITION UND PATHOLOGIE:

Neurinome sind gutartige Geschwulste der Schwann-Zellen. Sie sind mit insgesamt 7% der Hirntumoren eher selten, treten dann aber gehäuft am N. vestibulocholearis auf.

Akustikusneurinome manifestieren sich in der Regel zwischen dem 30. und dem 50. Lebensjahr. Neurinome treten normalerweise unilateral auf, ein bilateraler Befund sollte an eine ***Neurofibromatose Typ 1 (Morbus Recklinghausen)*** denken lassen.

KLINIK, DIAGNOSTIK, THERAPIE UND PROGNOSE:

Klinisch imponieren Akustikusneurinome durch eine progrediente Abnahme des Hörvermögens auf einem Ohr, Tinnitus, Schwindel und Gleichgewichtsstörungen und später auch durch andere Hirnnervenausfälle.

Neurinome nehmen in der CT und MRT viel Kontrastmittel auf, dieses aber gleichmäßig und es finden sich keine Nekrosen. Im Liquor zeigt sich in der Regel eine Eiweißerhöhung bei normaler Zellzahl. Auch elektrophysiologisch durch AEP können Akustikusneurinome diagnostiziert werden.

Bei fehlender Symptomatik gilt für Akustikusneurinome das Selbe wie für Meningeome: Es erfolgt eine Verlaufsbeobachtung.

Symptomatische Tumoren werden operativ entfernt und nachbestrahlt. Durch dieses Vorgehen beträgt die Rezidivrate < 6% in zehn Jahren.

Abbildung 3.5 MRT mit Akustikusneurinom rechts. Auffällig ist in der axialen T1-Wichtung die homogene KM-Aufnahme.



ZNS-Lymphome

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOLOGIE:

Die meisten primären ZNS-Lymphome sind Non-Hodgkin-Lymphome und zwar B-Zell-Lymphome. T-Zell-Lymphome sind im ZNS extrem selten. An ZNS-Lymphomen erkranken wie an Meningeomen vor allem ältere Menschen, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 70 Jahren. Personen mit einer angeborenen oder erworbenen Immunsuppression haben ein um 100% höheres Risiko ein ZNS-Lymphom zu entwickeln.

KLINIK:

Die typische Lokalisation der ZNS-Lymphome ist supratentoriell, solitäre und multiple Manifestationen machen je die Hälfte aller ZNS-Lymphome aus. Bei obduzierten Patienten mit einem ZNS-Lymphom findet sich je nach Studie in 75 bis 100% eine meningeale Aussaht.

Die Klinik der ZNS-Lymphome ist relativ uneinheitlich. Häufig sind psychiatrische Befunde und eine Herdneurologie, bei circa 30% kommt es zu Hirnnervenausfällen und einer Visusminderung.

DIAGNOSTIK:

In der CCT finden sich typischerweise scharf abgrenzbare kräftig KM-aufnehmende Läsionen periventrikulär mit geringem perifokalen Ödem. Die meisten ZNS-Lymphome sind nur wenig raumfordernd.

Die MRT kann insbesondere mit der DWI-Sequenz die wichtigste Differentialdiagnose – die zerebrale Toxoplasmose – ausschließen: ZNS-Lymphome sind sehr zellreich.

Eine stereotaktische Biospsie ist zur Diagnosestellung obligat, ebenso eine LP mit Liquorzytologie und idealerweise auch mit einer FACS-Analyse. Falls bisher nicht geschehen sollte nach Gründen für eine Immunsuppression gesucht werden (HIV-Test usw.).

THERAPIE UND PROGNOSE:

ZNS-Lymphome sprechen in der Regel sehr gut auf Steroide an und bilden sich unter Therapie meistens innerhalb weniger Tage makroskopisch zunächst fast komplett zurück.

Daher muss eine Biopsie immer vor einer Steroidgabe erfolgen. Zusätzlich sollte im Rahmen einer klinischen Studie eine Chemotherapie mit hochdosiertem Methotrexat i.v. und eine Radiatio erfolgen. Die zusätzliche intrathekale Methotrexat-Gabe hat keinen zusätzlichen Effekt.

Die Prognose ist insgesamt dennoch eher schlecht: Immunkompetente Patienten haben bei optimaler Therapie eine mediane Überlebenszeit von 17 bis 60 Monaten, immuninkompetente Patienten überleben im Durchschnitt nur vier bis fünf Monate.

Hirnmetastasen

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOLOGIE:

Zwischen 10 und 25% aller Tumorpatienten mit malignem Primarius weisen im Verlauf Hirnmetastasen auf.

Hirnmetastasen sind damit insgesamt der häufigste Tumor im Gehirn. Je nach Art des Primärtumors treten Hirnmetastasen häufiger oder seltener auf, besonders oft sind sie jedoch im Zusammenhang mit Bronchial- und Mammakarzinomen, sowie mit malignen Melanomen.

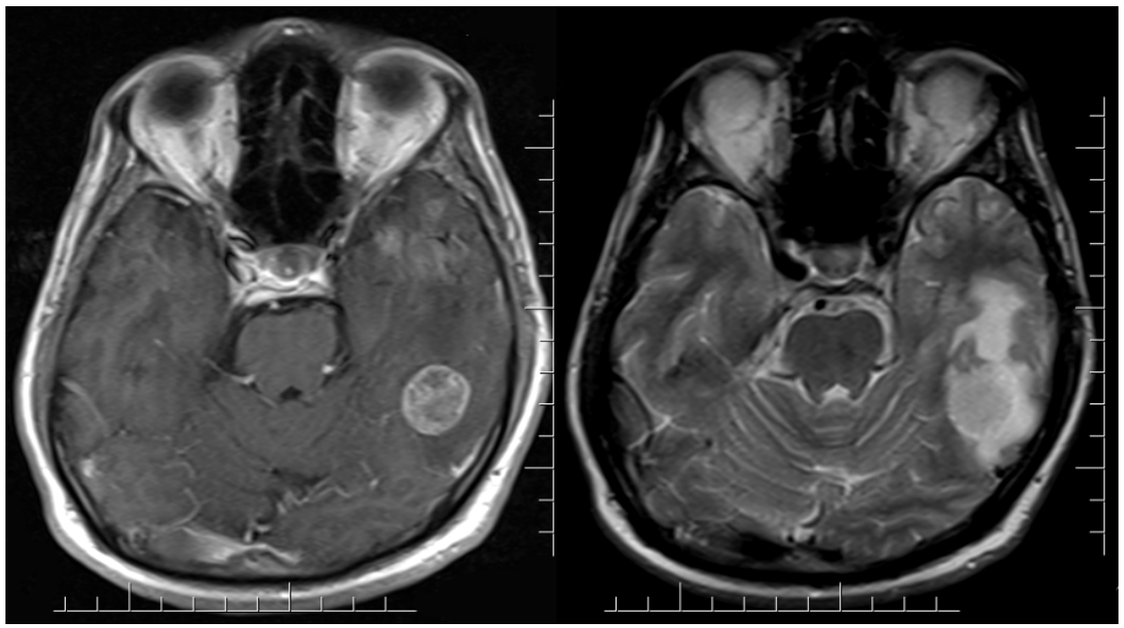
Hirnmetastasen zählen natürlich nicht zu den hirneigenen Tumoren, sondern zu den intrakraniell intrazerebral wachsenden Prozessen.

KLINIK UND THERAPIE:

Wenn Hirnmetastasen neurologische Beschwerden verursachen, sind sie in 75% der Fälle schon multipel lokalisiert. Daher beträgt die Lebenserwartung nach Diagnose von Hirnmetastasen in der Regel auch nur noch zwischen drei und sechs Monaten. Selbst bei vorliegen makroskopisch solitärer Metastasen und radikaler Operation leben nach vier Jahren nur noch knapp 5% der Patienten.

Hirnmetastasen werden niemals aus rein palliativen Gründen operiert, sondern nur wenn eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität

Abbildung 3.6 Hirnmetastasen bei Lungen-CA. Links KM-Aufnahme mit typischem Enhancement, rechts T2-Wichtung mit perifokalem Ödem



durch die Operation zu erwarten ist und weitere adjuvante Therapien zur Verfügung stehen.

Große Ausnahme sind singuläre Hirnmetastasen, die sehr wohl - beim Fehlen anderer außerhalb des Kopfes lokalisierter Tumorabsiedlungen - in zumindest (teil)kurativer Absicht operiert werden.

Beim ***CUP-Syndrom (cancer of unknown primary)*** kann eine Operation darüber hinaus durch die anschließende histologische Begutachtung wichtige Hinweise auf die Lokalisation und Herkunft des Primarius geben und so eine kurative Therapie ermöglichen.

Raumforderungen durch Metastasen (insbesondere begleitende perifokale Ödeme) gehen vor allem schnell und suffizient durch eine Operation zurück und nur weitaus langsamer zum Beispiel durch eine Bestrahlung. Besonders trifft das auf zystische Metastasen zu, die auf Grund ihres nur dünnen zellulären Tumorrandsaumes und dem großen Flüssigkeitsanteil praktisch keine Angriffsfläche für eine suffiziente und nebenwirkungsarme Bestrahlung geben.

Gegebenenfalls kann eine palliative Chemotherapie mit Methotrexat i.v. und in Einzelfällen auch intrathekal erfolgen. Meistens erfolgt jedoch eine systemische palliative Chemotherapie, die auf den Primärtumor ausgerichtet ist.

Meningeosis carcinomatosa

DEFINITION:

Bei der Meningeosis carcinomatosa oder Meningeosis neoplastica handelt es sich um eine diffuse Tumoraussaat entlang der Meningen. Neben der diffusen Tumorstreuung können auch einzelne solitäre Metastasen vorkommen.

EPIDEMIOLOGIE:

Bei circa 10% aller Patienten mit einer Tumorerkrankung kommt es zu einer Meningeosis, besonders häufig bei kleinzelligem Bronchialkarzinomen, Mammakarzinomen, malignen Melanomen und Lymphomen.

Mehr als zwei Drittel der Patienten haben weitere systemische Metastasen, 50% auch solitäre Hirnmetastasen.

KLINIK:

Eine Meningeosis carcinomatosa manifestiert sich meistens durch Schmerzen. Je nach Lokalisation der Tumoraussaat können fast alle denkbaren neurologischen Ausfälle hinzukommen.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose wird v.a. mittels Lumbalpunktion mit Liquorzytologie gestellt, zusätzlich kann eine MRT mit Kontrastmittel hilfreich sein, auf Grund der hohen Koinzidenz mit solitären Hirn-, Myelon und Wirbelsäulenmetastasen sollte immer die gesamte Neuroachse dargestellt werden.

THERAPIE:

Die Therapie ist meist rein palliativ. Neben einer adäquaten Schmerztherapie kann je nach Lokalisation eine Strahlentherapie oder eine intrathekale Chemotherapie mit Methotrexat (MTX) erfolgen.

PROGNOSE:

Die Prognose ist sehr ungünstig. Ohne Therapie beträgt die mittlere Überlebenszeit ein bis zwei Monate, mit Therapie leben nach einem Jahr noch bis zu 25% der Patienten.

Hypophysentumoren

Allgemeines zu Hypophysentumoren

EPIDEMIOLOGIE UND KLASSIFIKATION:

In MRT-Untersuchungen findet sich als Zufallsbefund bei circa 10% der Patienten ein Hypophysentumor, bei Obduktionen sogar in bis zu 27% der Fälle. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer.

Hypophysentumoren sind in der Regel Adenome, ein Großteil bleibt jedoch zeitlebens klinisch inapparent. Man unterteilt Hypophysentumoren in ***hormoninaktive und hormonaktive Tumoren*** (und dann nach der Art der Hormonsekretion), sowie nach der Größe in ***Mikroadenome (< 10 mm)*** und ***Makroadenome (> 10 mm)***. Alle anderen Einteilungen, wie nach histologischen Eigenschaften (eosinophile Tumoren usw.), sind heute obsolet (ich liebe solche Sätze). Mikroadenome ohne hormonelle Sekretion werden als Inzidentalom bezeichnet und haben keine klinische Relevanz.

ANATOMIE:

Die Hypophyse unterteilt sich in Hypophysenvorderlappen (HVL), Hypophysenhinterlappen (HHL) und den Hypophysenstiel (Infundibulum).

Im HVL werden die Hormone ACTH (bei autonomer Sekretion entsteht ein Morbus Cushing), LH/FSH, TSH, STH (Akromegalie, Gigantismus) und Prolaktin (Gynäkomastie, Ovulationsstörungen) produziert, im HHL Oxytocin und ADH (Krankheitsbilder SIADH und Diabetes insipidus).

KLINIK:

Hypophysentumoren entwickeln sich langsam und werden oft erst spät oder nie (s.o.) diagnostiziert. Hormoninaktive Tumoren fallen ausschließlich durch die Raumforderung und ihre Folgen wie zum Beispiel Gesichtsfeldausfälle im Sinne einer bitemporalen Hemianopsie (da der Tumor auf das Chiasma opticum drücken kann) auf. Zudem kann ein hormoninaktiver Tumor die hormonaktiven Bestandteile der Hypophyse bedrängen und so zu Hormonunterproduktionen mit entsprechender Klinik führen.

Hormonaktive Tumoren manifestieren sich meistens früher durch ihre autonome hormonelle Sekretion.

DIAGNOSTIK:

Die MRT ist das Mittel der Wahl, am besten lassen sich Hypophysenadenome in der Regel in koronaren und sagittalen T1-Sequenzen mit KM finden. Bei Makroadenomen muss auf die

Bedrängung von Nachbarstrukturen geachtet werden, bei Mikroadenomen ist die bildgebende Diagnostik schwieriger, es lassen sich oft jedoch Hypodensitäten innerhalb der Hypophyse in nativen T1-Wichtungen diagnostizieren. Die CT dient in erster Linie der OP-Planung mit guter Darstellung der Beziehung des Tumors zu den umgebenden knöchernen Strukturen.

Prolaktinome

EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK:

Prolaktinome sind mit 20 bis 30% aller Hypophysenadenome die häufigsten hormonaktiven Hypophysentumoren und manifestieren sich bei Frauen meist durch eine Ameno- und Galaktorrhoe, bei Männern mit Potenzstörungen und Libidoverlust (so dass die Impotenz zunächst gar nicht als störend empfunden werden kann). Daher werden Prolaktinome bei Frauen oft weitaus früher diagnostiziert als bei Männern.

DIAGNOSE UND THERAPIE:

Als gesichert gilt ein Prolaktinom bei einem Prolaktinspiegel im Serum > 200 ng/ml.

Die Therapie von Prolaktinomen unterscheidet sich deutlich von anderen Hypophysentumoren. Insbesondere Mikroadenome werden ausschließlich medikamentös mit Ergot-Dopaminagonisten wie zum Beispiel Bromocriptin (Pravidel) behandelt. Makroadenome zeigen meistens eine rasche Beschwerde- und Tumorgrößenabnahme, müssen unter Umständen aber auch operativ angegangen werden.

STH-Adenome

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Hypophysenadenome die ein Übermaß an Wachstumshormon (STH oder HGH) produzieren und klinisch bei Kindern durch Gigantismus und bei Erwachsenen durch eine Akromegalie auffallen, werden durch erhöhte STH- und insulin like growth factor 1-Spiegel (IGF 1), bzw. ihre fehlende Suppression im oralen Glukosetoleranztest diagnostiziert.

THERAPIE:

Sie werden im Gegensatz zu den Prolaktinomen in der Regel operativ behandelt. teilweise auch stereotaktisch bestrahlt. Eine medikamentöse Therapie mit Somatostatinen kann insbesondere bei nicht totaler Resektion erfolgen, ist jedoch rein symptomatisch. Der Tumor zeigt hierunter in der Regel keinen Regress.

ACTH-Adenome

EPIDEMIOLOGIE, KLINIK UND DIAGNOSTIK:

ACTH-Adenome machen circa 10% der Hypophysenadenome aus.

Klinisch manifestieren sie sich durch einen Morbus Cushing. Das freie Cortisol im 24-Stunden-Sammelurin ist erhöht, um die Differentialdiagnose eines Nebennierenrindenadenoms auszuschließen bedient man sich des CRH-Stimmulationstests (Hypophysenadenome sprechen an, NNR-Adenome nicht).

THERAPIE:

ACTH-Adenome müssen in der Regel operativ und gegebenenfalls auch mit einer adjuvanten Radiatio behandelt werden.

NELSON-SYNDROM:

Als Nelson-Syndrom bezeichnet man ein aggressiv wachsendes ACTH-Hypophysenadenom nach Nebennierenentfernung beim Morbus Cushing. Klinisch fallen Patienten mit einem Nelson-Syndrom häufig durch ihre starke Hautpigmentierung auf, welches durch die Melanozytenstimulation der gemeinsamen Hormonvorstufe hervorgerufen wird.

TSH-Adenome

Die sehr seltenen TSH-Adenome (ca. 1% der Hypophysenadenome) können sowohl medikamentös, als auch operativ behandelt werden.

Hormoninaktive Adenome

Die hormoninaktiven Hypophysenadenome sind mit bis zu 50% am häufigsten. Medikamentöse Therapien zeigen logischerweise keinen Effekt, daher erfolgt die Therapie operativ.

Alle Hypophysenadenome (sowohl die hormonaktiven, als auch die hormoninaktiven Adenome) können im Regelfall transnasal operiert werden, nur selten wird bei ausgedehntem Befund ein zusätzlicher transtemporaler Zugang verwendet. Im Rezidivfall muss über eine Radiatio nachgedacht werden. Die Strahlentherapie steht aufgrund des ungünstigen Strahlenfeldes (unter Umständen Erblindung als Spätfolge durch die Bestrahlung des Chiasma opticum) jedoch immer an letzter Stelle des Therapieregimes.

Andere Erkrankungen der Hypophyse:

Kraniopharyngeome:

Kraniopharyngeome sind embryonale Tumoren, die von der Rathke-Tasche ausgehen. Es handelt sich um prinzipiell benigne Tumoren, die jedoch auf Grund ihrer Lokalisation relativ rasch zu Hypophysenvorderlappen- oder Hypophysenhinterlappeninsuffizienzen führen.

Die operative Behandlung von Kraniopharyngeome mit einer Komplettresektion ist relativ komplikationsreich, daher etabliert sich immer mehr das Vorgehen mit einer funktionell-erhaltenen OP mit anschließender Nachbestrahlung.

Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1)

Die MEN-1 ist eine autosomal dominante Erkrankung, welche durch den Verlust eines Tumorsuppressorgens auf Chromosom 11 hervorgerufen wird. Sie ist mit einer maximalen Inzidenz von 1:100.000 selten und durch die Ausbildung verschiedener hormonbildener Tumoren charakterisiert.

Neben Hypophysenadenomen entwickeln die Patienten häufig einen Hyperparathyreoidismus, Gastrinome (Zollinger-Ellison-Syndrom), Insulinome und Karzinoide.

Es existiert keine ursächliche Therapie, die Tumoren müssen einzeln behandelt werden, die Prognose ist insgesamt eher schlecht.

Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN-2)

Noch deutlich seltener als die MEN-1 und gar nicht neurologisch, der Vollständigkeit wegen aber: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Nebenschilddrüsenkarzinome oder -adenome und Phäochromozytome werden bei der MEN-2 gehäuft beobachtet. Es gibt verschiedene Unterarten, bei denen auch noch andere Tumoren ausgebildet werden können, die aber noch seltener sind.

Sheehan-Syndrom

Ab und zu geistert der Begriff Sheehan-Syndrom durch die Gegend: Hierunter versteht man eine durch eine Hypoxie oder Ischämie postpartal entstandene Hypophyseninsuffizienz.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Gliome

DGN-Leitlinie: Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL)

DGN-Leitlinie: Metastasen und Meningeosis neoplastica

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Capper D, Reifenberger G. Klassifikation von Gliomen. Nervenarzt 2015;86(6):672–83.

Diener H. Personalisierte Neuroonkologie – Der heilige Gral ist noch weit entfernt. Akt Neurol 2015;42(01):40–0.

Hau P. Gliome: Molekulare Marker für die Therapieentscheidung – Kontra. Akt Neurol 2015;42(01): 37–9.

Hau P, Pukrop T. Lebenszeit verlängern und Symptome von Hirnmetastasen lindern. InFo Neurologie 2015;17(7-8):44–56.

Heckmann JG, Druschky A, Kern PM, Romstöck J, Huk W, Neundörfer B. "Ghost and Mimicry-Tumor" – Primäres ZNS-Lymphom. Nervenarzt 2000;71:305–10.

Korfel A, Schlegel U. Primäre ZNS-Lymphome. Nervenarzt 2015;86(6):710–5.

Maurer G, Steinbach J. Gliome: Molekulare Marker für die Therapieentscheidung – Pro. Akt Neurol 2015;42(01):34–6.

Melinz K, Bonelli RM, Niederwieser G, Kenner L, Reisecker F. Primäres hochmalignes B-Zell-Lymphom des ZNS Fallpräsentation und Literaturübersicht. Nervenarzt 2014;73(8):779–84.

Platten M, Wick W. Behandlung von Hirntumorpatienten. Nervenarzt 2012;83(8):982–7.

Preusser M, Winkler F. Optionen für die Behandlung von Hirnmetastasen. Nervenarzt 2015;86(6): 716–8.

Radbruch A, Hattingen E. Auf dem Weg zu mehr Präzision in der Hirntumortherapie. Nervenarzt 2015;86(6):701–9.

Roth P, Weller M. Chemotherapie von Hirntumoren bei Erwachsenen. Nervenarzt 2015;86(4):495–508.

Schlegel U. Neues in der Neuroonkologie. Akt Neurol 2010;37(08):388–93.

Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien. Dtsch Arztebl Int 2011;108(18):305–12.

Strik H, Prömmel P. Meningeosis neoplastica. Nervenarzt 2010;81(2):229–41–quiz242.

Tabatabai G, Hattingen E, Schlegel J, Stummer W, Schlegel U. Interdisziplinäre

Neuroonkologie. Nervenarzt 2014;85(8):965–75.

Tabatabai G, Hattingen E, Schlegel J, Stummer W, Schlegel U. Interdisziplinäre

Neuroonkologie. Nervenarzt 2014;85(8):976–81.

Uhl M, Hau P. Neues aus der Neuroonkologie. Akt Neurol 2013;40(04):180–4.

Weller M. Neuroonkologie. Nervenarzt 2003;74(12):1139–49.

Weller M. Chemotherapie von Hirntumoren bei Erwachsenen. Nervenarzt 2008;79(2):231–41.

Westphal M, Stummer W. Lokale Therapien bei hirneigenen Tumoren. Nervenarzt 2010;81(8):913–7.

Wick W, Roth P, Wick A, Weller M. Was gibt es Neues in der Neuroonkologie. Akt Neurol 2010;37(09):454–60.

Wick W, Hau P. Personalisierte Gliomtherapie. Nervenarzt 2015;86(6):692–700.

Wick W, Weller M. Anaplastische Gliome. Nervenarzt 2010;81(8):928–35.

Paraneoplastische Erkrankungen

Allgemeines zu paraneoplastischen Erkrankungen

DEFINITION:

Ganz generell bezeichnet man als paraneoplastisches Syndrom Komplikationen und Begleiterkrankungen eines Tumorleidens, die nicht durch den Tumor, durch Tumormetastasen, vaskuläre, infektiöse, metabolische oder therapiebedingte Ursachen verursacht werden. Am häufigsten sind dies internistische Erkrankungen, z.B. das SIADH oder Gerinnungsstörungen. Neurologische paraneoplastische Symptome kommen sowohl zentral-nervös, peripher-neurologisch und in Form von Muskelerkrankungen vor.

Es gibt sehr spezifische neurologische Erkrankungen, die praktisch *nur* im Rahmen von Tumorerkrankungen auftreten. Diese werden als ***klassische paraneoplastische neurologische Syndrome*** bezeichnet (siehe Tabelle). Allerdings verändert sich hier die Auffassung derzeit stark. Viele der ursprünglich als streng paraneoplastisch eingeschätzten Erkrankungen werden mittlerweile eher als autoimmun-vermittelt antikörperassoziierte Erkrankung eingeordnet, da es diese Erkrankung eben auch ohne Neoplasie gibt. Daher wird in diesem Abschnitt nur auf die Syndrome eingegangen, die andernorts nicht sinnvoll einzuordnen sind, ansonsten wird in die entsprechenden Abschnitte verlinkt.

Tabelle 3.3 Klassische paraneoplastische Syndrome.

ZNS	PNS	Muskulatur
Enzephalomyelitis	Subakute sensorische Neuronopathie	Lambert-Eaton-Syndrom
Limbische Enzephalitis	Chronische intestinale Pseudoobstruktion	Dermatomyositis
Subakute Kleinhirndegeneration		
Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom		

DIAGNOSTIK:

Die Differentialdiagnose eines paraneoplastischen Syndroms diskutiert man in der Regel aus zwei Gründen:

- Ein Patient mit einer bekannten Tumorerkrankung entwickelt neurologische Symptome, welche sich nicht durch eine eventuell vorliegende Metastasierung erklären lassen,

- Ein Patient leidet an einer Enzephalitis, einer Polyneuropathie, einer Ataxie o.ä. und im Rahmen der Abklärung ergibt sich die Verdachtsdiagnose eines paraneoplastischen Syndroms.

Beweisend für eine paraneoplastische Erkrankung ist der Nachweis von spezifischen Antikörpern, die eben nur bei paraneoplastischen

Tabelle 3.4 Gut charakterisierte paraneoplastische Antikörper

Antikörper	Paraneoplastische Syndrome	häufigste Tumoren
Anti-Hu (ANNA-1)	Kleinhirndegeneration, Enzephalomyelitis, sensorische Neuropathie, sensomotorische Neuropathie, limbische Enzephalitis, autonome Neuropathie	kleinzelliges Bronchialkarzinom
Anti-Yo (PCA-1)	Paraneoplastische Kleinhirndegeneration	Ovarial-, Mamma-, Uteruskarzinom
Anti-CV2 (CRMP5)	Enzephalomyelitis, Neuropathie, Optikusneuritis, limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Chorea	kleinzelliges Bronchialkarzinom, Thymom
Anti-Ma	Rhombenzephalitis, limbische Enzephalitis, Neuropathie	Mammakarzinom
Anti-Ri (ANNA-2)	Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, Rhombenzephalitis, Kleinhirndegeneration, Myelitiden	Ovarial-, Mamma-, kleinzelliges Bronchialkarzinom
Anti-Amphiphysin	Stiff-Person-Syndrom, limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis, Kleinhirndegeneration	Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom
Anti-Recoverin	Retinopathie	Bronchialkarzinom
Anti-Titin	Myasthenia gravis	Thymom

Erkrankungen vorkommen. Dies sind die sogenannten *gut charakterisierten paraneoplastischen Antikörper*, welche sich gegen intrazelluläre Antigene richten. Anders als bei den antikörpervermittelten autoimmunen Enzephalitiden, bei denen Antikörper gegen Oberflächenstrukturen von Neuronen gefunden werden.

Gibt es keine bekannte Tumorerkrankung und weist man einen spezifischen paraneoplastischen Antikörper nach, kann man hieraus teilweise Rückschlüsse auf den Primärtumor ziehen.

Während die Bildgebung von Gehirn und Rückenmark bei paraneoplastischen Erkrankungen meist unauffällig verbleibt, ist der Liquor in > 90% der Fälle pathologisch verändert. Meistens findet sich eine geringe, lymphozytäre Pleozytose, eine intrathekale Immunglobulinsynthese und eine Schrankenstörung. Elektrophysiologische Untersuchungen richten sich je nach abzuklärendem Syndrom, also ein ergänzendes EMG/ENG bei Polyneuropathien, ein EEG bei Enzephalitiden usw.

Paraneoplastische Erkrankungen des ZNS

Limbische Enzephalitis

Die limbische Enzephalitis wird im Kapitel Antikörper-assoziierte autoimmune Enzephalopathien beschrieben. Die limbische Enzephalitis ist *keine* streng paraneoplastische Erkrankung mehr und wird auch ohne zu Grunde liegende Tumorerkrankung beobachtet.

Paraneoplastische Kleinhirndegeneration

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Die paraneoplastische Kleinhirndegeneration ist eine autoimmunvermittelte zerebelläre Ataxie, welche im Zusammenhang mit fast jedem Malignom auftreten kann. Besonders häufig finden sich jedoch zu Grunde liegende kleinzellige Bronchial-, Mamma- und Ovarialkarzinome, sowie maligne Lymphome.

Die genaue Epidemiologie der paraneoplastischen Kleinhirndegeneration ist unbekannt. Bei ca. 10% aller Autopsien bei Verstorbenen mit einem Malignom kann man eine Degeneration der Kleinhirnrinde diagnostizieren. Anders herum leiden nur 2 bis 5 % mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom an einer Ataxie.

Klinik und Diagnostik:

Leitsymptom ist die namensgebende Ataxie, welche häufig mit einer Dysarthrie und einer Störung der Okulomotorik einhergeht.

Die Diagnose wird zum Einen über den Tumornachweis gestellt, zum Anderen über den Nachweis paraneoplastischer Antikörper. Diese hängen in erster Linie vom zu Grunde liegenden Tumor ab.

Findet sich trotz intensivem Staging kein Tumor, wird ein sechsmonatiges Verlaufs-Staging über drei Jahre empfohlen. Eine Kleinhirndegeneration kann meistens initial MR-morphologisch nicht gesichert werden, findet sich aber häufig im Verlauf.

Therapie und Prognose:

Die einzige Therapieoption ist die Tumorsektion. Hiervon hängt auch das Gesamtüberleben ab. Die Gabe von IVIG, eine Plasmapherese oder eine Steroidgabe wird zwar vereinzelt empfohlen, es gibt allerdings überhaupt keine überzeugenden Hinweise auf eine Wirksamkeit dieser Therapien.

Bei den meisten Erkrankungen bessert sich die Ataxie auch nach Tumorresektion nicht mehr, kann allerdings hierdurch in ihrem Progress stabilisiert werden. Bei einigen Hodgkin-Lymphomen kommt es hingegen nach Tumorbehandlung regelhaft zu einer Remission der Beschwerden. Ohne Tumorresektion kommt es innerhalb weniger Wochen bis Monate zu einer schweren alltagsrelevanten Behinderung.

Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Das Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom tritt als sehr seltenes paraneoplastisches Syndrom bei 2% der Kinder mit einem Medulloblastom auf. Bei Erwachsenen sind Einzelfälle beim Mammakarzinom und beim kleinzelligen Bronchialkarzinom beschrieben.

KLINIK UND THERAPIE:

Klinisch kommt es zu den namensgebenden Myoklonien und zu Opsoklonien, unwillkürlichen kurzen schnellen Augenbewegungen unterschiedlichen Ausmaßes in alle Richtungen, zu – wenn man so will – Myoklonien der Augenmuskeln. Unter Steroiden bilden sich die Beschwerden meistens zurück.

Stiff-Man-Syndrom

Auch das Stiff-Man-Syndrom wird im Abschnitt antikörper-assoziierte ZNS-Erkrankungen vorgestellt.

Paraneoplastische Erkrankungen des peripheren Nervensystems.

Paraneoplastische Polyneuropathien

Die paraneoplastischen Polyneuropathien werden im PNP-Kapitel vorgestellt.

Paraneoplastische Erkrankungen der Muskulatur

Lambert-Eaton-Syndrom

Das Lambert-Eaton-Syndrom findet sich hier.

Dermatomyositis

Die Dermatomyositis wird im Kapitel Myositiden beschrieben.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Paraneoplastische neurologische Syndrome

DGN-Leitlinie: Ataxien des Erwachsenenalters

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Stich O, Rauer S. Paraneoplastische neurologische Syndrome. Nervenarzt 2013;84(4):455–60.

Stich O, Rauer S. Paraneoplastische neurologische Syndrome und Autoimmunenzephalitiden. Nervenarzt 2014;85(4):485–501.

Kapitel 4

Liquorzirkulationsstörungen

Hydrocephalus

Normaldruckhydrocephalus

Idiopathische intrakranielle Hypertension

Liquorunterdrucksyndrom

Liquorzirkulationsstörungen

Hydrozephalus

DEFINITION:

Der Begriff Hydrozephalus sagt lediglich aus, dass die inneren und/ oder die äußeren Liquorräume vergrößert sind. Dies geschieht oft im Rahmen einer Liquorzirkulatiosstörung, kann aber auch andere Ursachen haben. In erster Linie historisch bedingt unterscheidet man folgende deskriptive Formen:

- *Hydrozephalus internus*, die Erweiterung ausschließlich der Ventrikel mit seinen Unterformen
- *Hydrozephalus internus occlusivus*: Verschluss des Abflusses aus dem Ventrikelsystem, zum Beispiel durch eine Äquaduktstenose.
- *Hydrozephalus internus communicans*: Wenn der Liquorabfluss eben nicht makroskopisch erkennbar gestört ist.
- *Hydrozephalus internus malresorptivus*: Wenn die Zisternen und die Pacchioni-Granulationen durch zum Beispiel Blut im Liquorraum verklebt sind.
- *Hydrozephalus externus*, die Erweiterung der äußeren Liquorräume, das heißt zwischen Rinde und Kalotte oder in den basalen Zisternen.
- *Hydrozephalus e vacuo*, den Hydrozephalus der passiv durch eine Hirnatrophie entsteht.

Primärer (kongenitaler) Hydrozephalus

Der kongenitale Hydrozephalus muss von dem später erworbenen sekundären Hydrozephalus unterschieden werden.

Klinisch imponiert bei Menschen mit einem primären Hydrocephalus meist ein sehr große Kopfumfang mit weiten, evtl. vorgewölbten Fontanellen. Diagnostiziert wird der primäre Hydrocephalus bei noch offenen Fontanellen (also im Kleinkindesalter) mittels Sonographie, oder aber per CT- oder MRT-Untersuchung.

Unbehandelt hat der frühkindliche Hydrozephalus eine 50%ige Letalität, mit Shuntanlage liegt sie bei etwa 10%. Mehr als 2/3 der Kinder mit behandeltem Hydrozephalus entwickeln sich völlig normal, wenn der Hirnmantel weniger als 1,5 cm misst, ist die Prognose eher schlecht.

Die gängige Therapie besteht in der Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts oder eines Shunts in die Vena cava oder die Vena jugularis.

Sekundärer (erworbener) Hydrozephalus

Weiterhin kann ein Hydrozephalus durch einen raumfordernden Prozess (zum durch Beispiel Hirntumoren) oder durch die *Verklebung* des Liquorabflusses (zum Beispiel nach einer SAB) entstehen und bedarf dann unter Umständen einer neurochirurgischen Intervention.

Normaldruckhydrocephalus (NPH)

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

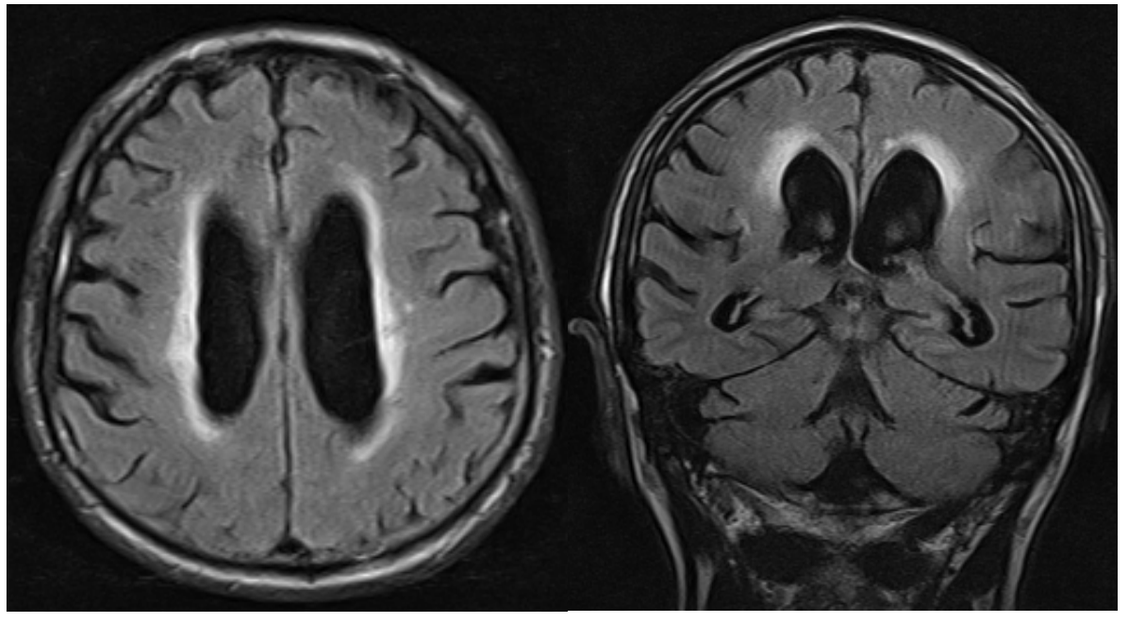
Die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz des NPH variieren stark, die Prävalenz wird mit bis zu 30/100.000 Einwohner, die Inzidenz zwischen 0,2 und 10/100.000 Einwohner angegeben. Allerdings scheint es regional sehr unterschiedliche Erkrankungshäufigkeiten zu geben. Zudem geht man davon aus, dass bis zu 2% der über 65-Jährigen an einem NPH leiden, dementsprechend muss es zu einer deutlichen Häufigkeitszunahme im Alter kommen. Der NPH gilt allgemein als unterdiagnostiziert, was insofern tragisch ist, da es sich beim NPH um eine kurativ behandelbare Ursache für eine Gangstörung und eine demenzielle Entwicklung handelt.

Die genaue Ursache für das Krankheitsgeschehen ist bislang unklar. Es existiert jedoch eine Assoziation mit einer arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus Typ 2. Der NPH entwickelt sich normalerweise langsam progredient über Monate bis Jahre.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Der Begriff Normaldruckhydrocephalus ist zunächst einmal widersprüchlich. Denn einen normalen, meistens jedoch eher hochnormalen bis leicht erhöhten Liquordruck findet man erst im späteren Verlauf der Erkrankung. In der Frühphase des NPH wird ein *echter* Hydrocephalus mit erhöhtem Liquordruck angenommen.

Abbildung 4.1 MRT (FLAIR-Sequenzen) mit NPH-Aspekt und erweiterten, plumpen Ventrikeln links (axiale Schnittführung) und Polkappen rechts (koronare Schnittführungen).



Außerdem geht man davon aus, dass es zunächst zu einer *echten* Erhöhung des Liquordruckes kommt und zwar wellenweise, bzw. phasenförmig. Diese pulsatilen Liquordruckerhöhungen bezeichnet man als B-Wellen. Hierdurch - und durch eine verminderte Perfusion des ventrikelnahen Marklagers - kommt es zu einer Schädigung eben dieser Fasern. Nun ist es so, dass die Pyramidenbahnfasern in der Corona radiata derart angeordnet sind, dass die Fasern für die Bein- und Blasenfunktion besonders ventrikelnah verlaufen. Bei einem Normaldruckhydrocephalus kommt es daher zu einer Druckschädigung vor allem der zu den Beinen ziehenden Nervenfasern.

KLINIK:

Als erstes und typisches Symptom beim NPH tritt daher eine Gangstörung auf (die auch als frontale Gangstörung bezeichnet wird) und die sich durch einen breitbasigen, unsicheren, kleinschrittigen, sehr auf dem Boden haftenden Gang auszeichnet. Im Liegen ist die

Beweglichkeit der Beine meist gut, die Arme sind meisten nicht betroffen und schwingen beim Gehen im Gegensatz zu den Parkinson-Syndromen mit. Die Wendeschrittanzahl ist deutlich erhöht, Patienten mit einem NPH fallen bei der Testung der posturalen Instabilität in der Regel nach hinten.

Zudem gehören zur typischen Symptomtrias eine Harninkontinenz und ein demenzielles Syndrom. Beide Erkrankungsbilder treten aber erst im Verlauf auf (zunächst die Demenz, als letztes die Blasenstörung) und liegen daher nicht bei allen Patienten zum Diagnosezeitpunkt vor.

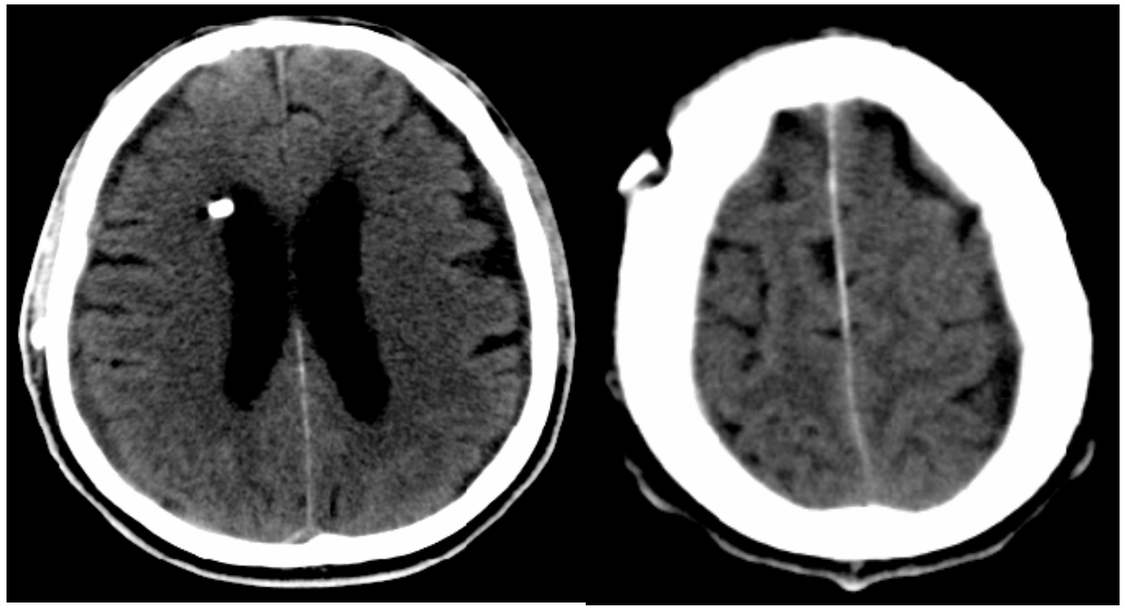
Die Demenz manifestiert sich als subkortikale Demenz mit im Vordergrund stehender Antriebsstörung, einer Aufmerksamkeitsstörung und einer Feinmotorikstörung.

Die Blasenentleerungsstörung wird meistens als Urge-Inkontinenz beschrieben. Sie entsteht auf Grund einer verminderten zentralen Hemmung des Detrusors. Sie spricht am schlechtesten auf die NPH-Therapie an.

DIAGNOSTIK:

In den bildgebenden Verfahren zeigt sich in der Regel eine Erweiterung der inneren Liquorräume mit relativ engen (verstrichenen) äußeren hochfrontalen Liquorräumen und *normal* erweiterten temporalen äußeren Liquorräumen. Zudem kann man als Maß der Erweiterung der inneren Liquorräume den sogenannten ***Corpus-Callosum-Winkel*** bestimmen. Ein Wert < 90° gilt hier als pathognomonisch für einen NPH. Ganz typisch findet sich im Gegensatz zur SAE eine an den Vorder- und Hinterhörnern betonte Marklagerschädigung (die sogenannten Polkappen). Die Liquorabflusswege erscheinen bildmorphologisch nicht gestört,

Abbildung 4.2 NPH nach Shuntanlage. Unverändert fallen die verplumpten Ventrikel und die verschwollen wirkenden Sulci an der Mantelkante auf.



weisen aber einen erhöhten Liquorfluss im Bereich des Aquäduktes und vierten Ventrikels auf, wobei die prognostische Bedeutung dieses ***flow void-Phänomens*** zunehmend in Frage gestellt wird.

Die klinische Diagnostik besteht immer aus einer möglichst standardisierten Gangprüfung und einer kognitiven Testung.

Beim klinischen (Gang- und Demenztest) und bildmorphologischen Verdacht auf einen NPH erfolgt dann zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Verdachtsdiagnose eine Entlastungs-LP mit Entnahme von 40 bis 50 ml Liquor. Im Gegensatz zu gesunden Patienten entwickeln Patienten mit einem NPH nur sehr selten postpunktionelle Kopfschmerzen. Um auch nach der Punktion noch einen weiteren Liquorabfluss zu generieren und die Punktionsdauer nicht zu sehr in die Länge zu ziehen, erfolgt die LP meistens mit einer relativ großlumigen Nadel.

Ob die Messung des Liquordruckes obligater Bestandteil der Diagnostik ist, wird teilweise recht unterschiedlich gehandhabt. In erster Linie dient die Druckmessung dem Ausschluss eines erhöhten intrakraniellen Druckes. Der Normbereich des Liquoreröffnungsdruckes wird mit 5 bis 25 cmH2O angegeben. In Einzelfällen kann in auch eine dauerhafte lumbale Liquorableitung und eine kontinuierliche Liquordruckmessung zur Detektion der B-Wellen erfolgen.

Kommt es in den Tagen nach LP zu keiner klinischen Besserung (meistens bessert sich wie erwähnt zunächst das Gangbild) und besteht unverändert der Verdacht auf einen NPH sollte die Entlastungs-LP wiederholt werden.

Erfolg oder Misserfolg müssen anhand von vor der ersten Punktion festgelegten - wie erwähnt möglichst standardisierten - Zielparametern (Gangbild, Demenztestergebnis) vor und nach Punktion dokumentiert werden. Bewährt hat sich ein festes Untersuchungsschema mit festgelegten Untersuchungszeitpunkten (z.B. vor der Punktion, ca. 4h nach Punktion, 24 h nach Punktion).

Die wichtigste Differentialdiagnose ist die SAE.

THERAPIE:

Kann eine Besserung nach LP dokumentiert werden und ist diese reproduzierbar (oder klinisch schon initial eindeutig) sollte die neurochirurgische Vorstellung zur Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts erfolgen.

Dabei ist zu beachten, dass entscheidend für das Ansprechen auf eine Shuntanlage in erster Linie das Ansprechen auf die Entlastungs-LP ist, weniger die Ausprägung der Symptom-Trias. Insbesondere schon länger bestehende Vollbilder des NPH sprechen in der Regel nicht, oder nur sehr verzögert und partiell auf eine Entlastungs-LP oder eine Shuntanlage an, da bei diesen Patienten die periventrikulären Marklagerfasern häufig schon irreparabel geschädigt sind.

Idiopathische intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri)

NOMENKLATUR:

Dieses Krankheitsbild ist den meisten unter seinem eher historischen Namen *Pseudotumor cerebri* bekannt, dieser Begriff beschreibt allerdings nur sehr ungenau, worum es sich bei diesem Krankheitsbild eigentlich handelt. Der synonym zu benutzende Begriff *idiopathische intrakranielle Hypertension* beschreibt das Krankheitsbild deutlich besser, hat sich aber nie so ganz durchgesetzt.

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Die genaue Inzidenz und die Pathogenese der Erkrankung sind unklar, man schätzt eine Auftretenshäufigkeit von 1:100.000/Jahr, bei übergewichtigen Frauen im gebärfähigen Alter jedoch von bis zu 19:100.000/Jahr. Insbesondere wenn eine schnelle Gewichtszunahme erfolgte, tritt eine idiopathische intrakranielle Hypertension überdurchschnittlich oft auf. Somit findet sich insbesondere bei Schwangeren eine Häufung der Erkrankung.

Was man zur Pathogenese weiß ist folgendes: Offenbar handelt es sich um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung die zu einem gestörten Liquorabfluss führt. Ein erhöhter systemischer Venendruck scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Dies würde auch am ehesten die Assoziation mit einer Adipositas erklären können, da es bei

Adipositas zu einer Zunahme des intraabdominellen und schlussendlich auch des zentralvenösen Druckes kommt.

KLINIK:

Klinisch imponieren diffuse Kopfschmerzen, Sehstörungen mit Gesichtsfeldausfällen durch eine Verbreiterung des blinden Fleckes, Schwindel, Tinnitus und Nystagmus, sowie Übelkeit und Erbrechen. Die Symptome sind typischerweise fluktuierend und nehmen im Verlauf der Erkrankung zu.

Typisch ist zudem die Angabe von einer Beschwerdezunahme im Liegen mit entsprechender morgendlicher Betonung (lange Liegezeit zuvor mit konsekutiver Liquordruckerhöhung) und einer Besserung im Stehen.

DIAGNOSTIK:

Neben den erwähnten und typischen Gesichtsfeldausfällen mit einer Verbreiterung des blinden Fleckes sowie Stauungszeichen in der Augenspiegelung ist die klinisch-neurologische Untersuchung in der Regel unauffällig.

Mittels Bildgebung sollte die wichtigste Differentialdiagnose, die Sinusvenenthrombose ausgeschlossen werden. CT und MRT sind typischerweise unauffällig und zeigen relativ enge Ventrikelräume. Zwei MRT-Auffälligkeiten werden beschrieben: Ein ***empty-sella-Sign*** (durch den erhöhten Liquordruck wird die Hypophyse komprimiert) und erweiterte und verdickte Optikusnervenscheiden als Ausdruck der Hirndruckerhöhung. In der Lumbalpunktion ist der Liquordruck in der Regel deutlich erhöht (> 25 cmH2O).

Wichtigste Differentialdiagnose ist auf Grund der sehr ähnlichen Klinik die Sinus- und Hirnvenenthrombose.

Abbildung 4.3 Empty Sella in der sagittalen T2-Wichtung



THERAPIE:

Als beste therapeutische Maßnahme hat sich für eine dauerhafte Besserung der Beschwerden eine Gewichtsabnahme erwiesen. Medikamentös kann zudem Acetazolamid (Diamox) zur Reduktion der Liquorproduktion gegeben werden (hilft interessanterweise auch bei der Gewichtsreduktion), bei akuter Hirndrucksymptomatik auch Dexamethason.

Interventionell können wiederholte therapeutischen Lumbalpunktionen mit einer Entnahme von 20 bis 50 ml Liquor

erfolgen. Gelingt mit diesen Mitteln keine dauerhafte Liquordrucksenkung sollte operativ ein ventrikuloperitonealer Shunt angelegt werden.

Liquorunterdrucksyndrom

ÄTIOLOGIE:

Das Liquorunterdrucksyndrom kommt auf zwei Arten zu Stande:

- Als relativ seltenes ***idiopathisches Liquorunterdrucksyndrom***, welches vermutlich durch eine reduzierte Liquorproduktion oder durch Durarisse entsteht (Inzidenz ca. 5/100.000, Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer),
- und sehr viel häufiger als ***postpunktioneller Kopfschmerz*** nach Lumbalpunktion.

Klinik:

Die typische Klinik besteht in Kopfschmerzen, die sich im Liegen bessern, im Sitzen oder Stehen jedoch verschlechtern. Oft besteht zudem ein leichter Meningismus und seltener auch Hirnnervenausfälle oder Schwindel und Tinnitus.

Insgesamt - und dies ist natürlich auch pathophysiologisch sinnvoll erklärbar - erscheint die Beschwerdesymptomatik umgekehrt zu der des Pseudotumor cerebri.

DIAGNOSTIK:

In Einzelfällen können aufwendige bildgebende Verfahren bis hin zur nuklearmedizinischen Identifikation des Liquorlecks erfolgen. In der MRT reichern die Meningen Kontrastmittel an, in chronischen Fällen kann es zu Hygromen und Zeichen einer foraminalen Herniation kommen. Eigentlich sollten aufwendige apparative Untersuchungen gar nicht notwendig sein und die Klinik eigentlich zielführend. Interessanterweise wird jedoch das spontane Liquorunterdrucksyndrom meistens erst sehr spät, nach einer für die Patienten meist unerträglich langen Diagnostik-Odyssee diagnostiziert.

THERAPIE:

Therapeutisch sind v.a. Bettruhe und NSAID-Gabe indiziert, da Liquor rasch nachproduziert wird und die Erkrankung damit oft selbstlimitierend ist.

Zusätzlich können Koffein (3×200 mg/Tag bis 4×300 mg/Tag), Theophyllin (3×350 mg/Tag) oder Mineralocorticoide zur Steigerung der Liquorsynthese gegeben werden.

Ist dies alles frustran kann – nach Nachweis eines Liquorlecks zum Beispiel mittels Szintigraphie – ein lumbaler blood patch erfolgen. Dafür werden 10 bis 20 ml Eigenblut lumbal epidural injiziert. Dadurch kommt es meist zu einer Verklebung des Liquorlecks, auch wenn sich dieses auf einer anderen Höhe befinden sollte. Diese Beobachtung wird durch eine epidurale Verteilung der Blutinjektion erklärt. Interessanterweise funktioniert ein lumbaler blood patch somit auch bei nuklearmedizinisch gesicherten zervikalen Liquorlecks.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Normaldruckhydrozephalus

DGN-Leitlinie: Idiopathische intrakranielle Hypertension

Literatur:

Al-Zain FT, Rademacher G, Lemcke J, Mutze S, Meier U. Idiopathischer Normaldruckhydrozephalus. Nervenarzt 2007;78(2):181–7.

Blahak C, Bäzner H. Gangstörungen und Stürze bei älteren Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie – Klinische Präsentation, Klassifikation, Diagnostik und Therapie. Akt Neurol 2014;41(02):107–15.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Jahn K, Heinze C, Selge C, Heßelbarth K, Schniepp R. Gangstörungen beim geriatrischen Patienten. Nervenarzt 2015;86(4):431–9.

Klinge PM, Paulus W. Die Diagnose und Behandlung des Normaldruckhydrozephalus. Akt Neurol 2004;31(9):439–48.

May A, Jürgens TP. Diagnose und Therapie chronischer Kopfschmerzen. Nervenarzt 2010;81(8): 1007–18.

Oberhauser F, Rosenkranz M. Klinik und Diagnostik des Normaldruckhydrozephalus. InFo Neurologie 2014;16(11):48–58.

Stolze H, Vieregge P, Deuschl G. Gangstörungen in der Neurologie. Nervenarzt 2008;79(4):485–99.

Strupp M, Katsarava Z. Postpunktionelles und spontanes Liquorunterdrucksyndrom. Nervenarzt 2009;80(12):1509–19.

Urbach H. Liquorunterdruck. Nervenarzt 2014;85(8):1021–32.

Kapitel 5

Degenerative neurologische Erkrankungen

Demenzen

Prion-Erkrankungen

Degenerative Ataxien

Degenerative Motoneuronerkrankungen

Demenzen

Allgemeines

EPIDEMIOLOGIE:

Demenzen sind Erkrankungen des höheren Lebensalters, etwa 1% der 60 bis 64-Jährigen, 5 bis 8% aller 65-Jährigen, aber 25 bis 50% aller 85-Jährigen sind von einer Demenz betroffen. Die Prävalenz verdoppelt sich ab dem 60. Lebensjahr circa alle fünf Jahre. Die Inzidenz von Demenzen in Westeuropa beträgt etwa 880/100.000 Einwohner, in Deutschland wird die Zahl der Demenzerkrankten auf ca. 1.000.000 geschätzt. Personen mit hohem Bildungsstand sind seltener von Demenzen betroffen, als Personen mit niedrigem Bildungsstand.

DEFINITION:

Die Definition einer Demenz mutet zunächst einmal sehr formalistisch an, ist aber eigentlich total logisch und einfach zu verstehen:

Eine Demenz ist immer ein erworbenes Defizit, wobei multiple kognitive Einbußen vorliegen müssen. Eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses und die Abnahme mindestens einer weiteren kognitiven Fähigkeit, wie der Exekutivfunktionen, einer. Aphasie, Apraxie, einer Störung der Affektkontrolle, des Antrieb usw. Und es darf natürlich keine vorübergehende Gedächtnisstörung sein.

DIFFERENTIALDIAGNOSEN:

Abzugrenzen ist die Demenz vom ***Delir*** - ein Begriff, welcher mittlerweile ziemlich konsequent anstelle der alten Bezeichnung *hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS)* benutzt wird. Ein Delir beginnt immer akut bis subakut, es liegt eine behandelbare Ursache zugrunde. Zudem geht ein Delir definitionsgemäß immer mit einer Aufmerksamkeitsstörung einher.

Weiterhin ist die ***Pseudodemenz bei Depressionen*** von einer echten Demenz zu unterscheiden. Natürlich können Patienten mit einer Demenz eine Depression entwickeln, und tun das auch recht häufig. Da die Differentialdiagnostik sich im Einzelfall extrem schwierig gestalten kann, wird man im Zweifelsfall die Depression medikamentös behandeln und im Verlauf schauen, welche Symptome übrig bleiben.

Beim ***amnestischen Syndrom*** ist nur das Gedächtnis betroffen, es fehlt das *zweite Defizit*. Das häufigste amnestische Syndrom ist die *transiente globale Amnesie (TGA)*, welches immer passager verläuft.

NEUROPSYCHOLOGISCHE BEGRIFFLICHKEITEN:

An dieser Stelle folgt ein kleiner Exkurs in eine wichtige neuropsychologische Syndrome:

Apathie:

Bei einer Apathie handelt es sich um einen Zustand, in dem der Betroffene zwar handeln will, dies aber in der Regel wegen einer Antriebsminderung nicht kann (zum Beispiel depressive Störungen). Davon abzugrenzen, ist die bei verschiedenen Demenzformen vorkommende Abulie.

Abulie:

Bei der Abulie will der Patient auch gar nicht handeln, und sitzt zum Beispiel ohne dass es ihn stört, 20 Stunden vor dem gleichen Fernsehsender.

Apraxie:

Als Apraxie wird ein Zustand bezeichnet, in dem die Ausführung komplexer motorischer Handlungen gestört ist, ohne dass Paresen, sensible Störungen oder Verständnisstörungen hierfür verantwortlich sind.

KLASSIFIKATION VON DEMENZEN:

Klassischerweise werden Demenzen in drei Demenzformen unterteilt.

Kortikale Demenzen:

Leitsymptome sind v.a. Werkzeugstörungen wie Wortfindungsstörungen, Aphasie, räumliche Orientierungsstörungen, Apraxie, Gedächtnisstörungen.

Subkortikale Demenzen:

Leitsymptome sind eine allgemeine Verlangsamung, Konzentrationsstörungen, Antriebsmangel und ein diffuses kognitives Defizit.

Frontale Demenzen:

Im Vordergrund stehen Wesensveränderungen, Distanzminderungen, Logorrhoe, Affektinkontinenz usw.

DIAGNOSTIK:

Da alle Demenzen zu Lebzeiten nur indirekt oder als Ausschlussdiagnose diagnostiziert werden können, gehört zu einer Demenz-Diagnostik neben den neuropsychologischen Testungen auch eine umfangreiche neurologische Untersuchung. Besonders wichtig ist die Fremdanamnese und der Ausschluss kausal behandelbarer Demenzformen.

Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)

EPIDEMIOLOGIE:

Die Demenz vom Alzheimer-Typ macht insgesamt circa 50% aller Demenzfälle aus und ist damit die häufigste Demenzform. Die Inzidenz der Erkrankung steigt - wie alle Demenzformen - mit steigendem Lebensalter stark an. Frauen sind insgesamt etwas häufiger von Alzheimer-Demenzen betroffen als Männer.

Circa 5 bis 10% der Alzheimer-Fälle sind hereditär – mit familiärer Häufung – bedingt. Dort finden sich bestimmte, mittlerweile bekannte, Genveränderungen. Die meisten Alzheimer-Fälle gehören jedoch zur sporadisch auftretenden Form.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Zwei große Themenfelder der Neurologie werden derzeit besonders intensiv mittels Grundlagenforschung beackert: Die MS und die Alzheimer-Demenz. Dies ist sicherlich in der jeweils unklaren

Pathogenese und der bisher fehlenden kausalen Behandlungsmöglichkeit begründet.

Alzheimer-Pathologie in kurz:

Kurz und knapp gesagt muss man in etwas das über die Pathogenese der Alzheimer-Demenz wissen:

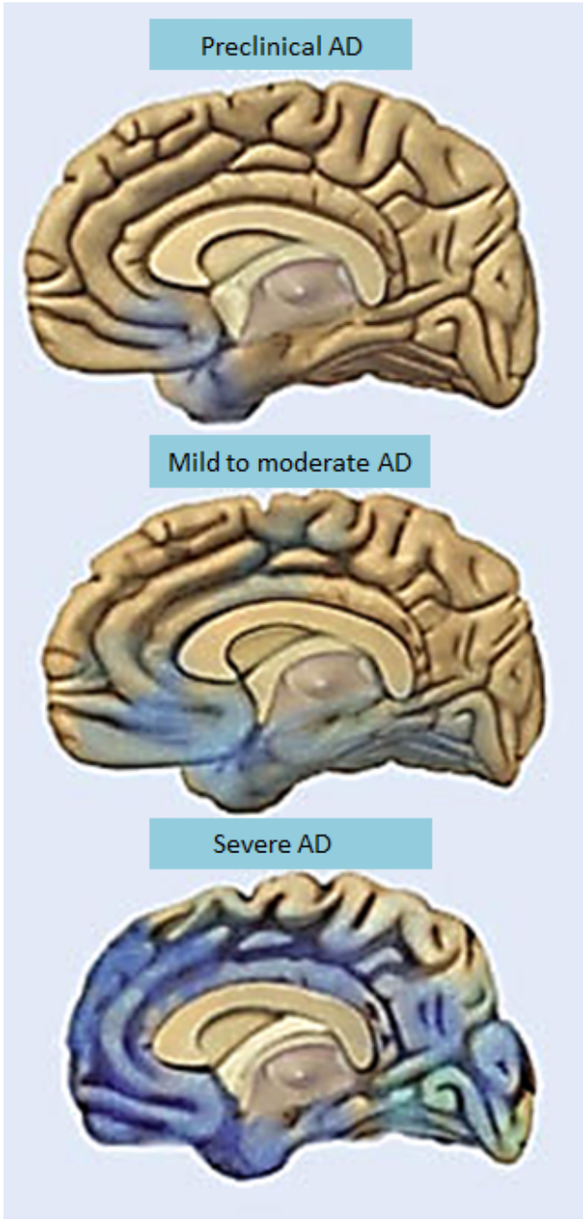
Die Alzheimer-Demenz ist eine parieto-temporale Demenz mit Atrophie des Hippocampus und des Parietallappens. Der Nucleus basalis Meynert ist regelmäßig ebenfalls degeneriert, einhergehend mit einem verminderten zerebralen Acetylcholingehalt. Histologisch finden sich ***extrazellulär senile Plaques*** (bestehend aus ß-Amyloid), ***intrazellulär Alzheimer-Fibrillen*** (bestehend aus abnormem Tau-Protein) und Zellnekrosen von Neuronen. Die Alzheimer-Demenz weist eine auffallende Koinzidenz mit der zerebralen Amyloidangiopathie auf. Da bei den familiären Formen u.a. ein Amyloid-Protein-Gen mutiert ist, liegt die Vermutung nahe, dass Amyloid-Ablagerungen eine ganz entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Alzheimer-Demenz einnehmen.

Alzheimer-Pathologie in ausführlich:

So kurz, so schön, aber auch so unverständlich. Mittlerweile gibt es jedoch viele - wirklich sehr interessante - Forschungsergebnisse aus der Grundlagenforschung, auf die hier etwas genauer eingegangen werden soll und die ein ganz anderes und viel verständlicheres Bild auf die Alzheimer-Erkrankung werfen:

Viele Jahre vor klinische Beschwerdemanifestation kommt es in den in der Hirnentwicklung besonders spät ausreifenden Hirnabschnitten des Hippocampus und der Amygdala zu Ablagerung von ***intrazellulären Alzheimer-Fibrillen*** (also abnormem Tau-Protein). *Normales* Tau-Protein wird zur Stabilisierung der Mikrotubuli des Zytoskleletts benötigt. Interessanterweise finden sich Tau-Protein-Fibrillen bei nahezu allen Menschen, völlig unabhängig, ob diese eine Alzheimer-Demenz entwickeln oder nicht. In großen Autopsiestudien (insgesamt über 2.000 Fälle untersucht) waren durchschnittlich gerade mal 0,4% aller Gehirne nicht von Tau-Protein-Ablagerungen im Hippocampus betroffen. Im weiteren Verlauf kommt es dann bei einem Teil der Menschen zu einer Ausbreitung der pathologischen Veränderungen, einem ganz typischen Ausbreitungspfad entsprechend, es entwickelt sich im weiteren Verlauf eine Alzheimer-Demenz.

Abbildung 5.1 Ausbreitung der histopathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz und Krankheitsstadien.



Dieses Phänomen lässt sich selbst bei uns sehr verwandten Primaten-Arten nur in sehr diskreter Form (wenn überhaupt) beobachten, so dass es sich hier offenbar um einen Evolutionseffekt handelt. Da dieser aber erst deutlich nach dem *Fortpflanzungsalter* der Spezies Mensch klinisch

manifest wird, *beseitigt* er sich auch nicht selber per Evolution und fällt mit steigende Lebenserwartung natürlich auch zunehmend mehr auf.

Noch nicht einig ist man sich bei der Frage, was nun Ei und was Henne ist: Beginnt der pathologische Prozess mit der Tau-Protein-Ablagerung und führt zur Induktion von Apoptose-Zytokinen oder ist es andersherum und das Tau-Protein ist nur Ergebnis des degenerativen Prozesses?

ß-Amyloid-Plaques lassen sich erst später im Krankheitsverlauf, dann aber mit dem selben Ausbreitungsweg feststellen.

Die von der Alzheimer-Demenz betroffenen Areale sind durch schwach myelinisierte Verbindungsneurone untereinander verbunden, so dass auch für die Alzheimer-Demenz zunehmend ein prionähnlicher Krankheitsmechanismus diskutiert wird, ebenso übrigens bei den Parkinson-Syndromen. Dieser Hypothese nach würden also die ß-Amyloid und Tau-Protein-Fibrillen über die schwach myelinisierenden Neurone weiter gegeben und würden nach und nach zu einer *Infektion* und Erkrankung benachbarter, bzw. verbundener Zellen führen. Für ß-Amyloid konnte dies auch schon im Tiermodell reproduziert werden.

PRODROMALSTADIEN DER ALZHEIMER-DEMENZ UND DAS MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI):

Den Begriff des Mild Cognitive Impairment (MCI) gibt es schon länger und lange Zeit hat man dieses mit einem Prodromalstadium der Alzheimer-Demenz gleich gesetzt. Circa 30% der Betroffenen entwickeln im Verlauf auch eine Demenz vom Alzheimer-Typ. Nun ist es so, dass das MCI als subjektiv, fremdanamnestisch oder testpsychologisch objektivierbare Störung des Gedächtnisses oder eines anderen kognitiven Bereichs definiert ist, also als *irgendeine Art von Gedächtnisstörung*. Alltagsaktivitäten sind dabei nicht beeinträchtigt. Typischerweise lassen sich jedoch bei Menschen, die im weiteren Verlauf eine Alzheimer-Demenz entwickeln, schon früh und ganz umschrieben zum Beispiel räumlich-konstruktive Orientierungsstörungen und Störungen des Kurzzeitgedächtnisses beobachten, ohne dass hierdurch die Alltagskompetenz eingeschränkt ist.

Daher geht der Trend dahin, diese *Demenz-Vorstadien* genauer zu beobachten und zu versuchen diese präziser einzuteilen. Der Begriff MCI würde dann nur noch für die aktuell nicht klassifizierbaren Gedächtnisdefizite verwendet, Prodromalstadien einer Alzheimer-Erkrankung würden auch als solche bezeichnet. Dies hätte dann natürlich einen Effekt auf die Therapie, da bei einer Demenz eine frühzeitige Behandlung größeren Erfolg verspricht, als wenn schon globale und hochgradige kognitive Defizite bestehen. Für gegebenenfalls kommende kausale Behandlungsmöglichkeiten gilt dies natürlich besonders. Hier findet sich in der Literatur der irgendwie ganz anschauliche Vergleich mit der KHK. Bei dieser behandelt man ja auch nicht Patienten mit Kammerflimmern erstmalig mit Statinen, sondern eben jene, bei denen es noch etwas *zu verlieren* gibt.

KLINIK:

Die klinisch manifeste Alzheimer-Erkrankung beginnt schleichend mit unspezifischen Symptomen wie Unwohlsein, Konzentrationsstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Unruhe und fast immer mit einer depressiven Störung. Die ersten kognitiven Defizite stellen sich in der Regel unbemerkt ein, anfangs sind vor allem das Kurzzeitgedächtnis und die visuell-räumliche Orientierung betroffen, innerhalb weniger Jahre generalisiert die Erkrankung. Die Patienten leiden dann zusätzlich unter Aphasien, Apraxien und der Unmöglichkeit des

abstrakten Denkens. Nach außen gelingt es den Betroffenen oft sehr lange den Schein zu wahren, alles sei in Ordnung, die sogenannte *Fassade*.

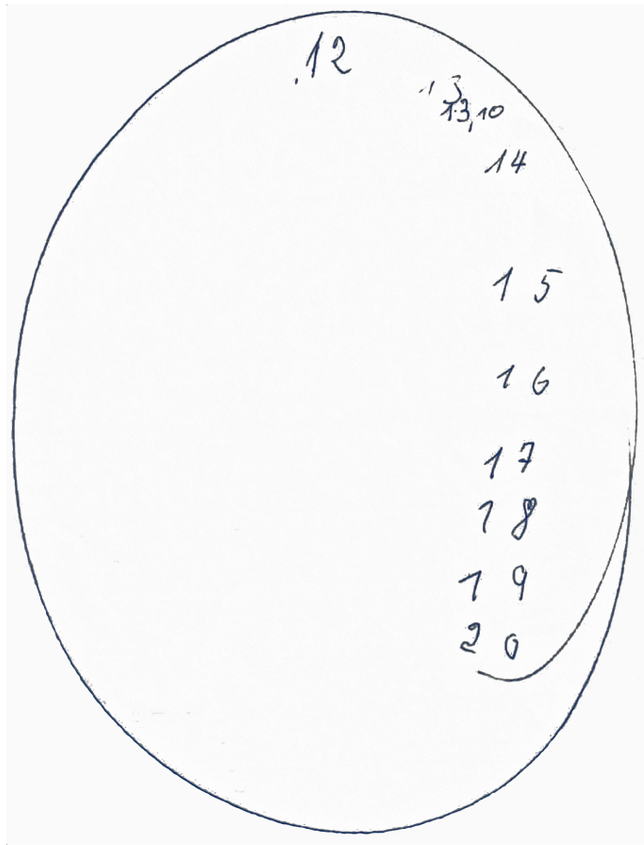
Erst im Spätstadium der Erkrankung stellen sich neurologische Symptome wie positive Pyramidenbahnzeichen, Muskeltonus- und Haltungsanomalien, Myoklonien und teilweise auch generalisierte epileptische Anfälle ein. Häufig kommt es dann auch zu Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus, zu starker innerer Unruhe mit Weglauftendenzen und teilweise auch zu eigen- oder fremdaggressivem Verhalten. Klinisch imponieren im Spätstadium häufig stereotype Wort- und Satzwiederholungen und Wisch- und Pendelbewegungen der Extremitäten. Schlussendlich werden die Patienten vollkommen pflegebedürftig.

DIAGNOSTIK:

Wie eigentlich alle nicht kausal-behandelbaren Demenzerkrankungen lässt sich die Alzheimer-Demenz zu Lebzeiten in der Regel nur indirekt über Diagnosekriterien diagnostizieren. Daher müssen ausführliche anamnestische Hinweise für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz gesammelt werden. Hierbei ist die Fremdanamnese meistens sogar wichtiger und hilfreicher als die Eigenanamnese.

Zudem erfolgt eine neuropsychologische Testung meist als Screening-Untersuchung und bei pathologischem Screening als ausführliche standardisierte neuropsychologische Testung. Der am häufigsten verwendete Screening-Test ist immer noch (trotz nun inzwischen mehrfach bewiesener zu niedriger Sensitivität und Unterrepräsentierung der visuell-räumlichen Aufgaben) der Mini Mental Status-Test (MMST). Allerdings wird er selbst von den Demenz-Leitlinien-Autoren als Werkzeug für die Unterteilung der Alzheimer-Demenz in verschiedene Schweregrade (siehe unten) benutzt. Etwas aufwerten kann man den MMST, wenn man zusätzlich einen Uhrentest durchführt. Mehr kognitive Fähigkeiten prüft der frei erhältliche ***MOCA (Montreal Cognitive Assessment)*** (Link) ab. Weit verbreitet als standardisierte neuropsychologische Testung ist der ***CERAD***, welcher den zeitlichen Rahmen einer Screening-Untersuchung (5 bis 10 Minuten) aber sicher sprengt.

Abbildung 5.2 Uhrentest mit ausgeprägter räumlich-konstruktiver Störung.



Aufgabe: Uhr mit Zeigern und Ziffern malen. 10 nach 11 eintragen.

Teilweise kann in der cMRT die Parietallappen- und Hippocampus-Degeneration nachgewiesen werden. In der funktionellen Bildgebung (PET, fMRI) zeigt sich in diesen Arealen häufig ein verminderter Stoffwechsel. Letzteres ist allerdings keine Routine- und Standarduntersuchung. Das EEG ist meist unspezifisch und dient eher dem Ausschluss von Enzephalopathien und der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.

Hilfreich zur Differenzierung und zur Abgrenzung z.B. von einer Pseudodemenz bei Depression ist die Bestimmung neurodegenerativer Marker im Liquor. Insbesondere die Veränderungen von β-Amyloid (im Liquor erniedrigt, *dafür* mehr

Ablagerungen im Gehirn) und Tau-Protein im Liquor (erhöht, als Marker des neuronalen Unterganges, da die sonst intrazellulär gespeicherten Tau-Ablagerungen freigesetzt werden) sprechen statistisch signifikant und validiert für einen neurodegenerativen Abbauprozess. Der Versuch verschiedene Demenzformen über die Liquorveränderungen zu diagnostizieren - und vor allem zu unterscheiden - gelingt bisher nicht verlässlich und sicher genug.

EINTEILUNG IN SCHWEREGRADE:

Die Erkrankung kann in drei Schweregrade eingeteilt werden, anhand der erreichten Punktwerte im MMST:

- MMST 20 bis 26 Punkte: leichte Alzheimer-Erkrankung
- MMST 10 bis 19 Punkte: mittelschwere Alzheimer-Erkrankung
- MMST < 10 Punkte: schwere Alzheimer-Erkrankung

Das ist in erster Linie wichtig für die Frage, ob bestimmte Medikamente zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung zugelassen sind, oder nicht (Donepezil und Rivastigmin bei leichten und mittelschwere Formen, Memantin bei mittelschweren und schweren Verläufen).

THERAPIE:

Eine kausale Therapie existiert nicht, alle Therapiestudien, die auf einen Behandlungsansatz *Stoppen der ß-Amyloid- und Tau-Ausbreitung* abzielen, sind bislang negativ ausgegangen. Die Behandlung mit cholinergen Medikamenten (gebräuchlichste Substanzen Donepezil und Rivastigmin) kann den Krankheitsverlauf für circa zwei bis fünf Jahre stabilisieren, bzw. aufhalten. Die cholinergen Medikamente zeigen eine strenge Dosis-Wirkungs-Beziehung, so dass

Tabelle 5.1 Typische Medikation bei einem Patienten mit einer mittelschweren Alzheimer-Demenz

Donepezil 10 mg	1			
Risperidon 1 mg				1
Melperon 50 mg	b. Bdf.			

immer die höchste verträgliche Dosis gegeben werden sollte. Die Behandlung schwerer Demenzerkrankungen mit Cholinergika ist derzeit in Deutschland eine Off-label-Behandlung, für die Behandlung schwerer Demenzen ist Memantin als NMDA-Antagonist zugelassen (siehe oben). Ginko-Präparate scheinen - entgegen der landläufigen Meinung - wohl wirkungslos zu sein. Aufpassen sollte man mit anticholinerg wirksamen Medikamenten, welche meist aus urologischen Indikationen gegeben werden. Diese können zu einer deutlichen kognitiven Verschlechterung führen. Die besten Erfahrungen scheint es noch für Trospium-Chlorid (Spasmex) zu geben.

Die sonstige Therapie erfolgt symptomatisch und vor allem durch eine adäquate Unterbringung und Versorgung der Kranken. Nächtlicher Verwirrtheit lässt sich recht gut mit einem kleinem Nachtlicht begegnen, ansonsten sind einfache Orientierungshilfen (zum Beispiel bestimmte Tiersymbole für bestimmte Zimmer) im Alltag sehr hilfreich.

Medikamentös kommen meistens Neuroleptika zur Regulierung des Tag-Nacht-Rhythmus und gegen psychotische Symptome zum Einsatz. Bewährt ist zum Beispiel die Kombination mit Risperidon und Melperon.

Vaskulär bedingte Demenzen

EPIDEMIOLOGIE:

Die vaskulären Demenzen sind die nach der Alzheimer-Demenz zweithäufigste Demenzform und werden meist zu den subkortikalen Demenzen gezählt, was aber nicht ganz richtig ist.

PATHOPHYSIOLOGIE:

In Folge einer vaskulär bedingten Schädigung des Gehirns sind nämlich verschiedene Pathomechanismen eines demenziellen Prozesses denkbar.

Diffuse Schädigung des ZNS:

Die kleinen Ischämien im Rahmen mikroangiopathischer Schlaganfälle oder die noch viel kleineren Ischämien im Rahmen einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) zum Untergang einer kritischen Masse an ZNS-Gewebe. Hieraus resultiert eine subkortikale Demenz mit im Vordergrund stehender Antriebsstörung, psychomotorischer Verlangsamung und diffusen und globalen Gedächtnisstörungen. Teilweise resultiert ein akinetisch-rigides an ein Parkinson-Syndrom erinnerndes Bild, teilweise auch ein NPH-ähnliches Bild (was sich über den Ort der Schädigung von ZNS-Strukturen erklärt, bei beiden Erkrankungen nämlich betont im periventrikulären Marklager).

Strategische Infarkte:

Auch kleine Infarkte an strategisch ungünstigen Stellen (zum Beispiel im Thalamus, im frontalen Marklager oder an wichtigen Leitungsbahnen) können schwere Gedächtnisstörungen hervorrufen.

Summationstheorie:

Mehrere große Schlaganfälle führen nach der Summationstheorie - wie die diffuse Schädigung des ZNS - zu einem Untergang einer kritischen Masse an Gehirngewebe mit hieraus resultierendem demenziellen Syndrom. Zudem kommt es durch die territorialen Infarkte zu einer Schädigung von Neuronen und damit zu kortikalen Symptomen (zum Beispiel zu einer Aphasie oder Apraxie) der sich entwickelnden Demenz. Somit ist die Multiinfarktdemenz aber auch keine reine subkortikale, sondern klinisch meist eine gemischt kortikale und subkortikale Demenzform.

DIAGNOSTIK:

Bildgebend zeigen sich hier die vaskulären Schädigungen. Ergänzen wird man in der Regel eine Langzeit-RR mit der Frage nach hypertensiver Blutdruckeinstellung (als Hauptrisikofaktor für das Fortschreiten einer SAE) und eine neurosonographische Untersuchung. Bei einer ***Multiinfarktdemenz*** sollte - falls noch nicht geschehen oder noch nicht nachgewiesen - intensiv nach dem Vorliegen eines Vorhofflimmerns gesucht werden.

Lewy-Body-Demenz (LBD)

EPIDEMIOLOGIE:

An dritter Stelle steht die Lewy-Body-Demenz oder auch Lewy-Körperchen-Erkrankung (oder alle anderen möglichen Wort-Kombinationen). Sie macht wohl bis zu 20% aller Demenzerkrankungen aus und ist damit deutlich unterdiagnostiziert.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Bei der Lewy-Körperchen-Demenz finden sich zum Einen die Namensgebenden Lewy-Körperchen, wie beim Parkinson-Syndrom

(häufig aber betont im Hirnstamm und in der Großhirnrinde). Zudem finden sich - wie bei der Alzheimer-Demenz - häufig senile Plaques und Tau-Protein-Fibrillen, diese eher im Bereich des limbischen Systems. Diese wilde Kombination aus zwei degenerativen Erkrankungsentitäten spiegelt sich nämlich auch in der Klinik wieder.

DIAGNOSTIK UND KLINIK:

Klinisch erscheint die Lewy-Körperchen-Demenz nämlich ein bisschen als das Chamäleon unter den Demenzerkrankungen. Schlussendlich lässt sie sich pathophysiologisch und klinisch am einfachsten als ein Best-Of von Alzheimer-Demenz und Parkinson-Syndrom auffassen.

Die Lewy-Körperchen-Erkrankung beginnt häufig mit einem klinisch auffallenden Parkinson-Syndrom. Dieses ist meistens akinetisch-rigide (selten aber auch tremordominant) und kann zur weiteren Verwirrung zumindest initial auch L-Dopa-sensitiv sein. Typisch ist jedoch, dass die Dopaminsensivität meistens rasch nachlässt.

Definitionsgemäß innerhalb eines Jahres (also in relativ kurzer Zeit) kommt es dann zu auffallenden kognitiven Defiziten. Diese verlaufen meistens fluktuierend, gehen sehr häufig mit lebhaften visuellen Halluzinationen einher (spontan, aber im Verlauf dann häufig auf Grund der oben beschriebenen initialen Dopaminsensivität mit entsprechender Medikation auch Dopamin-getriggert) und werden teilweise von einer ausgeprägten konstruktiven Apraxie, begleitet. Nachts imponieren sehr beeinträchtigende REM-Schlaf-Verhaltensstörungen.

Für die Diagnose einer Lewy-Körperchen-Erkrankung existieren Diagnosekriterien, die auf die beschriebenen klinischen Auffälligkeiten abzielen. Die Unterscheidung zwischen einer Lewy-Körperchen-Demenz und einem Parkinson-Syndrom plus Demenz ist schwierig und teilweise einfach auch nicht möglich. Ein Hinweis kann der Krankheitsverlauf mit dem zeitlichen Abstand zwischen Entwicklung des Parkinson-Syndroms und der Demenz sein: Typischerweise kommt es bei der Lewy-Körperchen-Demenz zu einer demenziellen Entwicklung schon vor oder kurz nach dem Auftreten eines Parkinson-Syndroms, bei den Parkinson-Erkrankungen plus Demenz tritt diese meistens erst nach mehreren Jahren Erkrankungsdauer auf.

Bildgebende Verfahren helfen meistens nicht sehr viel weiter, die Ausnahme sind laut einiger Literaturquellen spezielle nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren (FDG-PET, MIBG-Szintigrafie des Herzens ?!), die aber sicherlich nicht flächendeckend zur Verfügung stehen und eingesetzt werden können.

THERAPIE:

Rivastigmin ist als Cholinergikum zur Therapie der Lewy-Körperchen-Demenz zugelassen und wirkt relativ gut gegen das Auftreten von Halluzinationen und zumindest teilweise gut gegen die kognitiven Defizite. Mit niedrig dosiertem Clonazepam kann man - zumindest laut Literatur - gut die REM-Schlaf-Störungen behandeln. ;einer Erfahrung nach gelingt es häufig kaum, zwischen Wirkungslosigkeit und Benzodiazepin-Überhang, die richtige Dosis zu finden.

Bei Patienten mit Lewy-Body-Demenzen oder dem Verdacht auf eine derartige Demenzform dürfen niemals typische Neuroleptika, zum Beispiel Haloperidol gegeben werden, da diese Patienten auf Grund der großen Überlappung mit den Parkinson-Syndromen bei Hemmung dopaminerger Neurone zu extremen extrapyramidal-motorischen Störungen, bis hin zu akinetischen Krisen mit Tod des Patienten neigen. Daher muss bei dementen Patienten eigentlich immer nach

Tabelle 5.2 Beispiel für eine Medikation bei einer Lewy-Körperchen-Erkrankung

Rivastigmin 9,5 mg / 24 h	1			
Quetiapin 25 mg	1		2	
Quetiapin 50 mg	b. Bdf.			

einer Fluktuation der Beschwerden gefragt werden, und im Zweifelsfall die Neuroleptikagabe ausbleiben, oder die *atypischsten* Neuroleptika Clozapin (Leponex) oder Quetiapin (Seroquel) gegeben werden. Die sonst häufig gebräuchlichen atypischen Neuroleptika Risperidon (Risperdal) und Olanzapin (Zyprexa) scheinen hingegen *nicht atypisch genug*, auch hier wurden bei Menschen mit Lewy-Körperchen-Erkrankungen schwere motorische Nebenwirkungen beschrieben.

Frontotemporale Demenzen (FTD)

SYNONYME:

Die Begriffe Demenz vom Frontalhirn-Typ, frontotemporale Degeneration und Morbus Pick beschreiben alle die selbe Erkrankungsgruppe.

EPIDEMIOLOGIE UND EINTEILUNG:

Bei der frontotemporalen Demenz (FTD) handelt es sich um eine eher seltenere Form einer Demenz, welche je nach Literaturquelle bis maximal 10% aller Demenzen ausmacht. Betroffen sind vor allem Menschen zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr.

Auch bei der frontalen Demenz gibt es eine seltene, erbliche Verlaufsform und eine sehr viel häufigere, sporadische. Die frontotemporalen Demenzen können noch einmal in zwei klinisch verschiedene Unterformen eingeteilt werden:

- die ***Verhaltensvariante*** der frontotemporalen Demenz, welche circa 57% der frontotemporalen Demenzen ausmacht und

- die ***primär progressiven Aphasien*** (und die können dann in eher weitere akademische Unter-Unterformen unterteilt werden), circa 43% der frontotemporalen Demenzen betreffend.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Das Schwierige an der frontotemporalen Demenz war lange Zeit eine gemeinsame Pathophysiologie der Subtypen zu finden, so wie sie bei anderen Demenzen auch typisch ist. Es war zwar allgemein anerkannt, dass bei der frontotemporalen Demenz neben einer Frontalhirn- auch eine Amygdala-Degeneration stattfindet. Weiterhin war eine unilaterale oder zumindest asymmetrische Manifestation bekannt und das histologische Auftreten von Einschlusskörperchen, die man in diesem Zusammenhang auch Pick-Körperchen nennen kann.

Mittlerweile hat man jedoch den *Hauptinhalt* der Einschlusskörperchen identifizieren können, und das ist in über 70% aller untersuchten frontotemporalen Demenz-Fälle TAR-DNA-bindenden Protein 43 (TDP-43). Das klingt erst einmal furchtbar kompliziert, schlussendlich handelt es sich hierbei aber um ein Protein, welches bei der RNA-Prozessierung eine entscheidende Rolle spielt und welches bei Menschen mit einer frontotemporalen Demenz offenbar in größerem Umfang ins Zytoplasma sezerniert wird und dort die erwähnten Einschlusskörperchen bildet.

KLINIK:

Klinisch unterscheiden sich die beiden Erkrankungsformen der frontotemporalen Demenz doch ganz erheblich:

Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz:
Diese Unterform ist sozusagen der Klassiker der frontotemporalen Demenz. Im Zentrum der Klinik stehen Persönlichkeitsveränderungen und eine triebhafte Enthemmtheit bei zunächst erhaltenem Orientierungsvermögen und Intelligenz. Daneben kommt es aber auch zu Antriebsstörungen mit Apathie und Abulie. Später treten deutliche Gedächtnisstörungen, sowie eine Palilalie und Echolalie auf. Pyramidenbahnzeichen und pathologische, primitive Hand- und Mundgreifreflexe finden sich regelhaft. Im Endstadium entwickelte sich eine schwere Demenz mit extrapyramidaler Akinese.

Primär progressive Aphasien:
Wie man unschwer vermuten kann stehen bei den primär progressiven Aphasien und ihren Unterformen ***progressive nichtflüssige Aphasie***, ***logopenische progressive Aphasie*** und ***semantische Demenz*** verschiedene, aber immer progredient verlaufende aphasische Störungen im Vordergrund.

DIAGNOSTIK:

Für die frontotemporale Demenz mit ihren Unterformen existieren klinische Diagnosekriterien, bildgebend können (häufig unilaterale) frontotemporale Atrophien dargestellt werden. Die übrigen apparativen und laborchemischen Untersuchungsverfahren dienen eher der Ausschlussdiagnostik. Wichtig ist, immer nach klinischen Zeichen einer Motoneuronerkrankung zu suchen, da diese in bis zu 20% der frontalen Demenzen zusätzlich auftreten.

THERAPIE:

Eine kausale Therapie der frontotemporalen Demenzen ist nicht möglich. Der Einsatz cholinerger Antidementiva kann bei schlechter Datenlage und nicht-eindeutigem Trend in den wenigen existierenden und dazu noch sehr kleinen Therapiestudien aktuell nicht empfohlen werden. Antriebsstörungen scheinen auf eine SSRI-Gabe anzusprechen.

Huntington-Erkrankung

Bei der Huntington-Erkrankung tritt regelhaft eine Demenz auf. Die Huntington-Erkrankung ist ausführlich im Kapitel Bewegungsstörungen beschrieben.

Behandelbare Demenzen

Der Ausschluss einer kausal behandelbaren Demenzursache ist ein wesentlicher Bestandteil jeder Demenzdiagnostik. Behandelbare Ursachen können sein:

- Vitaminmangel vor allem Vitamin B1 (Thiamin) und evtl. auch Vitamin B12 (Cobalamin)
- Hormonstörungen wie eine Hypothyreose (TSH-Spiegel kontrollieren) und ein Hypocortisolismus (Morbus Addison)
- Raumforderungen, vor allem Tumoren (zum Beispiel Meningeome)
- Normaldruckhydrocephalus (NPH) einhergehend mit einem frontalen Gangstörung, einer Inkontinenz und einer Demenz
- Infektionskrankheiten wie Lues oder HIV
- Stoffwechselerkrankungen wie Morbus Wilson

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Diagnose und Therapie von Demenzen

DGN-Leitlinie: Vaskuläre Demenzen

Literatur:

Arnim AF von. Hoch dosiertes Vitamin E beim Morbus Alzheimer – Pro. Akt Neurol 2015;42(05): 270–3.

Bäzner H, Daffertshofer M, Hennerici MG. Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie. Akt Neurol 2003;30:266–80.

Berlit P, Keyvani K, Krämer M, Weber R. Zerebrale Amyloidangiopathie und Demenz. Nervenarzt 2015;86(10):1248–54.

Braak H, Feldengut S, Del Tredici K. Pathogenese und Prävention des M. Alzheimer. Nervenarzt 2013;84(4):477–82.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Diehl J, Kurz A. Aktuelles über die vaskulären Demenzen. Akt Neurol 2002;29:483–9.

Diener H. Hoch dosiertes Vitamin E zur Behandlung des Morbus Alzheimer: sinnvoll oder sinnlos? – Kommentar. Akt Neurol 2015;42(05):276–6.

Fassbender K, Frölich L. Leitlinien zur„Pharmakotherapie neurodegenerativer Demenzen“. Nervenarzt 2014;85(12):1589–602.

Frölich L. S3-Leitlinie „Demenzen“. Nervenarzt 2010;81(7):796–806.

Frölich L, Hausner L. Therapie mit Antipsychotika und Antidepressiva bei Demenzen . Nervenarzt 2015;86(4):461–7.

Heneka MT. Alzheimer-Demenz: Praxis und neue Entwicklungen. InFo Neurologie 2014;16(2):40–51.

Hermann D. Hoch dosiertes Vitamin E beim Morbus Alzheimer: Wirksamkeitsbelege unzureichend – Kontra. Akt Neurol 2015;42(05):274–5.

Peters N, Dichgans M. Vaskuläre Demenz. Nervenarzt 2010;81(10):1245–55.

Reich A, Schulz J. Neues zur Alzheimer Erkrankung. Akt Neurol 2011;38(05):234–41.

Schmidtke K. Vaskuläre Demenz und Morbus Alzheimer: Abgrenzung und Überlappung. Akt Neurol 2006;33(9):509–24.

Schmidtke K. Lumbalpunktion in der Demenzabklärung: Die Liquorpunktion ist unentbehrlich. Kontra. Nervenarzt 2014;85(4):478–9.

Schulz JB. Lumbalpunktion in der Demenzabklärung: Die Liquorpunktion ist unentbehrlich. Pro. Nervenarzt 2014;85(4):476–7.

Wietelmann D, Hüll M. Demenz mit Lewykörperchen. InFo Neurologie 2015;17(3):36–42.

Wiltfang J. Neue diagnostische Methoden bei Demenzen . Nervenarzt 2015;86(4):452–60.

Witt K, Deuschl G, Bartsch T. Frontotemporale Demenzen. Nervenarzt 2012;84(1):20–32.

Prion-Erkrankungen

Allgemeines zu Prion-Erkrankungen

PRIONEN, WAS SIND DAS?

Die Erkrankungen, welche wir heute als Prion-Erkrankungen bezeichnen, galten lange - ähnlich wie die SSPE - als Slow-Virus-Infektion. Seit Mitte der 1990er Jahre ist es jedoch unumstritten, dass die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, die bovine spongiforme Enzephalopathie, der Prototyp der Erkrankung Scrapie usw. durch infektiöse Proteine, die Prionen hervorgerufen werden. Prion ist ein Kunstwort und steht für *proteinaceous infectious only*.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Bei Prion-Erkrankungen geht man mittlerweile von folgendem Erkrankungsmechanismus aus: Das Protein ***PrPC*** ist ein ubiquitär vorkommendes Oberflächenprotein auf Neuronen. Die genaue Funktion von PrPC ist nicht verstanden, man nimmt aber an, dass PrPC eine Art *Detektorprotein* für verschiedene toxische Proteinaggregate dient und im Normalfall bei Detektion solcher Aggregate entweder die Aufnahme dieser und den Abbau veranlasst oder bei sehr hohen Konzentrationen eine Apoptose einleitet.

Durch die Umwandlung einer α-Helix in ein β-Faltblatt in einem Teil des Proteins entsteht aus dem normalen Protein PrPC das äußerst resistente Protein ***PrPSc*** (Sc = Scrapie). Nun ist es so, dass PrPSc durch Anlagerung an intakte PrPC diese in PrPSc umwandeln kann und die fehlerhaften Prionen sich so ausbreiten können.

Die Bildung von PrPSc kann entweder durch eine Mutation im für das *normale* PrPC kodierenden Gen neu auftreten, dies passiert offenbar bei den sporadischen Erkrankungsformen. Mutationen können aber auch vererbt werden. So erklären sich die familiären, genetisch determinierten Erkrankungsvarianten.

Oder aber, und das ist *das Verrückte*, es kommt zu einer Infektion mit PrPsc und dem sich anschließenden Sich-Ausbreiten im infizierten Körper. Die Infektion stellt man sich in zwei Schritten verlaufend vor: Zunächst kommt es zu einer Infektion des Darmes und des enterischen Nervensystems. Zudem werden lymphatische Organe, insbesondere die Milz, befallen. Über autonome Nervenfasern kommt es dann zur retrogeraden Infektion des ZNS. Dieser Infektionsmechanismus dauert in der Regel viele Jahre

MODELL FÜR ANDERE ERKRANKUNGEN:

Prion-Erkrankungen werden mittlerweile als relativ gut erforschtes und verstandenes Modell auch für die Pathogenese anderer neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere für die der Alzheimer-Demenz und die der Parkinson-Syndrome aufgefasst. Auch hier konnte man zuletzt ein *Sich-Ausbreiten* und *Infizieren* noch nicht

betroffener Zellen und Proteine durch fehlgefaltete Proteine nachweisen.

SCRAPIE:

Scrapie gilt als Prototyp der Prion-Erkrankungen. Scrapie betrifft ausschließlich Schafe und Ziegen. Schon zu Zeiten des römischen Reiches wurde offenbar von Schafen und Ziegen mit Symptomen einer Scrapie berichtet. Dies heißt einfach nur, dass es sich bei den Prion-Erkrankung mitnichten um ein neues Erkrankungsbild handelt, sondern offenbar viel mehr um einen schon sehr lange vorhandenen Erkrankungsmechanismus.

Scrapie wird von Schaf zu Schaf (bzw. von Ziege zu Ziege) offenbar über kontaminierte Grünflächen übertragen, auf die vorher Fruchtwasser eines Scrapie-erkrankten Schafes oder die Nachgeburt eines an Scrapie-erkrankten Tieres gelangt ist.

BOVINE SPONGIFORME ENZEPHALOPATHIE (BSE):

Durch die Verfütterung von Tiermehl (sowohl von Schafen und Ziegen, als auch von Rindern) ist es dann zu der wahrscheinlich allen geläufigen BSE-Epidemie in den späten 1980er und frühen 1990er Jahren gekommen.

Prion-Erkrankungen beim Menschen

Beim Menschen sind verschiedene hereditäre Formen (Creuzfeldt-Jakob-Disease, familiäre fatale Insomnie, usw.) und infektiöse Formen (Kuru-Krankheit, Variant Creuzfeldt-Jakob-Disease) bekannt. Die familiären Formen sind abgesehen von der Creuzfeldt-Jakob-Erkrankung äußerst selten und weltweit auf wenige Familien beschränkt.

Kuru-Krankheit

Die Kuru-Krankheit ist nur bei einem Volksstamm auf Papa-Neuguinea aufgetreten, welcher Kannibalismus in Form von Verzehr der Gehirne verstorbener Verwandter praktizierte. Mit Sistieren dieses Rituals sind keine Neuerkrankungen mehr aufgetreten.

Creuzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD)

ÄTIOLOGIE:

Die Creuzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) ist mit einer Inzidenz von 0,5 bis 2/1.000.000 Einwohner noch die häufigste Prion-Erkrankung. Typischerweise sind Patienten im mittleren bis höheren Lebensalter betroffen. 85% der Fälle treten als sporadische Form auf, 15% der Fälle als familiäre Form.

KLINIK UND VERLAUF:

Typisch sind zunächst psychiatrische Symptome mit Stimmungsschwankungen, Depressionen und ein rasch progredientes demenzielles Syndrom. Im Verlauf treten dann motorische Symptome (Faszikulationen und ganz Myoklonien) auf, zudem finden sich regelhaft positive Pyramidenbahnzeichen. Mit Fortschreiten der Erkrankung entwickelt sich ein vegetativer Zustand, die Patienten sterben - je nach Unterform - alle innerhalb weniger Wochen bis max. ein bis zwei Jahren an den Folgen der rasch progredient verlaufenden Demenz.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose einer Creuzfeldt-Jakob-Krankheit ist schlussendlich eine histopathologische und wird meist dementsprechend erst postmortal gestellt.

Abbildung 5.3 EEG bei CJD mit dem lateralisierten Nachweis triphasischer Wellen, besonders gut zu sehen in Fp1-F7.



Anhand der Klinik und dem molekulargenetischen Nachweis von PrPSc und Protein 14-3-3 im Liquor lässt sich aber meistens zumindest ein hochgradige Verdacht auch zu Lebzeiten stellen. In der MRT finden sich häufig Diffusionsstörungen im Ncl. caudatus und im Putamen, im EEG häufig Zeichen einer schweren Enzephalopathie mit triphasischen Wellen.

THERAPIE:

Eine spezifische oder krankheitsmodifizierende Therapie existiert nicht. Die einzige Ausnahme ist Doxycyclin, für das eine schwache Evidenz für eine gewisse Progressionsverzögerung existiert. Myoklonien können symptomatisch mit Valproat oder Primidon behandelt werden.

Variante der Creuzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD)

Bei vergleichbarer Klinik mit der Creuzfeldt-Jakob-Krankheit sind bei der CJK-Variante jedoch meist bedeutend jüngere Patienten betroffen. Der jüngste beschriebene Fall ist der eines zwölfjährigen Mädchens. Die Variante der Creuzfeldt-Jakob-Krankheit ist bisher nur in Großbritannien aufgetreten. Ein Zusammenhang mit dem Verzehr von Fleisch mit BSE-infizierter Rinder gilt als gesichert.

Iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Iatrogen wurde die CJK durch kontaminierte Wachstumshormonpräparate, intrazerebrale EEG-Elektroden, Dura-mater-Transplantationen und Hornhauttransplantationen übertragen. In Deutschland sind insgesamt 10 Fälle beschrieben.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Ponto C, Zerr I. Prionerkrankungen — welche Rolle spielen sie heute? InFo Neurologie 2013;15(6): 42–49.

Zerr I, Stoeck K, Schmidt C, Heinemann U. Rasch progressive Demenzen. Akt Neurol 2012;39(03): 138–44.

Degenerative Ataxien

Allgemeines zu degenerativen Ataxien

VORBEMERKUNG:

Während die Demenzen degenerative Erkrankungen vor allem des Großhirns sind, handelt es sich bei den degenerativen Ataxien um degenerative Erkrankungen des Kleinhirns und seiner afferenten Verbindungen. Die degenerativen Ataxien stellen ein sehr heterogenes Krankheitsbild verschiedenster, meist seltener, hereditärer und nicht-genetisch determinierter Erkrankungen dar.

THERAPIE:

Eine kausale Therapie existiert für sämtliche hereditäre Ataxien nicht. Bei den toxisch und metabolisch vermittelten Ataxien (die im entsprechenden Kapitel besprochen werden) kann ein Stoppen der Noxen-Zufuhr zumindest zu einem Stillstand der Erkrankung führen, bei paraneoplastischen Erkrankung eine Tumorresektion zu einer deutlichen Beschwerdebesserung führen.

Regelmäßige Physiotherapie stellt den Hauptbestandteil der symptomatischen Therapie bei degenerativen Ataxien dar. Eine logopädische Behandlung macht bei einer Dysarthrie oder Dysphagie Sinn. In Einzelfallberichten oder sehr kleinen Studien wurden für verschiedene medikamentöse Wirkstoffe zwar positive Erfahrungen berichtet, schlussendlich gibt es jedoch für kein einziges Präparat überzeugende Hinweise auf eine Wirksamkeit hinsichtlich Krankheitsprogression und Symptomatik, da alle vermeintlich positiven Effekte in größeren verblendeten Studien nicht reproduziert werden konnten.

Einzig die Behandlung eines begleitenden Downbeat-Nystagmus mit 4-Aminopyridin oder mit 3,4-Diaminopyridin (beides Kaliumkanalblocker. 4-Aminopyridin ist Fampridin, welches in der MS-Therapie eingesetzt wird, 3,4-Diaminopyridin wird in der Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms benutzt) hat einen signifikant reproduzierbaren Effekt.

Autosomal-rezessiv vererbte Ataxien

Friedreich-Ataxie (FRDA)

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Die Friedreich-Ataxie ist zwar selten, aber zumindest ein wahrer IMPP-Klassiker. Die Erkrankung tritt mit einer Prävalenz von 1,5 bis 4/100.000 auf. Das typische Erkrankungsalter liegt um das 15. Lebensjahr.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Bei der Friedreich-Ataxie handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte GAA-Repeat-Erkrankung auf Chromosom 9. Bei Gesunden

finden sind in der Regel weniger als 65 GAA-Repeats im betroffenen Genlokus auf Chromosom 9, bei der Friedreich-Ataxie sind bis zu 1300 Repeats beschrieben.

In 2 bis 4% der Fälle ist eine andere Genmutation als Ursache beschrieben (wird aber in mehr als 2 bis 4% der IMPP-Fragen zu diesem Thema abgefragt): Eine compound-Heterozygotie mit zwei Punktmutationen auf verschiedenen Allelen. Nur um die *Relevanz* dieses Wissens zu verdeutlichen: Dieser Krankheitsmechanismus spielt rein rechnerisch maximal bei faszinierenden 0,0016‰ der Bevölkerung eine Rolle. Juhu!

So oder so kommt es zu einer Fehlsynthese des betroffenen Proteins (mit dem stilsicheren Namen *Frataxin*), welche über eine mitochondriale Eisenakkumulation mit vermehrter Radikalfreisetzung zu einem Untergang von spinozerebellären Bahnen, der Hinterstränge, der Pyramidenbahnen und von Neuronen im Ncl. dentatus führt.

KLINIK:

Die Erkrankung beginnt mit einer progredienten Ataxie, häufig kommt es zu begleitenden atrophen PAresen mit fehlenden Muskeleigenreflexen, zu einer Störung der Hinterstrangsensibilität und zu einer Dysarthrie. Da das Frataxin aber auch in anderen Zellen außerhalb des ZNS vorkommt leiden 70 bis 80% der Betroffenen auch an Reizleitungsstörungen des Herzens und einer hypertrophen Kardiomyopathie. Weitere Symptome sind ein Hohlfuß, eine Kyphoskoliose und Störungen der Okulomotorik.

PROGNOSE:

Nach circa 11 Jahren Krankheitsdauer sind mehr als 50% der Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen, nach 35 Jahren sind circa 25% der Betroffenen verstorben, meist an kardiopulmonalen Komplikationen.

Ataxia teleangiectatia (Louis-Bar-Syndrom)

DEFINITION:

Die Ataxia teleangiectatia oder auch Louis-Bar-Syndrom ist eine hereditäre zerebelläre Ataxie, die mit dem vermehrten Auftreten von Teleangiektasien v.a. in den Bindehäuten und der Beugeseite der Extremitäten einhergeht. Zum Teil wird sie auf Grund dieser Kombination auch zu den neurokutanen Syndromen gezählt.

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Die Erkrankung tritt mit einer Prävalenz von maximal 1,2/100.000 Neugeborenen auf und wird autosomal rezessiv vererbt. Betroffen ist bei der Ataxia teleangiectatia das *ATM-Gen*, welches für eine Kinase codiert, die Doppelstrang-Brüche in der DNA reparieren kann. Es sind mehr als 270 Punktmutationen im ATM-Gen bekannt, welche zu einer Ataxia teleangiectatia führen können. Die Heterozygotenfrequenz für Mutationen im ATM-Gen liegt dabei bei etwa 0,5 bis 1% der Bevölkerung.

KLINIK:

Die Klinik besteht aus einer im Kleinkindesalter beginnenden cerebellären Ataxie, choreaartigen Bewegungsstörungen, einer sich entwickelnden Polyneuropathie, einer Verzögerung der geistigen Entwicklung und den namensgebenden Teleangiektasien. Zudem treten vermehrt bronchopulmonale Infekte auf.

PROGNOSE:

Die Prognose der Ataxia teleangiectatia ist schlecht. Die Patienten versterben meist zwischen dem 20. und dem 30. Lebensjahr an den gehäuft auftretenden bronchopulmonalen Infekten.

Weitere autosomal rezessiv vererbte Ataxien

Es gibt natürlich noch eine ganze Reihe weiterer autosomal-rezessiv vererbter Ataxien. Diese sind ebenfalls super-selten und tragen so schöne Namen wie *autosomal-rezessive Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 und Typ 2, Abetalipoproteinämie, Ataxie mit isoliertem Vitamin E-Defizit, Zerebrotendinöse Xanthomatose*. Informationen zu diesen Erkrankungen finden sich z.B. hier (in diesem Beispiel für die zerebrotendinöse Xanthomatose).

X-chromosomal rezessiv-vererbte Ataxien

Fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom

Das *Fragile-X-Syndrom* ist die häufigste Ursache einer geistigen Behinderung bei Jungen. Das Fragile-X-Syndrom ist eine CGG-Repeat-Erkrankung, welche ab einer Repeat-Anzahl von 200 (physiologisch sind weniger als 44) zu klinischen Symptomen kommt. Bei einer Anzahl von < 200 Repeats war man bislang davon ausgegangen, dass Nachkommen derart Betroffener ein erhöhtes Risiko haben, an einem Fragilen-X-Syndrom zu leiden, dass die Erhöhung der Repeats aber ansonsten klinisch stumm bleibt.

Seit einigen Jahren gibt es aber zunehmend Berichte von älteren männlichen und weiblichen Trägern dieser *Prämutation*, welche eine progrediente zerebelläre Ataxie und einen zusätzlichen Aktionstremor entwickeln.

Prämutations-Träger haben einen erhöhten Spiegel des FMR1-Proteins im Blut (beim Fragilen X-Syndrom wird das Protein hingegen auf Grund der vielen Repeats nicht mehr synthetisiert), so dass eine Neurotoxizität des FMR1-Proteins diskutiert wird.

Autosomal-dominant vererbte Ataxien

Autosomal-dominante cerebelläre Ataxien (ADCA) / Spinocerebelläre Ataxien (SCA)

SYNONYME UND DEFINITION:

Für die große Gruppe der autosomal-dominanten cerebellären Ataxien (ACDA) existieren noch zwei weitere mehr oder weniger gängige Bezeichnungen: *Spinocerebelläre Ataxie (SCA)* und der übersichtliche Eigenname *Nonne-Marie-Menzel-Erkrankung*. Aktuell sind mehr als 30 verschiedene Unterformen der autosomal-dominanten cerebellären Ataxien beschrieben.

EPIDEMIOLOGIE:

Die Prävalenz aller ACDA/SCA zusammen beträgt 3 bis 4:100.000, die Symptome beginnen meist erst im Erwachsenenalter um das 30. bis 40. Lebensjahr.

KLINIK:

Die autosomal-dominanten cerebellären Ataxien haben klinisch wenig Gemeinsamkeiten, bis auf die namensgebende Ataxie. Die sieben häufigsten Erkrankungsformen sind in dieser Tabelle dargestellt. Auch die autosomal-dominanten cerebellären Ataxien werden chronologisch mit einem Kürzel durchnummeriert, hier ist es *SCA*.

Tabelle 5.3 Die häufigsten Formen der autosomal-dominanten cerebellären Ataxien. Nach: Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

	Mutation	Genprodukt	Klinischer Phänotyp
SCA1	CAG-Repeat-Expansion	Ataxin–1	Ataxie, Pyramidenbahnzeichen, Neuropathie, Dysphagie
SCA2	CAG-Repeat-Expansion	Ataxin–2	Ataxie, langsame Sakkaden, Neuropathie
SCA3	CAG-Repeat-Expansion	Ataxin–3	Ataxie, Pyramidenbahnzeichen, Ophthalmoplegie, Neuropathie, Dystonie, Restless-Legs-Syndrom
SCA6	CAG-Repeat-Expansion	Kalziumkanal-Untereinheit (CACNA1A)	rein zerebelläre Ataxie
SCA7	CAG-Repeat-Expansion	Ataxin–7	Ataxie, Retinadegeneration
SCA14	Punktmutation	Proteinkinase Cy (PKCy)	Ataxie, Myoklonus
SCA17	CAG-Repeat-Expansion	TATA-bindendes Protein (TBP)	Ataxie, Dystonie, Demenz

PROGNOSE:

Bestehen neben cerebellären Symptomen noch weitere Beschwerden, so wird im Durchschnitt nach 17 Jahren die Rollstuhlpflichtigkeit erreicht, das mediale Überleben beträgt 20 bis 25 Jahren. Bei rein zerebellären Ataxien wird ein Rollstuhl nach durchschnittlich 26 Erkrankungsjahren benötigt, die Lebenserwartung ist bei diesen Patienten nicht verkürzt.

Episodische Ataxien

DEFINITION UND KLINIK:

Die episodischen Ataxien zeichnen sich durch kurz andauernde Episoden mit einer zerebellären Ataxie und einer Dysarthrie aus. Bei der ***episodischen Ataxie Typ 1*** bestehen keine weiteren Symptome, die Episoden lassen sich typischerweise durch Scheckreizen, abrupte Bewegungen und körperliche Anstrengung triggern. Die ***episodische Ataxie Typ 2*** ist durch begleitend auftretende episodische Paresen und Schwindelattacken gekennzeichnet, häufig findet sich eine positive Migräneanamnese.

PATHOGENESE:

Beiden Erkrankungsformen liegen Mutationen in Ionenekanal-Genen zu Grunde. Bei der episodischen Ataxie Typ 1 ist dies eine Mutation des KCNA1-Gens, das für eine Untereinheit eines Kaliumkanals codiert, bei der episodischen Ataxie Typ 2 ist das CACNA1A-Gen (codiert für eine Untereinheit eines Kalziumkanals) betroffen.

EPIDEMIOLOGIE:

Die episodischen Ataxien sind sehr seltene Krankheiten, genaue epidemiologische Daten gibt es nicht. Erstmalige Episoden treten in der Regel im Kindes- und Jugendalter auf.

DIAGNOSE UND THERAPIE:

Die episodischen Ataxien werden relativ häufig als funktionelle Störungen, atypische Migräne oder fokale epileptische Anfälle eingeordnet. Dies ist in so fern ungünstig, da man mit Acetazolamid als Carboanhydrase-Hemmer zumindest bei der episodischen Ataxie Typ 2 die Attackenfrequenz signifikant senken kann. Zudem gibt es

Hinweise darauf, dass auch 4-Aminopyridin bei der episodischen Ataxie Typ 2 helfen kann.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Ataxien des Erwachsenenalters

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Degenerative Motoneuronerkrankungen

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

DEFINITION:

Motoneuronerkrankungen kann man ganz prinzipiell in Erkrankungen des ersten Motoneurons (in der motorischen Hirnrinde) und des zweiten Motoneurons (im Vorderhorn des Rückenmarks) unterteilen. Die wichtigste und häufigste Motoneuronerkrankung, die ALS, ist jedoch eine Erkrankung sowohl des ersten zerebralen, als auch des zweiten spinalen, Motoneurons. Dadurch kommt es sowohl zu schlaffen atrophen, als auch zu spastischen Paresen.

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Die Inzidenz der amyothrophen Lateralsklerose (ALS) beträgt in den westlichen Industriestaaten 2 bis 4/100.000 Einwohner, Männer sind häufiger als Frauen betroffen. Die Erkrankung beginnt meistens zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr. Es gibt allerdings auch Einzelfallberichte von betroffenen 20-jährigen.

Die allermeisten ALS-Fälle treten sporadisch auf. In 5 bis 10% der Erkrankungen finden sich jedoch familiäre Häufungen. Hier handelt es sich dann meist um monogenetisch vererbte Erkrankungsformen. Die hierbei betroffenen Gene variieren stark. Gemein ist allen, dass es sich bei ihnen um RNA-Bindungsproteine handelt. Aktuell sind 13 genetisch determinierte Formen bekannt, welche mit ***ALS*** und dann mit einer fortlaufenden Nummer bezeichnet werden.

PATHOGENESE:

Das es bei der ALS zu einer Degeneration von Motoneuronen kommt ist hinlänglich bekannt. Warum dies passiert, ist völlig unklar und sowohl für die sporadischen, als auch für die monogenetischen Erkrankungsformen nicht geklärt.

Schon seit dem 19. Jahrhundert ist bekannt, dass ALS-Patienten relativ häufig Verhaltensstörungen und demenzielle Symptome entwickeln. Je nach Untersuchung und verwendeten Kriterien lassen sich bei 5 bis 36% aller ALS-Patienten kognitive Defizite feststellen. Diese sind häufig (da kommen die > 30% her) relativ diskret ausgeprägt sind, entsprechen in schweren Fällen (ungefähr 5%) meist den Kriterien einer frontotemporalen Demenz. Dies bedeutet aber auch, dass es sich bei der ALS eben nicht um eine *reine* Motoneuronerkrankung handelt, sondern eher um eine degenerative ZNS-Erkrankung, welche schwerpunktmäßig Motoneurone betrifft aber auch andere Krankheitssymptome verursachen kann.

KLINIK:

Die ALS beginnt in der Regel mit einer distal betonten Muskelatrophie mit begleitenden Paresen. Neben den für die Patienten subjektiv meist eindrücklicheren Zeichen einer Erkrankung

des zweiten Motoneurons mit Faszikulationen und nächtlich betonten Muskelschmerzen finden sich in der Untersuchung dann aber auch Zeichen einer Erkrankung des ersten Motoneurons mit gesteigerten Muskeleigenreflexen, Pyramidenbahnzeichen und einem spastisch gesteigerten Muskeltonus.

In ca. 25% aller Fälle, bei älteren weiblichen Patientinnen in > 50% der Erkrankungen, bestehen von Anfang an bulbäre Symptome mit verminderter Mimik, einer Dysarthrie und einer Dysphagie. Zudem weisen diese Patienten häufig eine gesteigerte Affektdurchlässigkeit mit *pathologischem Lachen* oder *pathologischem Weinen* auf.

Sensible Störungen treten bei der ALS nicht auf. Ebenso finden sich normalerweise keine Blasen- und Darmentleerungsstörungen und keine Störung der Okulomotorik.

DIAGNOSTIK:

Alle Motoneuronerkrankungen erfordern zur Diagnostik vor allem eine sorgfältige klinisch-neurologische Untersuchung. Es finden sich bei der ALS asymmetrisch verteilte Paresen, sowie meist auch noch latente, subklinische, Paresen weiterer Muskelgruppen. Die viel zitierten und krankheitstypischen Muskelfaszikulationen sind relativ selten und müssen meist sorgfältig gesucht werden, unter Umständen auch medikamentös mit Cholinesterasehemmern provoziert werden. Meist ist einfacher eine Atrophie der Zunge und Fibrillationen dieser zu sehen. Faszikulationen nennt man an der Zunge übrigens Fibrillationen, weil die Zunge gar keine Muskel-Faszikel aufweist.

Zwingenderweise müssen sowohl Zeichen des zweiten Motoneurons (schlaffe, atrophe Paresen), als auch Zeichen des ersten Motoneurons (spastische Paresen) vorhanden sein. Die Spastik und die damit einhergehenden Reflexsteigerungen können sehr dezent sein und klinisch auch nur durch positive Pyramidenbahnzeichen auffallen. Die Eigenreflexe der Gesichtsmuskeln können aufgrund der Degeneration kortikobulbärer Bahnen gesteigert sein.

Die ALS ist in erster Linie eine klinische und in zweiter Linie eine elektrophysiologische Diagnose. Im EMG finden sich in klinisch und subklinisch betroffenen Muskelgruppen Zeichen der neuerogenen Schädigung mit in der Regel lebhafter Spontanaktivität und einer verminderten Rekrutierung motorischer Einheiten. Die Neurographien der peripheren Nerven ist hingegen unauffällig, ebenso die Testung der langen sensiblen Bahnen per SEP. Die MEP (und insbesondere die zentrale motorische Leitungszeit) sind nur in einzelnen genetisch determinierten Krankheitsformen zwingend pathologisch, sonst dominieren hier uneinheitliche und interindividuell unterschiedliche Befund.

Die formalen Diagnosekriterien, die ***El Escorial Kriterien*** stammen aus den 1950er Jahren, wurden im Jahr 2000 aber noch einmal revidiert neu veröffentlicht. Hauptkritikpunkt auch an den revidierten Diagnosekriterien ist, dass sie *zu streng* sind und damit nur späte und klinisch eh eindeutige Krankheitsverläufe eindeutig detektieren. Das mag zu einer hohen Spezifität und damit zu einer hohen Wertigkeit bei der Verwendung in Studien führen, geht aber an der Realität der klinischen Versorgung vorbei. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Einteilung in eine *definitive*, *wahrscheinliche* oder *mögliche ALS* für die Betroffenen und deren Angehörige kaum vermittelbar ist und ebenfalls an der Versorgungswirklichkeit vorbei geht.

Führt man eine Muskelbiopsie durch, findet sich dort (wie bei dem Erkrankungsmechanismus zu erwarten) eine neurogene

Abbildung 5.4 MRT (FLAIR) eines Patienten mit ALS. Deutlich zu erkennen ist die hyperintense Pyramidenbahn



Muskelatrophie. Gelegentlich lässt sich auch eine begleitende Myopathie mit dann erhöhten CK-Werten im Blut diagnostizieren.

Jeder Patient mit asymmetrisch verteilten, zentral anmutenden, Paresen erhält in der klinischen Realität eine Bildgebung der Neuroachse. Hier kann teilweise auch MRT-morphologisch die Degeneration der Pyramidenbahnen gezeigt werden mit hieraus resultierender Waller'scher Degeneration und Atrophie der betroffenen anatomischen Strukturen.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Eine kausale Therapie für die ALS existiert nicht. Pharmakologisch kann mit dem Glutamatantagonisten Riluzol (Rilutek) eine gewisse Verlängerung der Lebenserwartung (circa drei Monate) erzielt werden.

Der Hauptteil der ALS-Therapie ist jedoch eine symptomatische Therapie. Mit regelmäßiger Physiotherapie und Mobilisierung lassen sich vor allem Immobilitätsschäden vermeiden. Eine frühzeitige Anlage einer PEG bei einer neuerogenen Dysphagie kann die Lebenserwartung um circa sechs Monate verlängern.

Die Prognose der ALS ist infaust, die Krankheit verläuft immer progredient. Dabei ist schlussendlich das Auftreten einer Ateminsuffizienz prognoselimitierend. Dabei kann - bei sonst guter Lebensqualität - eine Heimbeatmung per Maskenbeatmung hilfreich sein und verlängert auch die Prognose noch einmal. Eine Heimbeatmung zögert allerdings das Auftreten einer terminalen Ateminsuffizienz auch nur hinaus und sollte dementsprechend zum richtigen Zeitpunkt auch wieder beendet werden. Vielfach existiert die Sorge, dass man bei einer ALS *qualvoll ersticken* müsse. Dies ist nicht der Fall. Da im Rahmen der Ateminsuffizienz eine Hyperkapnie auftritt, ist es vielmehr so, dass die Patienten in der Regel irgendwann in eine CO2-Narkose geraten und somit sehr friedlich und ohne das Gefühl einer Atemnot versterben.

Generell gilt, dass bei einer ALS immer eine sehr ausführliche und an den jeweiligen Erkrankungsstand angepasste Patienten- und Angehörigen Aufklärung und Begleitung stattfinden soll und auch muss.

Innerhalb von vier bis fünf Jahren versterben etwa 50% der Patienten, treten bulbäre Symptome auf sterben über 60% der Betroffenen innerhalb eines Jahres.

ALS-Varianten

Es werden verschiedene *Varianten* der ALS beschrieben, wobei es immer wieder strittig ist, ob es sich hierbei um *echte* eigenständige Erkrankungen handelt oder nur besondere Verläufe einer ALS.

Primäre Lateralsklerose (PLS)

Bei der primären Lateralsklerose (PLS) soll es sich um eine isolierte Degeneration des ersten Motoneurons handeln. Es kommt demnach nur zu zentralen Paresen, der Verlauf soll günstiger sein, eine Ateminsuffizienz nicht oder nur sehr spät auftreten. Die Erkrankung ist extrem selten, es existieren nur Einzelfallberichte.

Progressive Bulbärparalyse (PBP)

Die progressive Bulbärparalyse hingegen betrifft in erster Linie die kaudalen Hirnnerven. Hier kommt es relativ rasch zu schwerwiegenden Komplikationen mit einer rasch progredienten Dysphagie und einer ebenfalls rasch progredienten Ateminsuffizienz.

Progressive Muskelatrophie (PMA)

Bei der progressiven Muskelatrophie soll hingegen in erster Linie das zweite Motoneuron betroffen sein. Da sich bei nahezu allen beschriebenen Patienten dann irgendwann doch die Kriterien einer ALS nachweisen ließen, wird insbesondere der PMA zunehmend das Merkmal einer eigenständigen Erkrankung abgesprochen.

Spinale Muskelatrophien (SMA)

DEFINITION:

Die spinalen Muskelatrophien (SMA) sind eine Gruppe hereditärer (autosomal-rezessiv vererbter) Erkrankungen die mit einer Degeneration von α-Motoneuronen im Hirnstamm und im Rückenmark einhergehen.

EPIDEMIOLOGIE:

Die SMA sind bei Kindern die nach der cystischen Fibrose am zweithäufigsten zum Tode führenden hereditären Erkrankungen. Die Prävalenz liegt bei circa 1:100.000, die Heterozygotenfrequenz bei circa 1:50.

EINTEILUNG UND VERLAUFSFORMEN:

Die SMA werden in die häufigeren proximal betonten SMA und die deutlich selteneren distal betonten SMA eingeteilt. Für die proximale SMA gibt es eine weitere Unterteilung in vier Unterformen:

- *Typ I = infantile Form (Morbus Werdnig-Hoffmann)*: Die Klinik beginnt innerhalb der ersten sechs Lebensmonate, die Kinder versterben vor dem dritten Lebensjahr. Klinisch charakteristisch ist das *floppy infant-Syndrom*, lebensbegrenzend die Beteiligung der Atemmuskulatur.

- *Typ II = intermediäre Form*: Die Erkrankung beginnt im Alter von 6–8 Monaten, die Kinder erlernen zwar das Sitzen, aber nicht das Stehen. Die Prognose ist ebenfalls nicht gut, die Patienten versterben in der Regel vor der Pubertät an respiratorischen Komplikationen.

- *Typ III = juvenile Form (Morbus Kugelberg-Welander)*: Die Erkrankung beginnt zwischen dem 18. Monat und dem 18. Lebensjahr. Ein Langzeitüberleben ist möglich und beschrieben.

- *Typ IV = adulte Form*: Die Erkrankung beginnt nach dem 18. Lebensjahr mit armbetonten proximalen Paresen und nur selten mit Hirnstammsyptomen. Die Prognose ist meistens normal.

PATHOGENESE:

Die proximalen SMA Typ I bis Typ III sind schlussendlich unterschiedliche Ausprägungen ein und der selben Erkrankung: Einer Mutation auf dem kurzen Arm von Chromosom 5. Für die proximale SMA Typ IV und die distalen Verlaufsformen existieren andere beschriebene Gendefekte. Am Ende scheinen die identifizierten genetischen Krankheitsmechanismen (alle Gendefekte befinden sich auf Genen für RNA-Bindungsproteine) denen der genetisch determinierten ALS-Formen zu entsprechen.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Die Diagnose erfolgt klinisch und gegebenenfalls mittels Genanalyse in Speziallaboren. Eine kausale Therapie existiert naturgemäß nicht. In der symptomatischen Therapie steht regelmäßige Physiotherapie an erster Stelle. Häufig kommt es durch die Betonung von Paresen der proximalen Muskeln, insbesondere der Rückenmuskulatur, zu ausgeprägten Wirbelsäulenfehlstellungen, die teilweise chirurgische Korrekturen erfordern. Insbesondere bei der proximalen SMA Typ III scheint die Anlage eines Tracheostomas und die Langzeit-Beatmung zu einer deutlichen Prognoseverbesserung bei recht guter Lebensqualität zu führen.

Hereditäre Bulbärparalyse (Kennedy-Syndrom)

DEFINITION:

Das Kennedy-Syndrom geistert in erster Linie immer mal wieder durch IMPP-Fragen. Es handelt sich dabei um eine Degeneration spinaler und bulbärer Motoneurone und damit um prinzipiell den selben Krankheitsmechanismus wie bei den SMA. Klinik und Genetik sind jedoch anders.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Das Kennedy-Syndrom wird X-chromosomal vererbt, es handelt sich um eine CAG-Repeat-Erkrankung (< 40 physiologisch). Die Länge der Repeats hat ausnahmsweise keinen Einfluss auf die Schwere der Erkrankung.

KLINIK:

Klinisch kommt es um das 40. Lebensjahr herum zu einem Befall der Gesichts- und Rachenmuskulatur, im Verlauf auch zu einer proximalen Muskelatrophie. Der Krankheitsverlauf ist langsam progredient.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuronenerkrankungen)

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Kraft P, Beck M, Grimm A, Wessig C, Reiners K, Toyka KV. Amyotrophe Lateralsklerose. Nervenarzt 2010;81(10):1218–25.

Witt K, Deuschl G, Bartsch T. Frontotemporale Demenzen. Nervenarzt 2012;84(1):20–32.

Kapitel 6

Bewegungsstörungen

Parkinson-Syndrome

Tremor

Dyskinesien und Dystonien

Myoklonien und Tic-Störungen

Parkinson-Syndrome

Allgemeines zu den Parkinson-Syndromen

EPIDEMIOLOGIE:

Circa 1 bis 2‰ der Bevölkerung leiden unter einem Parkinson-Syndrom, bei den über 60-Jährigen sogar etwa 1%. Davon macht der *klassische* Morbus Parkinson circa 75 % aller Parkinson-Fälle aus, die restlichen 25% verteilen sich auf die verschiedenen atypischen Parkinson-Syndrome.

TYPISCHER UND ATYPISCHER PARKINSON:

Die Unterteilung der Parkinson-Syndrome in typische und atypische Parkinson-Erkrankungen taucht im Folgenden immer wieder auf und soll hier kurz erklärt werden: Kurz und knapp gesagt, der typische Parkinson ist der klassische Morbus Parkinson, fast alle anderen Parkinson-Syndrome (bis auf die symptomatischen Formen) werden als atypische Parkinson-Syndrome bezeichnet.

Atypisch am atypischen Parkinson ist vor allem das schlechte Ansprechen auf eine L-Dopa-Gabe und die oft symmetrisch ausgeprägte Klinik (gegenüber der häufig asymmetrischen Klinik beim Morbus Parkinson). Menschen mit einem atypischen Parkinsonsyndrom erkranken in der Regel in einem deutlich jüngeren Lebensalter, als Patienten mit einem typischen Morbus Parkinson. Zudem bestehen bei den atypischen Parkinson-Syndromen oft zusätzliche Symptome, die *Plus-Symptome*. Die Bezeichnung Parkinson Plus ist zwar veraltet, ist aber dennoch ein anschaulicher Oberbegriff für die atypischen Parkinson-Erkrankungen.

Pragmatisch gesehen ist diese Einteilung zunächst einmal sekundär, da die wirklich wichtige Frage lautet: Dopamin-sensibler Parkinson oder nicht, insbesondere, da sich häufig zu Beginn einer Parkinson-Erkrankung die Frage typischer oder atypischer Parkinson gar nicht beantworten lässt, sondern erst der Krankheitsverlauf hierauf bessere Hinweise gibt.

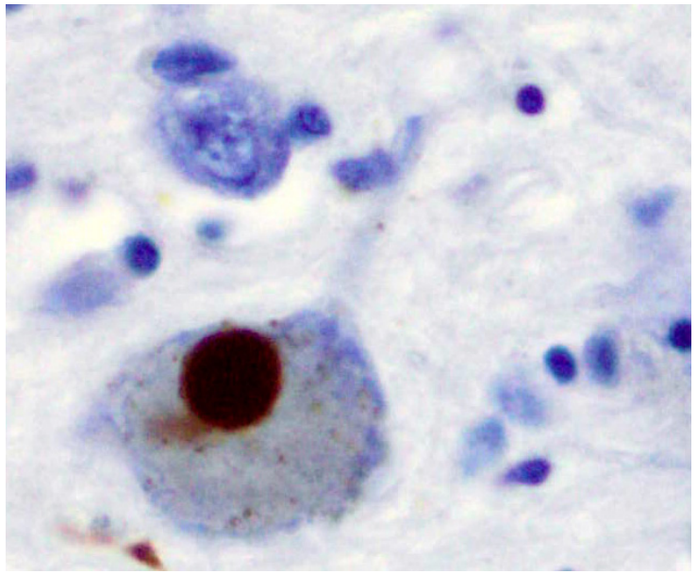
ÄTIOLOGIE:

Die Ätiologie der Parkinson-Erkrankungen ist schlussendlich weiterhin unklar. Zwar können bei einem Teil der Betroffenen Mutationen in bestimmten Genen (PARK-Gen) nachgewiesen werden, der Großteil der Erkrankungen lässt sich jedoch hierauf nicht zurückführen. Familiäre Häufungen werden beobachtet, was - wie so häufig - eine genetische Determination wahrscheinlich macht. Auch Umwelteinflüsse werden diskutiert.

PATHOANATOMIE UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Deutlich umfangreichere Erkenntnisse existieren mittlerweile zum pathoanatomischen und pathophysiologischen Krankheitsverlauf.

Abbildung 6.1 Lewy-Körperchen in einer Zelle der Substantia nigra bei einem Patienten mit einem Parkinson-Syndrom.



Immunhistochemische Färbung, bei der α-Synuclein braun angefärbt wird.

Bei Parkinson-Syndromen sind nahezu immer Veränderungen der Substantia nigra nachweisbar. Es finden sich dort ein degenerativer Untergang der melaninhaltigen Neuronen (deshalb ist die Substanz nigra übrigens schwarz) und narbige Veränderungen durch Reparaturvorgänge durch astrozytären Fasern. Erst wenn circa 60% der dopaminergen Zellen degeneriert sind, stellen sich erste klinische Symptome ein. Auch melaninhaltige Neuronen in anderen Strukturen des Gehirns (zum Beispiel in der Formatio reticularis, dem Hirnstamm, dem Nucleus dentatus und dem Thalamus) sind häufig betroffen.

Histologisch lassen sich in den erkrankten Neuronen meist Lewy-Körperchen erkennen, Einschlusskörperchen, die zu einem großen Teil aus dem Protein α-Synuclein bestehen. α-Synuclein ist physiologisch beim Abtransportmechanismus fertig synthetisierter Proteine beteiligt. Bei monogenen Parkinson-Syndromen lassen sich oft Genveränderungen nachweisen, bei denen α-Synuclein in verstärktem Maße synthetisiert wird. Man nimmt daher an, dass das beim Parkinson überschüssige α-Synuclein zum einen die Proteinbiosynthese der Zellen stört, zum anderen derart im Überschuss vorliegt, dass es seinen eigenen Abbau hemmt und zu den Lewy-Körperchen und dem degenerativen Untergang von Neuronen führt.

BRAAK-STADIEN:

Aktuelle Auffassung ist, dass es sich bei den Parkinson-Syndromen offenbar um eine sich ausbreitende Erkrankung handelt - analog zu den Prionen-Erkrankungen und offenbar auch zur Alzheimer-Demenz. α-Synuclein scheint nämlich ebenfalls zum Einen von Zelle zu Zelle weiter gegeben zu werden, zum Anderen aber auch in nicht betroffenen Zellen plötzlich zu einer Akkumulation von α-Synuclein zu führen. Grund für diese Annahme sind zwei Beobachtungen: α-Synuclein lässt sich in erhöhtem Maße auch extrazellulär - sogar im Liquor - bei Menschen mit einem Parkinson-Syndrom nachweisen, was der Vorstellung der Pathologie eines intrazellulären Einschlusskörperchens irgendwie widerspricht und bei Versuchen mit transplantierten (gesunden) Stammzellen konnten nach einer Weile reproduzierbar α-Synuclein-Aggregate (also Lewy-Körperchen) in den vormals nicht betroffenen - da von außen zugeführten - Zellen nachgewiesen werden.

Außerdem konnte in pathologischen Arbeiten - wie bei der Alzheimer-Demenz - ein Sich-Ausbreiten der histologischen Veränderungen entlang anatomischer Strukturen und Nervenfaser-Verbindungen nachgewiesen werden. Dieses Ausbreiten wird nach dem Erstbeschreiber Herrn Braak in sechs ***Braak-Stadien*** unterteilt, die zunächst sehr akademisch anmuten, aber ein Progress der Pathologie vom enterischen Nervensystem, über die Medulla oblongata, den Bulbus olfactorius, Substantia nigra und später kortikale Strukturen beschreiben. Interessanterweise decken sich diese Beobachtungen mit den anzunehmenden Schädigungsorten der nicht-motorischen Krankheitssymptome, die der motorischen Parkinson-Klinik häufig um

Jahre voraus gehen, so dass auch dieses Phänomen zunehmend plausibler erklärbar erscheint.

Durch den Untergang von dopaminhaltigen Neuronen im komplexen Regelkreis der Basalganglien kommt es zu einem Mangel an Dopamin und zu einer Enthemmung der konträr arbeitenden cholinergen Neuronen. Weiterhin überwiegen Strukturen des Gehirns, die Glutamat als Transmitter benutzen, während der Serotonin- und Noradrenalin-Spiegel oft vermindert ist.

Kurz noch am Rande: Bei Menschen mit einem Parkinson-Syndrom besteht eine erhöhte Koinzidenz mit malignen Melanomen. Eine lange diskutierte Induktion von Melanomen durch L-Dopa kann mittlerweile als unwahrscheinlich erachtet werden, in wie fern dies mit der bei beiden Erkrankungen vorhandenen Pathologie melaninhaltiger Zellen zusammenhängt, ist noch unklar.

TAUOPATHIEN UND SYNUCLEINOPATHIEN:

Wie erwähnt, ähneln sich die aktuellen Erkrankungs- und Ausbreitungsmodelle von Parkinson-Erkrankungen und der Alzheimer-Demenz sehr. Lediglich die betroffenen Eiweißstrukturen sind andere. Dementsprechend hat man versucht, die Erkrankungen anhand der involvierten Einweiße zu sortieren und zu charakterisieren.

Das ergibt dann jeweils eine wilde Mischung aus Demenz und Bewegungsstörung, was zunächst meist unpraktisch und unnötig kompliziert erscheint.

Dennoch - und das ist dann der Witz daran - erklärt diese histologische Einordnung dann doch sehr plausibel die Begriffe *Parkinson plus Demenz* und *Parkinson-Demenz-Komplex*, womit man die Überschneidungen und das *Ineinander-Übergehen* von Morbus

Tabelle 6.1 Tauopathien und Synucleinopathien

Tauopathien	Synucleinopathien
Alzheimer-Demenz	Morbus Parkinson
Kortikobasale Degeneration	Lewy-Körperchen-Demenz
Frontotemporale Demenz	Multisystematrophie
Progressive supranukleäre Blickparese	

Parkinson, Alzheimer-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz meint. Etwas ähnliches kann man auch bei den Tauopathien beobachten, wo man häufig nicht gut zwischen PSP, kortikobasaler Degeneration und Unterformen der frontotemporalen Demenz unterscheiden kann.

Schlussendlich ist das alles wenig verblüffend, wenn man davon ausgeht, dass die Erkrankungen jeweils pro Gruppe dem selben oder einem sehr ähnlichen Pathomechanismus unterliegen. Vielmehr erscheint dann die strenge Unterteilung in die verschiedenen Krankheitsbildern eher historisch bedingt, denn *richtig*.

Medikamentöse Parkinson-Therapie

An den beschriebenen drei Transmitterungleichgewichten setzen auch die derzeit verfügbaren - symptomatischen - medikamentösen Parkinson-Therapien an:

- Erhöhung des zur Verfügung stehenden Dopamins
- Glutamat-Antagonisierung
- Anticholinerge Therapie

Die Erhöhung des zur Verfügung stehenden Dopamins kann wiederum auf verschiedene Arten erreicht werden:

- Durch die direkte L-Dopa-Substitution
- Durch Dopamin-Agonisten
- Durch Hemmung des Dopamin-Abbaus über die Monoaminooxidase-B (MAO-B)
- Durch Hemmung des Dopamin-Abbaus über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT)

L-Dopa-Substitution

ALLGEMEINES UND PHARMAKOLOGISCHE BESONDERHEITEN:

Die Substitution von L-Dopa ist sicherlich das Hauptstandbein einer Parkinson-Therapie, insbesondere in fortgeschritteneren Krankheitsstadien und bei älteren Patienten.

Die pharmakologischen Besonderheiten der L-Dopa-Substitution sind wahrscheinlich fast jedem bekannt, hier aber noch einmal der Vollständigkeit halber: Dopamin selber kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Daher substituiert man die physiologische Vorstufe L-Dopa. Diese kann dann die Blut-Hirn-Schranke penetrieren und wird vor Ort in den Basalganglien durch die ubiquitär vorkommende Dopa-Decarboxylase in Dopamin umgewandelt. Ein Problem besteht aber noch: Die Dopa-Decarboxylase kommt wirklich ubiquitär vor, das heißt auch außerhalb des ZNS. Und außerhalb des ZNS führt ein erhöhtes Dopamin-Angebot zu ausgeprägter Übelkeit, Erbrechen, Motilitätsstörungen des Magens, hypotonen Dysregulationen und Herzrhythmusstörungen. Damit verhindern die Nebenwirkungen der reinen L-Dopa-Substitution verlässlich jeden therapeutischen Ansatz.

DECARBOXYLASEHEMMER:

Die gängige Lösung dieses Problemes ist: Man substituiert mit dem L-Dopa ein Dopa-Decarboxylase-Hemmstoff der praktischerweise – genau wie Dopamin – nicht in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Folglich wird die Umwandlung von L-Dopa in Dopamin außerhalb des ZNS gehemmt, innerhalb findet sie jedoch statt. Durchgesetzt haben sich zwei verschiedene Dopa-Decarboxylasehemmer: Benserazid und Carbidopa. Die Kombination L-Dopa + Benserazid wird als *Madopar* oder *Restex* (beim Restless Legs Syndrom) verkauft, L-Dopa + Carbidopa als *Nacom* oder *Levodopa comp.* und mit dem zusätzlichem COMT-Hemmer Entacapon (s.u.) als *Stalevo*. Für die Wirksamkeit der Präparate spielt es überhaupt keine Rolle, welcher Decarboxylasehemmer verwendet wird, theoretisch sind diese austauschbar.

WIRKUNG UND WIRKVERLUST:

Eine L-Dopa-Substitution verbessert vor allem Hypo-/Akinese und Rigor und weniger Tremor, Gangstörung und Haltungsinstabilitäten. Dopamin hat nur eine sehr kurze Halbwertszeit. Daher ist es bei Einnahme von Dopamin-Tabletten für eine *normale* Dopamin-Wirkung erforderlich, dass das substituierte Dopamin von den Zellen der Substantia nigra zunächst aufgenommen und dann in physiologischen Mengen freigesetzt wird. Folglich kann eine suffiziente L-Dopa-Substitution nur so lange funktionieren, wie noch ausreichend Dopamin-speichernde Zellen zur Verfügung stehen. Nach ca. fünf Jahren Krankheitsaktivität sind jedoch in der Regel so viele Zellen zu Grunde gegangen, dass durch eine externe L-Dopa-Substitution

zunächst zu viel und später zu wenig an Dopamin vorhanden ist und es zu Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien kommt.

RETARD-PRÄPARATE:

Die erste Versuch dieses Problem zu lösen, war die Entwicklung von L-Dopa-Retard-Tabletten. Nun ist bei Menschen mit einem Parkinson-Syndrom die Darmmotilität durch die Beteiligung des enterischen Nervensystems an der Erkrankung in der Regel stark gestört. Parallel scheint die angestrebte gleichmäßige Dopamin-Freisetzung aus den Retard-Präparaten leider nicht sonderlich gleichmäßig zu funktionieren, so dass eine zufriedenstellende Parkinson-Einstellung mit L-Dopa-Retardpräparaten kaum gelingt. Daher führen die Retardmedikamente ein Nischendasein und werden vor allem zur Nacht gegeben, um nachts - wo es auf Fluktuationen nicht so ankommt - eine gewisse und länger anhaltende Dopaminwirkung zu erreichen und so zum Beispiel Toilettengänge usw. zu erleichtern.

JEJUNALE L-DOPA-GABE:

Ein klinisch deutlich besseres Ergebnis kann man insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien - in denen eine suffiziente Einstellung mit Tabletten nicht mehr möglich ist - mit der kontinuierlichen jejunalen L-Dopa-Substitution (Duodopa) erreichen. Zudem gehen unter der kontinuierlichen L-Dopa-Substitution auch motorische Wirkfluktuationen (sowohl On-, als auch Off-Symptome) meist deutlich und dauerhaft zurück. Hauptnachteile dieses Verfahrens sind die Notwendigkeit der Anlage einer PEJ (schlussendlich eine PEG mit einem jejunalen Schenkel) und des Tragens einer Medikamentenpumpe und die sehr hohen Tagestherapiekosten.

Die meisten Patienten stellen die Pumpe (die man sich hinsichtlich Größe und Praktikabilität wie ein LZ-EKG- oder LZ-RR-Gerät vorstellen muss) über Nacht ab. Das heißt, schlussendlich setzt man *nur* die über den Tag gegebene L-Dopa-Dosis auf die jejunale Substitution um. Zum Umrechnen muss man folgendes wissen: In einer Duodopa-Kassette befinden sich 2000 mg L-Dopa auf 100 ml. Das heißt 1 ml enthält 20 mg L-Dopa. Der Rest ist dann Dreisatz. Für unseren Beispiel-Patienten (siehe unten) hieße das, 750 mg über 14 Stunden = 53,6 mg/h. Geteilt durch 20 mg/ml landet man bei 2,7 ml/h.

Man kann die jejunale L-Dopa-Substitution dann noch weiter verfeinern, so lassen sich eine Startdosis (statt der Madopar LT-Gabe), sowie eine Extradosis als Bedarfsgabe definieren und voreinstellen. Darüber hinaus verändert sich erfahrungsgemäß während der kontinuierlichen L-Dopa-Gabe auch die Resorption des L-Dopa im Darm - da die gestörte Darmmotilität bei der Duodopa-Gabe weniger relevant ist - und nach einer gewissen Gewöhnungsphase nach der Pumpenanlage muss die L-Dopa-Dosis noch einmal neu eingestellt werden (und meistens eher reduziert werden).

L-DOPA-TEST:

Da - wie erwähnt - die Unterscheidung typischer / atypischer Parkinson zu Beginn einer Parkinson-Erkrankung häufig gar nicht möglich ist und dies für die Therapie auch erst mal gar nicht relevant ist, wird immer versucht die einzig wirklich therapierelevante Frage zu beantworten: Liegt ein Dopamin-sensibles Parkinson-Syndrom vor, oder nicht? Die Dopamin-Sensitivität kann sich allerdings insbesondere bei atypischen Parkinson-Erkrankungen im Verlauf ändern.

Getestet werden kann die Dopamin-Sensitivität entweder mittels Apomorphin-Test, oder mittels dem etwas einfacher durchzuführenden L-Dopa-Test.

Hierzu erhält der Patienten nach mehrtägiger Vorbereitungsphase mit Gabe von Domperidon (Motilium) zur Vermeidung heftiger gastrointestinaler Nebenwirkungen nüchtern 200 bis maximal 300 mg unretardiertes L-Dopa.

Vor und nach dem Test wird mittels entsprechendem Scoring (zum Beispiel UPDRS) oder klinisch das Ansprechen auf L-Dopa überprüft.

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN:

Nebenwirkungen jedweder L-Dopa-Substitution sind die oben erwähnten peripheren Dopamin-Wirkungen, sowie Psychosen, Halluzinationen, Angstzustände, Schwitzen, Pollakisurie und vermehrte Tagesmüdigkeit. Die viele Jahre angenommene direkte Neurotoxizität von L-Dopa konnte in den bisherigen hierzu durchgeführten Studien nicht verifiziert werden, allerdings bestätigte sich, dass eine höhere kumulative L-Dopa-Gesamtdosis (> 400 mg Tagesdosis) mit vermehrtem Auftreten von Dyskinesien im weiteren Krankheitsverlauf einhergeht. Die jejunale kontinuierliche L-Dopa-Gabe scheint aus bislang nicht verstandenen Gründen häufig zu Vitamin B12-Mangel zu führen.

Relativ kontraindiziert sind L-Dopa-Präparate bei Engwinkelglaukom, absolut bei schwerer Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz.

Dopamin-Agonisten

Dopamin-Agonisten sind v.a. zu Beginn einer Parkinson-Erkrankung ein interessantes Medikament. Sie binden an zentrale Dopamin-Rezeptoren und imitieren dort eine Dopamin-Wirkung. Eine Stärke der Dopamin-Agonisten ist, dass sie durch die L-Dopa-sparende Wirkung das Dyskinesierisiko verringern und damit dann auch in späteren Krankheitsstadien ein mittlerweile etablierter Therapiebaustein geworden sind.

ERGOT-DOPAMINAGONISTEN:

Zunächst wurden die so genannten Ergolin-Dopaminagonisten entwickelt, gängige Präparate sind: Bromocriptin (Pravidel), Lisurid (Cuvalit), Cabergolin (Cabaseril) und Pergolid. Diese Präparate haben jedoch schnell einen zweifelhaften Ruf entwickelt, da sie nach längerem Gebrauch retroperitoneale und -pleurale Fibrosen induzieren können, außerdem eine Verdickung von Herzklappen. Aus diesem Grund werden die Präparate mittlerweile nur noch als Reservemedikamente eingesetzt.

NON-ERGOT-DOPAMINAGONISTEN:

Die neueren Dopamin-Agonisten (Non-Ergoline) Ropinirol (Requib), Pramipexol (Sifrol), Pirebedil (Clarium) und Rotigotin (Neupro) scheinen deutlich seltener bis gar nicht Fibrosen auszulösen, ansonsten sind Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil beider Substanzklassen nahezu gleich.

Rotigotin kann als Plaster transdermal substituiert werden und bietet sich so bei Schluckstörungen an. Pramipexol existiert auch als Retard-Präparat mit guter Wirksamkeit und muss dann nur einmal täglich anstatt drei Mal eingenommen werden.

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN:

Die häufigsten Nebenwirkungen sind jedoch das vermehrte Auftreten produktiver psychotischer Symptome (doppelt so häufig wie unter L-Dopa). Dann sind die Medikamente für den weiteren Gebrauch beim jeweiligen Patienten kontraindiziert. Außerdem sind das Auftreten von Impulskontrollstörungen beschrieben und die schon bei den L-Dopa-

Tabelle 6.2 Äquivalenzdosen Dopaminagonisten

Wirkstoff	Handelsname	Äquivalent
Ergolin-Dopaminagonisten		
Bromocriptin	Pravidel	10 - 15 mg
Cabergolin	Cabaseril	2 mg
Lisurid	Cuvalit	1 mg
Pergolid	Parkotil	1 mg
Non-Ergolin-Dopaminagonisten		
Pramipexol	Sifrol	0,7 - 1 mg
Ropinirol	Requib	3 - 5 mg
Rotigotin	Neupro	4 mg/24h
Piribedil	Clarium	60 - 90 mg

Präparaten erwähnten Nebenwirkungen. Das klingt zunächst immer ein wenig niedlich, ist aber - wenn es auftritt - für die Betroffenen ein Desaster. Spiel- und Kaufsucht können Existenzen in kürzester Zeit ruinieren und auch die oft ein wenig belächelte Hypersexualität kann die oft älteren Patienten, ihre Partnerschaften, Familien und Bekanntenkreise in schwere Konflikte und Belastungen stürzen.

APOMORPHIN:

Auch bei Apomorphin handelt es sich schlussendlich um einen Dopamin-Agonisten, auch wenn Anwendungsweise und Indikationen sich von der der *herkömmlichen* Dopamin-Agonisten komplett unterscheiden.

Die gute Wirksamkeit von Apomorphin bei der Behandlung der Parkinson-Erkrankungen ist seit den 1950er Jahren bekannt und dokumentiert und dennoch hat es sich im Vergleich zu den anderen Dopaminagonisten, aber auch im Vergleich zu L-Dopa nie richtig durchsetzen können. Dies liegt in erster Linie an der sehr, sehr kurzen Halbwertszeit und der Tatsache, dass Apomorphin nach oraler Gabe in der Leber sofort deaktiviert wird und somit für die orale Gabe nicht geeignet ist. Seit den 1980er Jahren existieren Applikationssysteme für eine s.c.-Anwendung von Apomorphin. Nach Applikation kommt es innerhalb von 10 min zur vollen Wirksamkeit, diese hält jedoch nicht länger als 60 min an. Für Apomorphin gibt es zwei Anwendungsmöglichkeiten:

Zum Einen gibt es den Apomorphin-Pen, bei dem eine einmalige oder mehrmalige s.c.-Injektion von Apomorphin in Off-Krisen möglich ist. Dies erfolgt praktisch genauso wie bei einem Insulin-Pen bei einem Diabetiker. Notwendig ist bei Einstellung auf Apomorphin als Bedarfsmedikament, einmal die individuelle Schwellendosis herauszufinden, was relativ einfach ist: In einem Off werden 1 mg s.c. injiziert. Ist nach 15 Minuten keine ausreichende Wirkung vorhanden, wird erneut 1 mg injiziert. Dies wird fortgeführt, bis eine gute Beweglichkeit erreicht ist. Die Höchstdosis hierbei beträgt zwischen 5 bis 7 mg. Auf diesen *Schwellenwert* wird nun der Pen eingestellt, der Patient hat dann ein einfach zu bedienendes Notfallmedikament, welches er bei starken Wirkfluktuationen im Off anwenden kann.

Die zweite Anwendungsmöglichkeit ist die dauerhafte Gabe über eine Apomorphin-Pumpe. Dies funktioniert vom Prinzip ähnlich wie bei der Duodopa-Pumpe, allerdings ist für die Funktion der Pumpe kein invasiver Eingriff notwendig. Die Applikation erfolgt auch hier subkutan. Die Dosisrate wird anhand der Apomorphin-Schwellendosis mit so einer Tabelle der Herstellerfirma ermittelt.

Hauptnebenwirkung sind starke Übelkeit und Erbrechen (Vorbehandlung mit Domperidon unerlässlich) und lokale Hautreaktionen an der Einstichstelle. Natürlich können auch die anderen dopaminergen Medikamentennebenwirkungen auftreten, wobei Halluzinationen und Psychosen wohl etwas seltener als bei L-Dopa und den *normalen* Dopaminagonisten aufzutreten scheint. Sehr selten ist das Auftreten von Eosinophilien und hämolytischen Anämien, dennoch sind regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig.

MAO-B-Hemmer

Während MAO-A-Hemmer als Antidepressiva eingesetzt werden (zum Beispiel Moclobemid (Aurorix)) und dort - kritischen Stimmen zu Folge - gar nicht antidepressiv, sondern ausschließlich antriebssteigernd wirken haben sich die MAO-B-Hemmer ihre Nische in der Parkison-Therapie gesucht. Die bisher etablierten Wirkstoffe sind Selegilin (Movergan) und Rasagilin (Azilect). Relativ neu (02/2015) zugelassen ist zudem Safinamid (Xadago).

MAO-B-HEMMER DER ERSTEN UND ZWEITEN GENERATION:

Selegilin und Rasagilin hemmen irreversibel die MAO-B. Selegilin hat dabei eine Halbwertzeit von ca. 40 Tagen. Während in tierexperimentellen Studien Hoffnungen auf eine neuroprotektive Wirkung bestand, hat sich dies in klinischen Untersuchungen nicht bestätigt. Mit Selegilin lässt sich die L-Dopa-Dosis um ca. 10-15% senken bei gleicher Wirksamkeit. Insgesamt ist Selegilin auf Grund möglicher kardialer Nebenwirkungen mit erhöhter diesbezüglicher Mortalität umstritten, kann zudem auch das Auftreten von Dyskinesien begünstigen oder verstärken. Erwähnenswert ist zudem noch das Serotonin-Syndrom, welches sowohl bei der Kombination von SSRI mit MAO-A- als auch mit MAO-B-Hemmern auftreten kann. Insgesamt wird Selegilin - wenn überhaupt - nur noch als Reservepräparat eingesetzt.

Rasagilin ist der neuere der beiden MAO-B-Hemmer und konnte in einer Studien tatsächlich eine neuroprotektive Wirkung zeigen (wenn auch nur in einer Dosierung und in der höheren parallel getesteten wiederum nicht). In jedem Fall lässt sich durch die 1 x tägliche Gabe von Rasagilin der selbe Effekt erzielen wie mit der zusätzlichen Entacapon-Gabe zu jeder L-Dopa-Dosis (s.u.). Außerdem wirkt Rasagilin auch als Monotherapie bei Erstbehandlung von Parkinson-Syndromen. Die übliche Dosis beträgt 1 mg Rasagilin / Tag. Allerdings besteht Substanzgruppen-bedingt ein ähnliches Risiko für ein Serotonin-Syndrom bei Kombination mit SSRI wie bei Selegilin. Der große Vorteil von Rasagilin ist aber die ansonsten vorhandene vollkommene Nebenwirkungs-Freiheit.

MAO-B-HEMMER DER DRITTEN GENERATION:

Als solcher wird Safinamid beworben. Laut herstellender Pharmafirma hemmt Safinamid nicht nur die MAO-B, sondern reduziert auch die *"glutamatergen Überaktivität, indem aktivitätsabhängig Natrium- und Kalziumkanäle blockiert werden"*. Während die On-Zeit-Verbesserung bei ca. 1 Stunde/Tag liegt und damit vergleichbar mit den herkömmlichen MAO B-Hemmern ist, gibt es durch die Anti-Glutamat-Wirkung auch einen therapeutischen Effekt auf Dyskinesien, der wohl sehr deutlich sein soll. Zudem besteht wie bei Rasagilin ein extrem günstiges Nebenwirkungsprofil: Es gibt keine relevanten Nebenwirkungen.

IQWiG und gemeinsamer Bundesausschuss sehen den Mehrnutzen von Safinamid sehr skeptisch und attestieren dem Präparat keinen

nachweisbaren Zusatznutzen gegenüber einer Therapie z.B. mit L-Dopa und COMT-Hemmern (IQWiG, gemeinsamer Bundesausschuss).

COMT-Hemmer

Die beiden üblichen Präparate haben wohl klingende Handelsnamen: Entacapon (Comtess) und Tolcapon (Tasmar). Tolcapon musste auf Grund lebertoxischer Nebenwirkungen vom Markt genommen werden und ist mittlerweile zwar wieder zugelassen, allerdings unter strengen Sicherheitsauflagen. Die empfohlene Tolcapon-Dosis ist 100 mg 1-1-1. Hiermit kann eine ca. 20% geringere L-Dopa-Tagesdosis bei gleicher Wirksamkeit erreicht werden. Entacapon hingegen muss in fester Dosis (200 mg) mit jeder L-Dopa-Gabe eingenommen werden, wirkt in etwa genauso gut wie Tolcapon. Zudem gibt es L-Dopa schon als Fertigarzneimittel in der Kombination mit Entacapon (Stalevo). Indiziert sind COMT-Hemmer v.a. bei Patienten unter L-Dopa-Substitutionstherapie mit Wirkungsfluktuationen, da sie durch Hemmung des Dopamin-Abbaus einen längeren und gleichmäßigeren Dopamin-Wirkspiegel begünstigen können. Als Monotherapie werden COMT-Hemmer jedoch nicht gegeben. Als *Experten-Tip* kann gelten, bei der Einstellung auf L-Dopa + Entacapon folgendes Dosierschema zu verwenden: 25 mg mehr in der ersten Tagesdosis, da sich über den Tag ein additiver Effekt einstellt. D.h., man hätte z.B. so ein Schema: 125-100-100-100-100 mg über den Tag.

Die Nebenwirkungen entsprechen einer Dopamin-Überdosierung, dazu kommen eine harmlose Gelbfärbung des Urins, Transaminasenerhöhungen und selten auch arzneimittelinduzierte Hepatitiden.

Weniger Glutamat

Dieser pharmakologische Ansatz wird durch den Einsatz von NMDA-Antagonisten verfolgt. Klinisch relevant ist eigentlich nur ein Wirkstoff: Amantadin (PK-Merz). Amantadin ist auch deshalb von besonderem Interesse, weil es sich hierbei um das einzige Parkinson-i.v.-Medikament handelt. Indiziert ist Amantadin theoretisch fast immer, es bessert nahezu alle Parkinson-Symptome – auch den Tremor und Vigilanz- und Hirnleistungsstörungen. Die maximale Dosis beträgt 200 mg 1-1-1, eine übliche *mittlere* Dosis 100 mg 1-1-1.

Das Hauptproblem ist das vermehrte (und zwar wirklich häufige) Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Schwindel, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Übelkeit, Senkung der epileptischen Anfallsschwelle, Induktion von Psychosen, Unruhe, supraventrikuläre Rhythmusstörungen, Verlängerung der QT-Zeit und eine Harnretention bei Prostatahyperplasie. Amantadin interagiert zudem mit einer ganzen Reihe von Medikamenten und führt zu einer Wirkungsverstärkung, insbesondere von Neuroleptika und anderen Parkinson-Medikamenten. Dieses Interaktionspotential und die v UAW führen dazu, dass Amantadin im klinischen Alltag relativ selten eingesetzt wird.

Wo es allerdings seinen Stellenwert hat, ist in der Therapie von Dyskinesien. Allerdings verliert sich diese antidyskinetische Wirkung nach circa 2 Jahren Amantadin-Gabe. Daher wird Amantadin meist zur Überbrückung vor einer invasiven Therapieform (zum Beispiel bis zu einer jejunalen L-Dopa-Substitution) verwendet.

Weniger Acetylcholin

Dem Überwiegen von cholinergen Neuronen beim Parkinson versucht man durch den Einsatz von Anticholinergika zu begegnen. Darüber hinaus sind Anticholinergika auch das Mittel der Wahl bei medikamenteninduzierten Bewegungsstörungen wie Frühdyskinesien.

Es gibt eine ganze Reihe von anticholinergen Substanzen, aber ein Medikament dominiert: Biperiden (Akineton). Weitere Wirkstoffe sind Benzatropin (Congenitol), Pirinidol (Parks) und noch weitere deutlich weniger bekannte Medikamente.

Alle Wirkstoffe blockieren zentrale und periphere Muskarin-Rezeptoren. Hauptwirkung ist eine Verringerung von Tremor und Rigor.

Die Nebenwirkungen sind als das, was man als anticholinerge Wirkungen kennt: Harnverhalt, Obstipation, Übelkeit, Glaukom, weniger Schweißdrüsensekretion, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Schwindel, Gedächtnisstörungen, Müdigkeit, Benommenheit.

Insbesondere das Auftreten, bzw. bei den meisten Parkinson-Patienten die Verschlechterung von kognitiven Defiziten führt dazu, dass Anticholinergika fast nur zur Behandlung iatrogener Parkinsonoide (zum Beispiel Frühdyskinesien) eingesetzt wird. Vielmehr benötigen viele Parkinson-Patienten auf Grund der häufig auftretenden demenziellen Entwicklung im Verlauf cholinerg wirkende Antidementiva.

Zukünftige Therapien

Zukünftige Therapien der Parkinson-Syndrome setzen idealerweise schon beim Auftreten der nicht-motorischen Frühsymptome an, dann, wenn das Sich-Ausbreiten der α-Synuclein-Aggregate (Lewy-Körperchen) noch nicht sehr weit fortgeschritten ist und die Erkrankung wirklich aufgehalten werden könnte.

Typischer Parkinson: Morbus Parkinson

ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE:

Neben den idiopathischen Formen (was im Endeffekt ja nur heißt, das man die Ursache der Erkrankung nicht kennt), sind hereditäre Formen der typischen Parkinson-Erkrankung häufiger, als noch vor wenigen Jahren vermutet. Mittlerweile wurde eine ganze Reihe von Genmutationen entschlüsselt, die zu einem typischen Parkinson führen. Circa 19% der Kinder von betroffenen Eltern entwickeln selber einen Parkinson im Verlauf, so dass eine Vererbbarkeit wohl vorliegt, diese jedoch augenscheinlich multifaktoriell ist. Die Unterscheidung idiopathisch - genetisch ist zurzeit jedoch rein akademisch, da die symptomatische Therapie die selbe ist.

Der typische Parkinson tritt normalerweise zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr auf, Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Weitere epidemiologische, aber auch insbesondere pathophysiologische Informationen finden sich hier.

Klinik:

Mittlerweile weiß man, dass die allen bekannte *Kernklinik* Rigor, Tremor, Akinese nur einen Teil der Parkinson-Erkrankung ausmacht und die Erkrankung deutlich über diese motorischen Kernsymptome

hinausgeht. Viele Jahre vorher kommt es bei fast allen später von einer klinisch manifesten Parkinson-Erkrankung betroffen Menschen zu nicht-motorischen Symptomen:

NICHT-MOTORISCHE SYMPTOME:

Die nicht-motorischen Symptome haben in den letzten Jahren mit der Suche nach Pathomechanismen in der Frühphase der Parkinson-Erkrankung enorm an Bedeutung gewonnen, da man - wenn man die Erkrankung noch vor den ersten motorischen Symptomen erkennen und behandeln und dann gegebenenfalls sogar stoppen könnte - einen riesigen Fortschritt in der Parkinson-Behandlung erzielt hätte (man erinnere sich, zum Auftreten motorischer Symptome sind schon bis zu 60% der dopaminergen Neurone degeneriert). Die wichtigsten Frühsymptome sind:

Affektive Störungen:

Depressionen und auch Angststörungen treten bei Menschen mit einem Parkinson-Syndrom zwei bis drei Mal häufiger, als in der Normalbevölkerung auf, und das auch oft schon Jahre vor den ersten Parkinson-Symptomen. Nun handelt es sich hierbei um derart häufige Erkrankungen, dass diese als Früherkennungs-Parameter alleine eher nicht taugen. Der genaue Grund für diese Häufung von affektiven Erkrankungen ist bislang unklar, allerdings spielen natürlich noradrenerge und cholinerge Neurone auch eine entscheidende Rolle bei affektiven Erkrankungen.

Obstipation:

Auch dies ist natürlich ein unglaublich häufiges Symptom beim älteren Menschen. Bei Patienten mit einem Morbus Parkinson ist die Darmmotilität ebenfalls häufig schon Jahre vor den ersten motorischen Symptomen gestört. Dennoch ist auch die Obstipation als alleiniger Früherkennungs-Parameter wohl nicht geeignet. Pathologisch lassen sich schon früh (entsprechend der Braak-Stadien) Lewy-Körperchen im enterischen Nervensystem feststellen.

Riechstörung:

Eine Hyposmie liegt bei über 90% aller Parkinson-Patienten vor und manifestiert sich meist viele Jahre vor Auftreten der motorischen Symptome. Bei Fehlen anderer Erklärungen (Schädel-Hirn-Trauma, schwerer durchgemachter Infekt) und Vorhandensein weiterer möglicher Frühsymptome (oder einem auffälligen Ultraschallbefund, s.u.) ist dies hochverdächtig auf einen sich entwickelnden Parkinson.

REM-Schlaf-Störungen:

Menschen mit einer REM-Schlaf-Störung entwickeln in bis zu 60% im Verlauf ein Parkinson-Syndrom. Die Schwierigkeit ist natürlich, eine derartige Schlafstörung zu erkennen, was ohne Schlaflabor schwierig wird, häufig werden REM-Schlaf-Störungen jedoch durch LebenspartnerInnen berichtet (lebhaftes Ausagieren von Träumen, lautes Sprechen / Rufen / Schreien im Schlaf) und bräuchten dann jedoch die entsprechende Würdigung. Auch die REM-Schlaf-Störung ist bei Vorhandensein weiterer (auch unspezifischerer) Frühsymptome oder einem pathologischen Ultraschallbefund hochverdächtig auf ein Parkinson-Syndrom im Frühstadium.

MOTORISCHE KERNSYMPTOME:

Der typische (Morbus) Parkinson im klinischen Vollbild imponiert als hypokinetisch-rigide Bewegungsstörung und zeichnet sich durch die schon erwähnten Kernsymptome Akinese, Rigor, Tremor aus. Die Erkrankung ist typischerweise lateralisiert, das heißt, eine Seite ist stärker betroffen als die andere. Daher beginnt ein Parkinson auch meistens zunächst einseitig.

Zur ***Akinese*** gehören unter anderem das kleinschrittige vornübergebeugte Gangbild, die Hypomimie, sehr wenige Spontanbewegungen, ein seltener Lidschlag, die hypophone Stimme und eine Mikrographie. Zudem fallen das fehlende Mitschwingen der Arme (insbesondere auf der stärker betroffenen Seite) beim Gehen auf. Die Anzahl der Wendeschritte beim Umdrehen ist erhöht. Alle Bewegungen werden korrekt, aber verlangsamt ausgeführt.

Als ***Rigor*** bezeichnet man eine kontinuierliche hölzern-wächsernde Erhöhung des Muskeltonus. Ein Rigor ist im Gegensatz zur Spastik nicht geschwindigkeitsabhängig und lässt sich auch nicht durchbrechen. Das oft beschriebene Zahnradphänomen ist nicht immer vorhanden. Der Rigor kann auch dezent ausgeprägt sein, so dass er nur durch eine Bahnung diagnostiziert werden kann. Dazu lässt man den Patienten mit der anderen Extremität simple repetitive Bewegungsabläufe ausführen, der Rigor in der untersuchten Extremität steigert sich dadurch deutlich.

Während Akinese und Rigor praktisch immer bei Parkinson-Patienten vorhanden sind, findet sich der landläufig als so typisch empfundene ***Tremor*** nur in circa 60% der Fälle. Er ist vor allem ein Ruhetremor mit einer mittleren Frequenz von 6 bis 7 Hz und mittlerer Amplitude. Auch der Tremor ist typischerweise lateralisiert.

Die motorischen Kernsymptome müssen nicht gleich stark ausgeprägt sein. Dementsprechend kommt es bei einem Teil der Betroffenen zu Parkinson-Erkrankungen mit allen drei Symptomen (Äquivalenztyp), zu tremordominanten oder akinetisch-rigiden Verlaufsformen.

TYPISCHE SYMPTOME IM KRANKHEITSVERLAUF:

Im weiteren Krankheitsverlauf ist das Auftreten von Dyskinesien typisch, meist als als On-Symptom (zu viel L-Dopa vorhanden). Es gibt aber auch Off-Dyskinesien (gerade zu wenig L-Dopa vorhanden). Im Off sind allerdings Dystonien deutlich häufiger, die meist als sehr schmerzhaft empfunden werden. Auch ein Freezing ist im Verlauf häufig. Hierunter versteht man eine Start-, aber auch Weiterlaufhemmung, gegebenenfalls auch aus voller Bewegung, dann häufig mit Stürzen vergesellschaftet. Ein weiteres häufiges Symptom ist die posturale Instabilität, also das Fehlen von Stellreflexen bei Stolperreizen. Dabei fallen Parkinson-Patienten typischerweise nach vorne, nicht nach hinten. Mindestens 25 bis 30% der Patienten mit einem Morbus Parkinson entwickeln im Krankheitsverlauf eine Demenz. Zur Unterscheidung zum Beispiel von einer Lewy-Körperchen-Demenz wird gefordert, dass diese sich beim typischen Parkinson erst frühestens fünf Jahre nach dem Auftreten erster motorischer Symptome manifestiert.

DIAGNOSTIK:

Nach wie vor ist die Diagnose eines Morbus Parkinson in der Regel eine klinische Diagnose. Dabei erscheint bis auf die beschriebenen auffälligen motorischen Befunde normalerweise regelhaft, die Pyramidenbahnzeichen beim typischen Parkinson negativ. Mittels Bildgebung (MRT) werden lediglich andere Ursachen für die Beschwerden ausgeschlossen und Hinweise für oder gegen das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms gesucht.

Sinnvoll ist immer die Durchführung eines L-Dopa-Testes zur Überprüfung der Dopaminsensivität. Zudem sollte immer eine kognitive Testung erfolgen, die bei Erstdiagnose eigentlich normal ausfallen sollte. Ein pathologischer Befund kann Hinweise auf ein

atypisches Parkinson-Syndrom geben. Bei Hinweisen auf eine autonome Dysregulation sollte eine autonome Funktionsdiagnostik ergänzt werden.

Frühstadien der Parkinson-Erkrankung lassen sich entweder nuklearmedizinisch per DaTSCAN, oder - so wird es zumindest teilweise behauptet - preiswerter und mindestens genauso gut mit einem standardisiertem Riechtest (Sniffin' Sticks, Link) zur Detektierung einer Hyposmie und einer transkraniellen Ultraschalluntersuchung diagnostizieren. Bei der Ultraschalluntersuchung wird die Substantia nigra dargestellt (was mit ein wenig Übung und einem ausreichend guten Schallfenster recht einfach gelingt) und dort nach Zonen mit vermehrter Echogenität gesucht. Diese korrelieren ab einer gewissen Größe gut mit einem Parkinson-Syndrom. Auffälligkeiten in den Stammganglien oder eine Erweiterung des dritten Ventrikels als Zeichen einer fortgeschrittenen Hirnatrophie sprechen eher für ein atypisches Parkinson-Syndrom.

THERAPIE:

Wie nun schon mehrfach erwähnt, existiert keine kausale Parkinson-Therapie. Alle zur Verfügung stehenden Therapien sind rein symptomatisch. Daher richtet sich auch der Behandlungsbeginn einzig und allein nach dem Leidensdruck und der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten.

First-Line-Therapie:

Bei Patienten, welche jünger als 70 Jahre alt sind, strebt man zunächst eine Therapie mit Dopaminagonisten oder MAO-Hemmern als Monotherapie an. Dies dient in erster Linie der Einsparung von L-Dopa, da - wie weiter oben erwähnt - ab einer Tagesdosis von 400 mg/Tag L-Dopa und ab einer gewissen kumulativen Gesamtdosis L-Dopa die Häufigkeit von Dyskinesien stark ansteigt.

Tabelle 6.3 Typische Medikation bei einem Patienten mit beginnendem M. Parkinson < 70 Jahre (Pramipexol muss man schrittweise eindosieren)

	08.00	12.00	18.00
Rasagilin 1mg	1		
oder			
Pramipexol 0,7 mg	1	1	1
oder			
Pramipexol 2,1 mg retard	1		
und			
Domperidon 20 mg	1	1	1

Tabelle 6.4 Typische Medikation bei einem Patienten mit beginnendem M. Parkinson > 70 Jahre (L-Dopa und Pramipexol muss man schrittweise eindosieren)

	8.00	12.00	18.00	22.00
L-Dopa 100 mg	1	1	1	
L-Dopa 100 mg ret.				1
Domperidon 20 mg	1	1	1	
wenn > 600 mg L-Dopa/Tag notwendig sind zusätzlich				
Pramipexol 2,1 mg retard	1	ggfs. steigern		
oder				
Rotigotin-Pflaster 4 mg/24 h	1	ggfs. steigern		

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) beginnt man hingegen in der Regel gleich mit einer L-Dopa-Substitution. Dopaminüberdosierungen zeigen sich durch Überbeweglichkeit und psychotische Symptome mit

Halluzinationen und Wahnwahrnehmungen und müssen entweder durch eine Dosisreduktion, Umverteilung oder durch eine Gabe eines atypischen Neuroleptikums zum Beispiel Clozapin (Leponex) oder Quetiapin (Seroquel) behandelt werden.

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kommt es - wie erwähnt - häufig zu Fluktuationen und On/Off-Phänomenen. Zunächst muss dann die L-Dopa-Tagesdosis auf geringere und häufigere Einzeldosen über den Tag verteilt werden. Außerdem kann die L-Dopa-Wirkung - wie ebenfalls schon erwähnt - mit Dopamin-Abbau-Hemmern (COMT- und MAO-B-Hemmern) potenziert und verlängert werden. Außerdem existiert L-Dopa in einer schnell löslichen Form (z.B. Madopar LT), welches sich gut als Bedarfsmedikament, aber auch zur frühmorgendlichen Gabe eignet, um schnell eine ausreichende Beweglichkeit zu erzielen. L-Dopa-Retard-Präparate werden - auch das erwähnte ich - eher als „Überbrückungsmedikament" zur Nacht eingesetzt.

Second-Line-Therapie:

Insbesondere der Tremor reagiert nur mäßig bis schlecht auf L-Dopa. Medikamentös kann man dann noch einen Behandlungsversuch mit niedrig dosiertem Clozapin (einschleichen, Zieldosis zum Beispiel 25 mg 1-0-1) unter Berücksichtigung aller wichtigen Nebenwirkungen durchführen, ansonsten bietet sich insbesondere bei tremordominanten Parkinson-Erkrankungen die tiefe Hirnstimulation an, bei der durch eine elektrische Dauerstimulation meist des Ncl. subthalamicus und dadurch einer funktionellen Ausschaltung desselben, der Tremor häufig gut rückläufig ist. Limitierend neben dem viele Menschen abschreckenden Operationsverfahren ist die potentielle Verschlechterung von kognitiven Störungen (was ja bei fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankungen keine Seltenheit ist) und

Tabelle 6.5 Typische Medikation bei einem Patienten mit fortgeschrittenem M. Parkinson > 70 Jahre. Die L-Dopa-Tagesdosis beträgt in diesem Beispiel 950 mg-

	7.00	8.00	11.00	14.00	17.00	20.00	22.00
Madopar LT	1						
L-Dopa 150 mg		1	1	1	1	1	
L-Dopa 100 mg ret.							1
Domperidon 20 mg		1		1		1	
Quetiapin 25 mg							1
bei Wirkfluktuationen							
L-Dopa-Tagesdosis jeweils geringere, aber häufigere Einzeldosen verteilen							
oder zusätzlich							
Rotigotin-Pfl. 4 mg/24 h		1	ggfs. steigern				
und / oder statt L-Dopa							
Stalevo 150/25/200 mg		1	1	1	1	1	

eine vermehrte Suizidalität bei parallel vorhandener affektiver Störung (ebenfalls kein seltene Begleiterkrankung). Für die in Frage kommenden Patienten ist die tiefe Hirnstimulation jedoch häufig ein segensreicher Eingriff.

Als weitere Eskalationstherapie steht die schon erwähnte Möglichkeit der jejunalen kontinuierlichen L-Dopa-Substitution zur Verfügung. Mit beiden Behandlungsverfahren - Hirnstimulation und kontinuierliche L-Dopa-Substitution- können auch Patienten suffizient behandelt werden, welche unter klassischer Tablettentherapie als ausbehandelt gelten. Allerdings *erkauft* man sich auch mit dieser Therapie lediglich symptomarme Überlebenszeit, aufgehalten wird die Erkrankung hierdurch nicht. Vielmehr schreitet sie weiter fort und führt nach

Tabelle 6.6 Beispiel einer jejunalen L-Dopa-Substitution. Ersetzt werden „nur“ die über den Tag gegebenen L-Dopa-Dosen. Unser Beispielpatient möchte die Pumpe um 8.00 Uhr anstellen und um 22.00 Uhr abbauen. D.h. es müssen 750 mg L-Dopa (8-20-Uhr-Gaben) ersetzt werden und auf eine 14-stündige Pumpengabe umgerechnet werden.

	7.00	8.00	11.00	14.00	17.00	20.00	22.00
vor Umstellung							
Madopar LT	1						
L-Dopa 150 mg		1	1	1	1	1	
L-Dopa 100 mg ret.							1
Domperidon 20 mg		1		1		1	
Quetiapin 25 mg							1
nach Umstellung							
Madopar LT	1						
Duodopa 2,7 ml/h		----------					
L-Dopa 100 mg ret.							1
Domperidon 20 mg		1		1		1	
Quetiapin 25 mg							1

einiger Zeit (meist mehreren Jahren) auch zu einem Wirkungsverlust dieser Eskalationstherapien.

Symptomatischer Parkinson

Es gibt eine ganze Reihe von Intoxikationen, Traumen usw. die zu einem sekundären Parkinson-Syndrom führen können. Mit die häufigste Ursache sind Medikamente, wie zum Beispiel typische Neuroleptika, aber auch Metoclopramid (MCP). Die äußerst seltene Mangan-Vergiftung führt ebenfalls zu einem Parkinson-Syndrom. Auch traumatische Formen, nach schweren Schädel-Hirn-Traumen oder bei Boxern sind beschrieben. Postenzephalitische Parkinson-Syndrome nehmen stark an Bedeutung ab, treten aber hin und wieder nach Mycoplasmen-Infektionen auf.

Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Bei der progressiven supranukleäre Blickparese (PSP), früher auch als Steel-Richardson-Olszewski-Syndrom bezeichnet, handelt es sich um ein atypisches Parkinson-Syndrom, das bis zu 4% aller Parkinson-Syndrome ausmachen soll. Damit ist die PSP das häufigste atypische Parkinson-Syndrom. Die Inzidenz wird mit 5:100.000 angegeben, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 63 Jahre. Männer sind häufiger als Frauen betroffen.

Die Ätiologie der Erkrankung ist weitestgehend unklar, es ist aber ein Polymorphismus im Tau-Gen auf Chromosom 17 beschrieben, welcher einen Einfluss auf das Auftreten einer PSP haben könnte. Die PSP ist v.a. eine Erkrankung des Mittelhirns.

HISTOLOGIE:

Die PSP wird zu den Tauopathien gezählt wird, da abnorm viel Tau-Protein in Gliazellen und Neuronen abgelagert wird. Es kommt zu einer Degeneration von Neuronen in den Basalganglien, periaquäduktal, im Mittelhirn und im Pons mit histologisch nachweisbaren Einschlusskörperchen (schlussendlich also mit nichts anderes als mit Alzheimer-Fibrillen).

KLINIK:

Im Mittelpunkt der Klinik steht ein axial und proximal betontes symmetrisches akinetisch-rigides Parkinson- Syndrom. Die posturale

Stabilität ist von Anfang an gestört, es kommt zu häufigen Stürzen. Am Anfang der Erkrankung fallen zudem häufig Persönlichkeitsveränderungen und eine emotionale Labilität auf. Noch vor der namensgebenden vertikalen Blickparese kommt es zu einer Demenz, zu Dysphagien und Dysarthrien und zu Schlafstörungen.

Die okulären Symptome treten in der Regel erst im Verlauf der Erkrankung – typischerweise circa vier Jahre nach Erkrankungsbeginn – auf. Es besteht dann eine supranukleäre Blickparese, das heißt, willkürlich sind vertikale Augenbewegungen (insbesondere nach oben) mit Initiierung im Cortex nicht mehr möglich, der VOR funktioniert jedoch noch. Oft kommt es zu einer Lidapraxie, hieraus resultiert der häufig beschriebene *erstaunte Blick*. Zudem kommt es zu Sakkadenstörungen und im Verlauf auch zu Blickhaltestörungen beim Blick zur Seite mit einem Rückdrift der Bulbi. Im weiteren Krankheitsverlauf treten zudem choreatiforme Bewegungen und Myoklonien auf.

SONDERFORMEN / ÜBERSCHNEIDUNGEN MIT ANDEREN KRANKHEITSBILDERN:

Mittlerweile werden neben der *klassischen* PSP zwei Unterformen beschrieben: Die ***pure akinesia with gait freezing (PAGF)*** bei der weniger Rigor und Okulomotorikstörungen im Vordergrund stehen, sondern vielmehr eine Gangstörung mit Freezing, ein *Hängenbleiben* bei Bewegungsabläufen und eine Mikrographie und die ***progressive nicht flüssige Aphasie (PNFA)***, welche von vielen Autoren aber auch der frontotemporalen Demenz zugerechnet wird (was ja aber auch eine Tauopathie ist). Außerdem sollen sich viele zunächst als kortikobasale Degeneration imponierende Krankheitsbilder im Verlauf doch als PSP herausstellen.

Abbildung 6.2 Patienten mit PSP. Atrophie des Mittelhirns mit „Pinguin-Konfiguration“



DIAGNOSTIK:

Im klinischen Untersuchungsbefund fallen die beschriebenen okulären Symptome auf, die Pyramidenbahnzeichen sind zudem oft positiv. Da bei der PSP auch rubro- und tectospinale Bahnen betroffen sind, ist die posturale Stabilität - wie erwähnt - von Anfang an immer gestört.

In der MRT findet sich typischerweise eine Atrophie des Mittelhirns (Pinguin-Formation) und eine Abflachung der Vierhügelplatte. Im Verlauf kommt es zu einer Erweiterung des Aquädukts und des dritten Ventrikels und zu einer Frontal- und Temporalhirnatrophie.

Es existieren klinische Diagnosekritereien:

- Von einer ***möglichen PSP*** spricht man, wenn eine vertikale Blickparese oder eine posturale Instabilität vorliegt,

- von einer ***wahrscheinlichen PSP*** bei Patienten mit dem Vollbild oben beschriebener Klinik.

- Eine ***sichere PSP*** kann nur nach dem Tod durch eine Obduktion diagnostiziert werden.

THERAPIE UND PROGNOSE:

In 20 bis 40 % der Fälle sprechen die Patienten zumindest am Anfang der Erkrankung auf L-Dopa an, allerdings oft erst auf sehr hohe Tagesdosen (> 750 mg L-Dopa/Tag). Bei emotionaler Labilität hat sich Amitriptilyn bewährt. Bei einer Blickparese kann eine Prismenbrille eingesetzt werden, ansonsten muss man sich auf eine supportive Therapie mit Physiotherapie und psychosozialer Betreuung beschränken.

Die Patienten versterben im Schnitt neun Jahre nach Erkrankungsbeginn.

Kortikobasale Degeneration (CBD)

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Die kortikobasale Degeneration (CBD) ist nach der PSP die zweithäufigste atypische Parkinson-Erkrankung. Das typische Erkrankungsalter beträgt 60 bis 65 Jahre. Es sind bisher zwei Mutationen im Tau-Gen beschrieben, welche einen Einfluss auf das Auftreten einer kortikobasalen Degeneration haben.

HISTOLOGIE:

Die kortikobasale Degeneration gehört wie die PSP zu den Tauopathien. Die Rate der *Fehldiagnosen* bei der kortikobasalen Degeneration soll sehr hoch sein. So wird in Studien davon ausgegangen, dass 50% der als CBD imponierende Fälle in Wahrheit eine andere Tauopathie sind, was wieder zu der großen Überschneidung der Klinik aller Tauopathien führt.

KLINIK:

Die kortikobasale Degeneration beginnt meistens wie ein typisches Parkinson-Syndrom asymmetrisch, allerdings verläuft sie meistens hypokinetisch-rigide. Die Erkrankung spricht - wie fast alle atypischen Parkinson-Syndrome - eher schlecht auf L-Dopa an.

Im Verlauf treten zusätzliche Symptome wie ein ***Alien limb-Syndrom*** (eine Extremität wird nicht dem Körper zugehörig empfunden), sowie ein Aktions- und Haltetremor auf. Zudem können supranukleäre Blickparesen und Störungen der posturalen Stabilität auftreten. Typisch sind Flexionsdystonien und Myoklonien, sowie eine frontal betonte Demenz mit visuell-räumlichen Verarbeitungsstörungen.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnostik ist zunächst wenig wegweisend, später gelingt die Diagnose meist v.a. klinisch.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Eine spezifische Therapie existiert nicht, Myoklonien können mit Clonazepam (Rivotril) behandelt werden, ein Tremor mit Propanolol.

Die Erkrankung schreitet chronisch progredient fort, die Patienten versterben 3 bis 13 Jahre nach Erkrankungsbeginn an Komplikationen wie einer Pneumonie.

Multisystematrophie (MSA)

DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Die Multisystematrophie ist eine sehr seltene Basalganglienerkrankung, welche mit einer Prävalenz von 5 bis 15/100.000 Einwohner auftritt. Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 53 Jahre.

Genetische Ursachen konnten ausnahmsweise bisher noch nicht identifiziert werden. Bei der MSA stehen neben einem Parkinson-Syndrom autonome Störungen (zum Beispiel orthostatische Fehlregulationen und Harninkontinenz) und zerebelläre Zeichen im Vordergrund. Die MSA ist vor allem eine Erkrankung des Pons mit dortigem Zelluntergang.

KLASSIFIKATION:

Je nach im Vordergrund stehender Klinik kann man die MSA weiter in einen ***Parkinson-Typ (MSA-P)***, früher striato-nigrale Degeneration, einen ***cerebellären Typ (MSA-C)***, früher olivo-ponto-cerebelläre Atrophie und einen Typ bei dem autonome Störungen im Vordergrund stehen (***primäre autonome Dysregulation*** früher Shy-Drager-Syndrom) unterteilen oder es gleich bleiben lassen, da natürlich auch Mischformen existieren. Je nach Literatur sind nämlich auch eben diese Mischformen am häufigsten, in anderen Quellen wird die MSA-P mit einem Anteil von bis zu 80% aller MSA präferiert.

HISTOLOGIE:

Die MSA gehört zu den sogenannten Synucleopathien, bei der es zu cytoplasmatischen Einschlusskörperchen von α-Synuclein in Oligodendrozyten kommt. Weiterhin kommt es an den betroffenen

Abbildung 6.3 Patienten mit MSA. „Hot cross bun sign“ im MRT



Lokalisationen (Basalganglien, Pons, Olivenkerne, Kleinhirn, Sakkralmark) zu einem Neuronenverlust und zu Gliosen.

KLINIK:

Die MSA imponiert durch ein akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom, ein Ruhetremor kann völlig fehlen. Im Gegensatz zum Morbus Parkinson ist der Rigor oft seitengleich und rumpfbetont, die posturale Stabilität von Erkrankungsbeginn an gestört. Kopf und Rumpf werden häufig gebeugt gehalten, die Pyramidenbahnzeichen sind oft positiv, es besteht eine Hyperreflexie und manchmal auch eine zusätzliche Spastik. Typisch sind zudem eine ausgeprägte Stand- und Gangataxie, eine Dysarthrie und eine Störung der Okulomotorik.

Klassisches Leitsymptom ist eine das Parkinson-Syndrom begleitende orthostatischen Dysregulation. Außerdem sind Blasen- und Mastdarmstörungen und bei Männern regelhaft eine Impotenz zu beobachten.

Zusätzlich können ein inspiratorischer Stridor und Myoklonien auftreten. Eine Demenz widerspricht eigentlich der Diagnose einer MSA. Oft finden sich Pallilalie-Phänomene (statt vier Mal klatschen, wird mehr als sechs Mal geklatscht usw.).

DIAGNOSTIK:

In der neurologischen Untersuchung sind die Kleinhirn-Zeichen meist auffällig, dabei ist zum Beispiel die Suppression des VOR gestört. Zusätzlich finden sich die oben beschriebenen klinischen Symptome.

In der MRT kann sich ein beidseits hypointenses Putamen und im Hirnstamm ein so genanntes *hot cross bun* als Zeichen einer Degeneration der pontozerebellären Bahnen zeigen. Bei einer MSA-C findet sich auch oft eine Kleinhirndegeneration.

Mit der MSA kann man prima den Kollegen im EMG ärgern: Man meldet ein Sphincter-EMG an, da sich bei der MSA oft Denervierungszeichen im M. Sphincter ani zeigen, juhu!

Im Gegensatz zum typischen Parkinson kommt es im IBZM-SPECT zu einer verminderten Dichte an postsynaptischen Dopamin-Transportern, da ja nicht nur die Substantia nigra von der Erkrankung betroffen ist.

Zur weiteren Diagnostik gehören eine urologische Vorstellung, eine Kipptischuntersuchung und vegetative Funktionsdiagnostik auf Grund der orthostatischen Dysregulation und gegebenenfalls ein Elektronystagmogramm (häufige Okulomotorikstörungen).

THERAPIE UND PROGNOSE:

Da keine kausale Therapie existiert, muss symptomatisch therapiert werden. Auch das gelingt oft nur suboptimal, da zum Beispiel die Parkinson-Symptomatik - bei einer Mehrzahl der Patienten - nur am Anfang auf eine L-Dopa-Gabe anspricht. So muss eine supportive Therapie mit Physiotherapie und gegebenenfalls bei Blasenstörung mit der Anlage eines suprapubischen Katheters oder mit Einmalkathetern erfolgen.

Die Prognose ist schlecht, die Patienten versterben meist innerhalb weniger Jahre an Komplikationen wie Pneumonien usw.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie

Literatur:

Baas H, Hagenah J, Hahne M, Redecker C, Wojtecki L, Wüllner U. Stellenwert von L-Dopa in der Therapie der Parkinson-Krankheit. Akt Neurol 2013;40(06):338–42.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Csoti I, Fogel W, Schade S, et al. Schmerz bei Parkinson-Patienten. Akt Neurol 2013;40(06):321–6.

Deuschl G. Frühtherapie bei Morbus Parkinson. Akt Neurol 2011;38(09):483–7.

Dressler D. Apomorphin bei der Behandlung des Morbus Parkinson. Nervenarzt 2005;76(6):681–9.

Erasmi R, Deuschl G, Witt K. Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson: wann und für wen? Nervenarzt 2014;85(2):137–46.

Fox C, Ebersbach G, Ramig L, Sapir S. LSVT LOUD and LSVT BIG: Behavioral Treatment Programs for Speech and Body Movement in Parkinson Disease. Parkinson's Disease 2012;2012(2):1–12.

Fuchs P, Wenning G. Atypische Parkinsonsyndrome – Neues aus Diagnostik und Therapie. Akt Neurol 2013;39(10):534–45.

Grashorn W. Aktuelle Strategien gegen Schmerzen bei Morbus Parkinson. InFo Neurologie 2015;17(1):44–51.

Glocker FX, Berninger UG. Ursachen der Kamptokormie. Nervenarzt 2013;84(8):1007–16.

Hagenah J, Seidel G. Parenchym-Ultraschall bei Parkinson-Syndromen. Nervenarzt 2010;81(10): 1189–95.

Herzog J, Deuschl G. Tiefe Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit. Nervenarzt 2010;81(6): 669–79.

Jost W, Südmeyer M, Winkler C. Kontinuierliche intestinale L-Dopa-Gabe und B-Vitamine: was ist zu beachten? Akt Neurol 2013;40(06):343–5.

Katzenschlager R, Goerlich KS, van Eimeren T. Repetitive impulsassoziierte Verhaltensstörungen beim Morbus Parkinson. Nervenarzt 2012;83(12):1582–9.

Klucken J, Herting B, Hilker R, et al. Parkinson-Syndrom(e) - Neue Konzepte für eine sich ausbreitende Erkrankung? Akt Neurol 2013;40(06):327–32.

Mahlknecht P, Schocke M, Seppi K. Differenzialdiagnose der Parkinson-Syndrome mittels MRT. Nervenarzt 2010;81(10):1168–79.

Löhle M, Storch A. Das Dopaminagonisten-Entzugssyndrom beim Morbus Parkinson. Akt Neurol 2014;41(07):404–8.

Meyer PT, Amtage F, Hellwig S. Differenzialdiagnostik des Parkinson-Syndroms mit nuklearmedizinischen Verfahren. Nervenarzt 2014;85(6):680–9.

Mollenhauer B, Sixel-Döring F, Storch A, Schneider C, Hilker R, Kalbe E. Früherkennung der Parkinson-Krankheit. Nervenarzt 2013;84(8):918–26.

Oertel W, Vadasz D, Ries V, et al. Prodromale Marker der Parkinson-Krankheit. Akt Neurol 2013;40(08):452–61.

Oertel WH, Depboylu C, Krenzer M, et al. REM-Schlaf-Verhaltensstörung als prodromales Stadium von α-Synukleinopathien. Nervenarzt 2014;85(1):19–25.

Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med 2009;361(13):1268–78.

Pan-Montojo F, Reichmann H. Ursache der Parkinson-Krankheit: Braak revisited. Akt Neurol 2015;41(10):573–8.

Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol 2002;59(12):1937–43.

Reichmann H. Medikamentöse Parkinson-Therapie. Nervenarzt 2005;76(12):1547–58.

Pötter-Nerger M, Ludewig P, Hidding U, Goerendt I, Gerloff C, Buhmann C. Wann sind Pflaster, Pens oder Pumpen eine sinnvolle Ergänzung zur oralen Therapie? InFo Neurologie 2014;16(12):42–53.

Reichmann H, Jost W, Klasser M. Kombinationstherapie mit Rasagilin: Verbesserung der Lebensqualität und motorischen Fluktuationen bei Parkinson-Patienten. Akt Neurol 2009;36(02): 55–9.

Riedel O, Dodel R, Rohde K, Wittchen HU. Depression bei Morbus Parkinson: Epidemiologie und Therapie. Akt Neurol 2013;40(10):574–87.

Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. (PROUD): a randomised delayed-start trial. The Lancet Neurology 2013;12(8):747–55.

Schmidt N, Witt K. Konzept der hypodopaminergen und hyperdopaminergen Verhaltensstörungen bei Parkinson-Patienten. Akt Neurol 2014;41(06):343–8.

Zittel S, Münchau A. Differenzialdiagnose der atypischen Parkinson-Syndrome. InFo Neurologie 2012;14(9):48–55.

Tremor

Allgemeines zum Tremor und physiologischer Tremor

DEFINITION, PATHOPHYSIOLOGIE UND KLASSIFIKATION:

Als Tremor versteht man eine unwillkürliche, rhythmische, oszillatorische Bewegung eines oder mehrerer Körperteile. Ein Tremor ist die häufigste Bewegungsstörung überhaupt.

Tremor kann peripherer und zentraler Genese sein. Der periphere Tremor ist ein physiologischer Tremor. Er ist im wesentlichen abhängig von den mechanischen Eigenschaften des betroffenen Körperteils und verändert sich dementsprechend auch bei Gewichtsbelastung und ähnliches

Zentraler Tremor hingegen entsteht durch einen zentralen Tremor-Schrittmacher, meistens in den Basalganglien oder dem Kleinhirn. Dementsprechend hat die Veränderung mechanischer Belastungen des betroffenen Körperteils keinen Einfluss auf den Tremor.

Als Ruhetremor versteht man Tremor bei fehlender Willkürinnervation, Ruhetremor lässt sich häufig durch psychische Anspannung verstärken. Haltetremor tritt namensentsprechend bei Haltebewegungen auf. Zum Bewegungstremor zählt auch der Intentionstremor.

Mit Hilfe eines Oberflächen-EMGs kann ein Tremor sehr genau beurteilt werden. Hier unterscheidet man den koaktiven (gleichzeitige Innervation von Agonist und Antagonist) und den Antagonistentremor, bei dem die Innervationen zeitlich versetzt auftreten.

Physiologischer Tremor

DEFINITION UND PHYSIOLOGIE:

Ein physiologischer Tremor ist ein feinschlägiger Tremor unter Haltebedingungen, der mit einer Frequenz von 7 bis 12 Hz auftritt. Er kann auch gesteigert als mittelschlägiger Tremor auftreten. Man vermutet eine Entladung peripherer Motoneurone als Ursache. Verstärkt werden kann der physiologische Tremor durch Aktivierung eines zentralen Oszillators in Folge von Angst, Anspannung, Müdigkeit, Hyperthyreose, Elektrolytstörungen, Medikamenteneinnahme usw.

DIAGNOSTIK:

Im Oberflächen-EMG findet man bei diskretem physiologischen Tremor eine asynchrone Entladung peripherer Motoneurone, bei gesteigertem Tremor kommt es zu einer Synchronisation. Gesteigerter physiologischer Tremor kommt v.a. bei Schilddrüsenerkrankungen und bei Elektrolytstörungen vor.

THERAPIE:

Bei ausgeprägtem Tremor und dringendem Behandlungswunsch kann eine Therapie mit Propranolol erfolgen.

Nicht-physiologische Tremorformen

Essentieller Tremor

DEFINITION UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Beim essentiellen Tremor handelt es sich um einen Haltetremor, welcher häufig mit einem Bewegungstremor verbunden ist. Er tritt meistens an Kopf und den Armen auf. Der essentielle Tremor kann sich in allen Lebensphasen manifestieren, es sind circa 1 bis 5% der Bevölkerung betroffen.

Essentieller Tremor tritt gehäuft familiär auf, es gibt aber ebenso spontane Tremormanifestationen. Man vermutet eine Störung im olivo-cerebello-thalamo-kortikalen Schleifensystem, der genaue Pathomechanismus ist allerdings unbekannt.

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Die Patienten klagen über einen meist beidseitigen Halte- und einen häufig diskreter ausgeprägten Bewegungstremor der Arme. Oft geht ein Kopf- und Stimmtremor mit dem Armtremor einher.

Der Tremor hat eine Frequenz von 6 bis 8 Hz bei jungen und 5 bis 6 Hz bei älteren Menschen, die Tremorfrequenz nimmt mit dem Verlauf der Krankheit zunehmend ab. Unter psychischer Belastung verstärkt sich der essentielle Tremor, unter kleinen Mengen Alkohol bessert es sich in der Regel. Die Diagnose erfolgt klinisch (Video). Die Alkoholsensitivität ist dabei wichtig, da sie sehr spezifisch für den essentiellen Tremor ist. Gewichtsbelastung und ähnliches hat entsprechend der zentralen Genese keinen Einfluss auf die Tremorfrequenz.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt v.a. mit Propranolol, als zweite Wahl steht Primidon (Liskantin) zur Verfügung. Bei Therapieresistenz kann Clozapin (Leponex) versucht werden. Schließlich besteht noch die Möglichkeit einer Botulinumtoxin-Injektion in besonders betroffene Muskelgruppen oder die der tiefen Hirnstimulation.

Primär orthostatischer Tremor

Hierunter versteht man einen hochfrequenten Tremor der Beine, welcher im Stehen auftritt. Betroffen sind meistens Menschen im mittleren Lebensalter, die Patienten klagen über eine Unsicherheit beim Stehen mit Besserung beim Gehen weniger Schritte. Während des Stehens kann es zu schweren Stürzen kommen.

Der Tremor ist klinisch meistens kaum zu entdecken, kann aber im EMG mit einer Frequenz von circa 16 Hz sichtbar gemacht werden. Die Therapie erfolgt mit Gabapentin (Neurontin) oder Clonazepam (Rivotril). Propranolol zeigt meist keinen Effekt.

Zerebellärer Tremor (Intentionstremor)

Der zerebelläre Tremor ist ein Bewegungstremor der bei ungerichteten Bewegungen auftritt und sich bei Zielbewegungen verstärkt (Intentionstremor). Er kann ein- oder beidseitig auftreten, die Arme sind meistens schwerer betroffen als die Beine. Gelegentlich tritt zusätzlich ein Haltetremor auf, Ruhetremor hingegen nie. Weitere cerebelläre Symptome wie Dysmetrie und Ataxie treten regelhaft

zusätzlich auf. Der Tremor hat eine Frequenz um 5 Hz und ist meistens recht grobschlägig.

Medikamentöse Therapien sind wenig erfolgreich, unter Gewichtsbelastung vermindert sich in der Regel die Amplitude (nicht die Frequenz!).

Holmes-Tremor

Der Holmes-Tremor ist der wichtigste symptomatische Tremor. Er tritt in der Regel nach Schädigungen des Hirnstamms, Mittelhirns, Kleinhirns oder des Thalamus auf.

Klinisch manifestiert er sich als niederfrequenter (< 4 Hz) Ruhe-, Halte- und Intentionstremor. Zwischen der Läsion (zum Beispiel einem Schlaganfall) und dem Auftreten des Tremor liegen in der Regel mehrere Wochen, teilweise sogar Jahre.

Für die Diagnose eines Holmes-Tremor wird neben der passenden Anamnese der Nachweis von entsprechenden Läsionen per cMRT gefordert. Therapeutisch haben sich wohl Dopaminagonisten und L-Dopa, sowie Anticholinergika bewährt.

Psychogener Tremor

Die Abgrenzung eines organisch bedingten Tremors von einem psychogenen Tremor kann schwierig sein. In der Regel findet sich beim psychogenen Tremor jedoch eine variable Tremoramplitude, eine variable Tremorfrequenz mit fluktuierendem Verlauf und eine Reduktion von Tremoramplitude und -frequenz bei Ablenkung. Zudem ist ein Angleichen der Tremorfrequenz an die Frequenz rhythmischer willkürlicher Bewegung der Gegenseite typisch. Dies nennt man Entrainment.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Tremor

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Oberschmidt C, Hilker R, Kang J. Neues zu neurologischen Bewegungsstörungen 2011. Akt Neurol 2011;38(05):222–33.

Dyskinesien und Dystonien

Die Begriffe Dyskinesie und Dystonie

DYSKINESIE:

Als Dyskinesie bezeichnet man in der Neurologie komplexe unwillkürliche Bewegungen. Dyskinesien sind oft einschießend, unangenehm bis schmerzhaft und für die Betroffenen oft stigmatisierend. Der Begriff ***Chorea*** wird häufig synonym für Dyskinesien benutzt, beschreibt aber eigentlich eine spezielle Form der Dyskinesien, nämlich plötzlich einschießende, unregelmäßige, distal betonte, tanzartige Bewegungen.

DYSTONIE:

Unter dem Begriff Dystonie versteht man eine unwillkürliche Muskelkontraktion. Sie kann nur kurz andauern, sich aber auch als eine lang anhaltende Dauerkontraktion manifestieren. In der Regel werden sowohl Agonisten als auch Antagonisten einer Extremität, des Rumpfes, des Kopfes usw. simultan aktiviert, hierdurch entstehen häufig abnorme, skurril wirkende, Körperhaltungen. Meistens treten Dystonien im Rahmen eines Bewegungsablaufes auf, häufig sind sie schmerzhaft. Charakteristisch für nahezu alle Dystonien ist die ***geste antagoniste***: Durch eine bestimmte Körperbewegung kann die Dystonie gebessert werden.

KRANKHEITSENTITÄTEN:

Schlussendlich findet sich unter dem Oberbegriff ***Dyskinesien und Dystonien*** ein Sammelsurium an verschiedenen Bewegungsstörungen. Nahezu bei allen Dyskinesien und Dystonien handelt es sich um genetisch bedingte Erkrankungen.

Restless Legs Syndrom (RLS)

DEFINITION UND KLINIK:

Das Restless Legs Syndrom (RLS) bezeichnet einen zwanghaften Bewegungsdrang der Beine, welcher von Dysästhesien begleitet wird. Die Beschwerden nehmen in Ruhe zu und unterliegen in der Regel einer zirkadianen Rhythmik mit Verschlechterung am Abend und in der Nacht. Bei ausgeprägtem RLS besteht fast immer eine Ein- oder Durchschlafstörung.

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE:

5 bis 10% aller Menschen leiden unter einem RLS. Die Erkrankungshäufigkeit steigt mit dem Alter an, Frauen sind 1,5 bis 2 mal häufiger betroffen als Männer. Behandlungsbedürftige RLS treten jedoch nur mit einer Prävalenz von 2 bis 3% auf.

Die Ursache der Erkrankung ist unklar, es wird eine genetische Prädisposition vermutet. Bei circa 50% der Patienten lässt sich eine familiäre Häufung erkennen. Dennoch scheint es sich um ein

multifaktorielles, ggfs. auch multigenetisches Erkrankungsbild zu handeln. Pathophysiologisch wird eine Beteiligung des dopaminergen und opioidergen Systems mit Desinhibition von Neuronen in verschiedenen neuronalen Netzwerken vermutet. Alle sonst messbaren Veränderungen von Stoffwechselmetaboliten (dopaminerge, serotonerge und Hypocretin), welche man sonst bei neurologischen Erkrankungen findet, scheinen beim RLS sowohl im Liquor als auch im Serum im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden normal. In neuropathologischen Studien wurden bisher weder Lewy-Körperchen, noch α-Synuclein, Tau-Ablagerungen o.ä. gefunden. Damit hat man keinen Hinweis darauf, dass das RLS zu den neurodegenerativen Erkrankungen zählen könnte.

Relativ häufig sind mit einem RLS *periodic limb movements in sleep (PLMS)* assoziiert.

RLS lassen sich in idiopathische und sekundäre Formen unterteilen: Sekundäre RLS sind häufig bei internistischen Erkrankungen wie dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (bis zu 30%), rheumatischen Erkrankungen (25%) und Eisenmangelanämien. Bei hereditären und stoffwechselbedingten PNP, spinozerebellären Ataxien und M. Parkinson ist ein RLS ebenfalls häufig. In der Schwangerschaft tritt ein RLS in bis zu 25% auf. Durch Dopaminantagonisten und trizyklische Antidepressiva kann ein RLS verstärkt werden.

DIAGNOSTIK:

Für das RLS existieren essentielle und fakultative klinische Diagnosekriterien:

Die essentiellen Kriterien sind ein Bewegungsdrang der Beine einhergehend mit Dysästhesien, Verschlechterung der Klinik bei Ruhe, Besserung bei Bewegung und eine Verschlimmerung Abends und Nachts.

Fakultative Kriterien sind eine positive Familienanamnese, ein Ansprechen auf eine Dopamingabe und ein PLMS. Um den Schweregrad beurteilen zu können, wird die *International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLS)* benutzt. Diese besteht aus zehn Fragen, welche vom Patienten ausgefüllt werden.

Zusatzdiagnostik sind EMG und ENG zum Nachweis einer PNP, Laboruntersuchungen zum Ausschluss eines sekundären RLS, gegebenenfalls eine Schlaflaboruntersuchung und ein L-Dopa-Test.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind Polyneuropathien, Radikulopathien und andere Dyskinesien.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt rein symptomatisch, bei einigen sekundären Formen ist eine ursächliche Behandlung möglich (zum Beispiel Eisensubstitution bei Eisenmangel). Die Indikation zur Aufnahme einer medikamentösen Therapie richtet sich nach dem Leidensdruck des Patienten

Bewährt hat sich L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. Dabei sollte die Dosis von 400 mg/d nicht überschritten werden, da es hierdurch zu spezifischen Nebenwirkungen wie dem ***time shifting*** (Beschwerden nach Beginn einer Therapie auch am Tag) und ***Augmentation*** (Beschwerdezunahme nach Beginn einer Therapie) kommen kann. Gegebenenfalls ist auch ein retardiertes L-Dopa-Präparat sinnvoll, da die nicht retardierten Applikationsformen erfahrungsgemäß eine maximale Wirkdauer von circa vier Stunden haben und so Beschwerden in der zweiten

Nachthälfte besser behandelt werden können. Alternativ kann eine Therapie auch mit Opiaten, Antiepileptika und Benzodiazepinen erfolgen.

Periodic limb movements in sleep (PLMS)

Hierunter versteht man repetitive Bewegungen der Beine im Schlaf, welche von kurzzeitigen Frequenzerhöhungen im EEG oder Aufwachepisoden (Arousals) begleitet werden.

Das PLMS tritt in 80 bis 90% zusammen mit einem RLS auf, kommt aber auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen (Hypertonie, COPD, usw.) vor. Das PLMS beginnt meistens mit einer Dorsalflexion im Sprunggelenk, bei stärkerer Ausprägung kommt es auch zu Knie- und Hüftgelenksbewegungen. Das PLMS kann ein- oder beidseitig auftreten, auch wechselnde Seitenlokalisationen kommen vor.

Da in den meisten Fällen zusätzlich ein RLS vorliegt, erfolgt die Therapie im Rahmen der RLS-Therapie mit Dopamin. Bei isoliertem PLMS kann eine L-Dopa-Therapie versucht werden, klinische Studien existieren hierzu aber nicht.

Paroxysmale Dyskinesien

Hierunter fasst man mehrere, sehr seltene Bewegungsstörungen unterschiedlicher Ätiologie zusammen. Die Pathogenese der paroxysmalen Dyskinesien ist nicht geklärt.

Die ***paroxysmale kinesinogene Dyskinesie*** wird durch Willkürbewegungen ausgelöst. Die Bewegungsstörungen halten in der Regel nur wenige Minuten an. Die Erkrankung spricht in der Regel sehr gut auf Carbamazepin an.

Die ***paroxysmale nicht-kinesinogene Dyskinesie*** tritt im Gegensatz hierzu spontan auf und spricht deutlich schlechter auf Medikamente an. Weiterhin wird von einer durch körperliche Anstrengung ausgelösten Dyskinesie und einer im Schlaf auftretenden Dyskinesie berichtet.

Allgemeines zu Dystonien

EINTEILUNG UND KLASSIFIKATION:

Es gibt mehrere Ansätze, das große und unübersichtliche Thema der Dystonien zu systematisieren und einzuteilen. Zuletzt hat sich eine Klassifikation auf *3 Achsen* etabliert, nämlich nach der Ätiologie, bzw. den Zusatzsymptomen (reine Dystonie, mit Zusatzsymptomen, paroxysmal, degenerativ oder sekundär / symptomatisch), nach dem Erkrankungsbeginn (früh oder spät) und nach der Verteilung am Körper. Also nach fokalen, segmentalen, multifokalen und generalisierten Dystonien. Auch das ist schon wieder so unübersichtlich, dass hier in erster Linie die Einteilung nach den betroffenen Körperregionen erfolgt.

EPIDEMIOLOGIE:

Dystonien sind nach Parkinson-Syndromen, essentiellem Tremor und Restless-Legs-Syndrom dann doch die vierthäufigste Bewegungsstörung. Die Prävalenz liegt irgendwo zwischen 0,2/100.000 und 73/100.000 je nach Entität und Übersichtsarbeit.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Leider sind die Dystonien ein Krankheitsbild, bei dem zwar eine ganze Reihe (aktuell 26) von Gendefekten identifiziert sind, die eine Dystonie verursachen und für die eine fortlaufende Nummerierung von Gendefekten existiert, bei denen aber über die Pathophysiologie

abseits der Gendefekte sehr wenig bekannt ist. Die identifizierten Gendefekte werden chronologisch durchnummeriert, vorangestellt ist immer das Kürzel ***DYT***. Damit hat die erste beschriebene Dystonie (Herr Oppenheim 1911) das Kürzel DYT1 (übrigens kurzer Arm von Chromosom 9 betroffen, das Genprodukt, welches nicht richtig synthetisiert wird, trägt den schönen Namen *TorsinA*). Eine Übersicht über die Genloci findet sich hier, das Problem an der Sache ist aber, dass hier fokale, segmentale, generalisierte Dystonien wild durcheinander gewürfelt sind, ohne das irgendeine Systematik erkennbar wird.

So etwas stößt zumindest bei mir immer auf einen riesigen inneren Widerstand, mir so etwas anzutun, von daher, folgende Hinweise auf den Pathomechanismus scheint es zu geben:

Bei den Dystonien kommt es aus verschiedenen Gründen (meist weil es eben einen Gendefekt mit einer falschen oder fehlenden Synthese eines Proteins gibt) zu einer Fehlfunktion in den Basalganglien und den kortikalen Verbindungsschleifen. Aus Läsionsstudien leitet man ab, dass bei Dystonie- Patienten bereits in Ruhe die Aktivität von Globus pallidus internus und des Thalamus vermindert ist. Bei einer Bewegungsausführung nimmt die hemmende Aktivität des Palladium weiter ab, was zu einer unkontrollierten synchronen Entladung im gesamten motorischen Netzwerk und damit zur gleichzeitigen Aktivierung von Agonisten und Antagonisten führt. So kommt es dann zur Dystonie.

TREMOR UND DYSTONIE:

Ein begleitender Tremor ist bei Dystonien sehr häufig und wird entweder als feinschlägiger Haltetremor der Hände, der einem gesteigerten physiologischen oder essenziellen Tremor ähnelt (ca. 25 % der Patienten mit zervikaler Dystonie) oder als langsamerer (2 bis 5 Herz) höheramplitudiger Tremor im Bereich des dystonen Körperabschnitts beobachtet.

THERAPIE:

Eine kausale Behandlung der Dystonien existiert naturgemäß nicht. Nahezu alle fokalen und segmentalen Dystonien können zumindest symptomatisch durch die Injektion von Botulinumtoxin in die betroffenen Muskelgruppen behandelt werden. Hierzu wird in der Regel Botulinumtoxin Typ A verwendet. Dieses hemmt (wie alle anderen Subtypen auch) bekanntermaßen irreversibel die Ausschüttung von Acetylcholin in den motorischen Endplatten. Zwei bis vier Monate nach Injektion nimmt die Botulinumtoxin-Wirkung durch die Neusynthese der Membranrezeptoren ab.

Die Gabe von L-Dopa ist bei der Dopamin-responsiven Dystonie natürlich Mittel der Wahl. Die empfohlene und in der Regel notwendige Tagesdosis beträgt 300 bis 600 mg.

Bei generalisierten Dystonien haben sich die Gabe von Benzodiazepinen (Clonazepam 1 mg bis 4 x tgl.) und die intrathekale Baclofengabe bewährt.

Schlussendlich scheint eine tiefe Hirnstimulation mit Dauerstimulation des Globus pallidus insbesondere bei schweren, generalisierten Dystonien eine gute Wirksamkeit zu haben.

Generalisierte und axial betonte Dystonien

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Generalisierte Dystonien treten mit einer Häufigkeit von circa 3/100.000 auf. Die wichtigste und häufigste genetisch bedingte

Dystonieform ist die DYT1-Dystonie. Das *uncoole* an der DYT1-Dystonie ist, das es aber hier generalisierte, aber auch fokale Erkrankungsformen gibt. Noch häufiger als genetisch bedingte generalisierte Dystonieformen sind symptomatische Erkrankungsvarianten, insbesondere im Rahmen perinataler Hypoxien. Auch bei perinatalen Hypoxien können sich Bewegungsstörungen erst im Verlauf mit deutlicher zeitlicher Latenz entwickeln.

KLINIK:

Je nach Ursache entwickelt sich die Dystonie Klinik im Kindes- oder meist jungen Erwachsenenalter. Die generalisierten Dystonien beginnen meist fokal an einer Extremität oder am Stamm, breiten sich dann aber aus. Dabei gilt, dass die Generalisierung umso rascher verläuft, je früher die Dystonie auftritt. In diesem Video sind mehrere Patienten mit generalisierten Dystonien vor und nach tiefer Hirnstimulation zu sehen.

Segmentale und fokale Dystonien

Hemidystonien

Halbseitig auftretende Dystonien sind nahezu immer Folge einer kontralateralen Basalganglienschädigung und damit symptomatischer Genese. Nach Schlaganfällen dauert es in der Regel drei bis vier Jahre, bevor eine Dystonie auftreten kann, nach perinatalen Hypoxien teilweise bis in das junge Erwachsenenalter.

Blepharospasmus

DEFINITION UND KLINIK:

Als Blepharospasmus wird eine fokale Dystonie des M. orbicularis oculi und anderer periorbitaler Muskeln bezeichnet. Die restliche Gesichtsmuskulatur ist nicht betroffen. Die Patienten klagen über ein plötzliches unwillkürliches Zusammenkneifen der Augen. Die Erkrankung beginnt häufig einseitig, befällt dann aber oft beide Augen. Der Blepharospasmus lässt sich durch grelles Licht, Fernsehen, Lesen oder Anstrengung provozieren. Typische geste antagoniste ist das Berühren einer Augenbraue.

Als Sonderform des Blepharospasmus gilt die ***Lidöffnungs-Apraxie***. Hier kommt es trotz fehlender dystoner Muskelaktivität zu einer vollständigen Lähmung des M. levator palpebrae und damit zu einem nicht willkürlich zu ändernden Augenschluss.

Eine Ausbreitung der Dystonie auf angrenzende Körperabschnitte wird beobachtet.

EPIDEMIOLOGIE:

Die Prävalenz des Blepharospasmus beträgt um 8/100.000 Einwohner. Die Lidöffnungs-Apraxie ist seltener. Das mittlere Erkrankungsalter liegt um das 55. Lebensjahr, Frauen sind häufiger als Männer betroffen, die Familienanamnese ist häufig positiv.

THERAPIE:

Bei allen fokalen und segmentalen Dystonien ist die Injektion von Botulinumtoxin in die betroffenen Muskelgruppen Therapie der ersten Wahl.

Oromandibuläre Dystonie

Als oromandibuläre Dystonie bezeichnet man ein unwillkürliches krampfhaftes Öffnen und Schließen von Mund und Kiefer. Die oromandibuläre Dystonie wird klassischerweise durch Kauen oder Sprechen ausgelöst. Sie betrifft die Kaumuskulatur und die mimische

Muskulatur um den Mund, aber nie die obere Gesichtsmuskulatur wie die Augenlider. Sie ist damit sozusagen das Gegenstück zum Blepharospasmus.

Die Dauer einer dystonen Episode beträgt bis zu einer Minute, die Erkrankung tritt jedoch mehrfach täglich auf und bessert sich zwar im Schlaf, verschwindet aber nicht ganz. Die Patienten klagen daher oft über Schlafstörungen, zudem sind Kieferluxationen häufig.

Meige-Syndrom

Die Kombination aus Blepharospasmus und oromandibulärer Dystonie bezeichnet man als Meige-Syndrom. Es kommt zu einem beidseitigen Blepharospasmus der neben den oben beschriebenen Wegen auch durch Kauen und Sprechen ausgelöst werden kann. Die Erkrankung beginnt im Erwachsenenalter.

Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)

DEFINITION UND ÄTIOLOGIE:

Die zervikale Dystonie ist die häufigste fokale Dystonie und tritt mit einer Prävalenz von 13 bis 18/100.000 auf. Sie geht mit einer krampfhaften Fehlhaltung des Halses einher. Der alte Name Torticollis spasmodicus wird zumindest in der offiziellen Literatur nicht mehr benutzt. Die Erkrankung kommt sowohl hereditär als autosomal dominant vererbter Torticollis und als symptomatische Form bei Basalganglienerkrankungen, zum Beispiel dem Morbus Wilson vor.

KLINIK:

Es kann Fehlhaltungen des Halses in verschiedene Richtungen geben. Entsprechend werden diese dann als Torticollis, Laterocollis, Retrocollis oder Anterocollis bezeichnet. Typische geste antagoniste ist das Anlegen der Hand an die nicht abgewandte Gesichtsseite (Video).

Spasmodische Dysphonie

Bei der spasmodischen Dysphonie kommt es im Rahmen einer fokalen Dystonie der laryngealen Muskulatur zu einer ausgeprägten Heiserkeit und zu einer schwankenden Lautstärke beim Sprechen. Klinisch imponiert oft eine *gepresst* wirkende Sprache.

Schreibkrampf

DEFINITION UND KLINIK:

Der Schreibkrampf gilt als Prototyp einer tätigkeitsinduzierten fokalen Dystonie, da er eben nur während des Schreibens mit der Hand auftritt und nicht bei allen Bewegungen des Armes. Beim Schreiben kommt es zu einer zunehmenden *Verkrampfung* der Hand und der Finger, welche zum Einen schmerzhaft ist, zum Anderen auch das Schriftbild häufig entstellt. Teilweise kommt es schon beim Ergreifen des Stiftes zu dystonen Fingerfehlstellungen.

Die Erkrankung beginnt meist einseitig, versucht man ein Umlernen und ein Benutzen der anderen, nicht betroffenen Hand, kommt es bei immerhin ca. 25% der Patienten zu einem Übergreifen der Dystonien auch auf die andere Seite.

EPIDEMIOLOGIE:

Der Schreibkrampf gilt als unterdiagnostiziert und tritt daher wahrscheinlich viel häufiger als mit der beschriebenen Prävalenz von 2,7/100.000 auf. Der Schreibkrampf tritt um das 30.-40. Lebensjahr auf, Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Dopa-responsive Dystonie

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Die dopa-responsive Dystonie ist selten und macht gerade mal 5% aller in der Kindheit und Jugend beginnenden Dystonien aus. Auf Grund der namensgebenden Dopa-Responsivität lässt sie sich jedoch sehr gut symptomatisch behandeln und stellt daher bei jeder früh idiopathischen Dystonieform eine wichtige Differentialdiagnose dar.

Auch die dopa-responsive Dystonie ist genetisch determiniert, es sind zwei Gendefekte (DYT5 und DYT14) beschrieben, wobei es die DYT5-Mutation dann auch noch einmal rezessiv und einmal dominant vererbt gibt.

KLINIK:

Die dopa-responsive Dystonie beginnt mit einer Beindystonie und einer abnormen Fußhaltung meist schon im Kindesalter. Die Beschwerden unterliegen einer zirkadianen Rhythmik und sind abends stärker ausgeprägt als morgens. Im Verlauf der Erkrankung kommt es dann häufig zu einer Ausdehnung der Dystonien nach kranial. Zudem tritt häufig im Verlauf ein Parkinson-Syndrom auf.

THERAPIE:

Bemerkenswert an der Erkrankung ist das schon erwähnte extrem gute Ansprechen zunächst auch auf niedrige L-Dopa-Dosen. Später muss zwar die Tagesdosis auf 300 bis 600 mg L-Dopa erhöht werden, motorische und nicht-motorische Spätsymptome, wie bei den *echten* Parkinson-Syndromen treten aber nicht auf. Auch lassen sich durch eine früh begonnene und höher dosierte L-Dopa-Gabe keine medikamentös induzierten Dyskinesien beobachten.

Wichtig ist der L-Dopa-Test bei Dystonien auch, weil nahezu alle anderen idiopathischen Dystonien unter L-Dopa passager schlechter werden, so dass durch ein diagnostische L-Dopa-Gabe schon viel hinsichtlich der Genese einer Dystonie gesagt werden kann.

Medikamenteninduzierte Dyskinesien

Medikamenteninduzierte Dyskinesien treten in erster Linie der Einnahme von antidopaminerg wirkenden Substanzen auf. Dies sind vor allem typische Neuroleptika, aber auch Antiemetika wie Metoclopramid (MCP) und (etwas weniger häufig auch) Domperidon (Motilium). Allerdings kommt es auch nach der Einnahme von atypischen Neuroleptika zu Dyskinesien, allerdings deutlich seltener als bei Typika-Einnahme. Auch Kalziumkanalblocker vom Flunarizin-Typ (Sibelium, manchmal noch in der Migräneprophylaxe gegeben) lösen Dyskinesien aus, dies ist allerdings klinisch nicht mehr allzu relevant.

Medikamenteninduzierte Dyskinesien werden (historisch bedingt) in zwei Gruppen eingeteilt, in die ***Frühdyskinesien*** und die ***tardiven (Spät-)Dyskinesien***.

Frühdyskinesien

KLINIK:

Frühdyskinesien treten in der Regel innerhalb der ersten vier Tage nach Medikamenteneinnahme auf. Typische Symptome sind die ***okulogyre Krise***, eine tonischer Blickwendung nach oben mit dystoner Reklination von Kopf und Rumpf und alle Formen der fokalen kranialen und zervikalen Dystonien (Blepharospasmus, Schlund- und Kieferkrämpfe und ein Torticollis).

Diese Symptome gehen oft mit der Unfähigkeit still zu Sitzen, der ***Akathisie*** einher. Eine Akathisie äußerst sich durch zwanghaftes Umherlaufen, Trippeln, ständigen Gewichtsverlagerungen beim Sitzen und ungezielten, oft stereotyp wirkenden, komplexen Bewegungen der Beine.

In sehr seltenen Fällen eskalieren diese Symptome im ***malignen neuroleptischen Syndrom***, welches durch hohes Fieber, Rigor, Akinese, autonomen Störungen, einer Hyponatriämie und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma gekennzeichnet ist.

HÄUFIGKEIT:

Die Häufigkeit von Frühdyskinesien wird mit 2 bis 3 % bei der Anwendung antidopaminerg wirksamer Medikamente, aber mit 15 bis 25% bei Gabe von hochpotenten typischen Neuroleptika angegeben. Akathisien treten dort sogar in bis zu 70% der Fälle auf.

PATHOPHYSIOLOGIE UND THERAPIE:

Man vermutet, dass es durch die Hemmung dopaminerger Neuronen reaktiv zu einer vermehrten Acetycholinausschüttung mit den entsprechenden beschriebenen Symptomen kommt. Dies würde zumindest auch das gute Ansprechen auf Anticholinergika erklären.

Frühdyskinesien lassen sich nämlich in der Regel sehr gut mit einer oralen oder langsamen i.v.-Applikation eines Anticholinergikums (zum Beispiel Biperiden 5 mg) behandeln. Die Wirkung tritt in etwa zehn Minuten nach i.v.-Applikation ein. Bei Ausbleiben eines therapeutischen Effektes kann die Applikation nach 30 Minuten wiederholt werden. Gegen Akathisien wirken Anticholinergika nicht, hier hat sich die Gabe von Propanolol 10 mg drei Mal täglich bewährt.

Tardive Dyskinesien (Spätdyskinesien)

EPIDEMIOLOGIE UND NOMENKLATUR:

Mehr als 20% aller mit typischen Neuroleptika behandelten Patienten entwickeln bleibende Bewegungsstörungen. Für diese hatte sich historisch bedingt der Begriff Spätdyskinesie eingebürgert. Mittlerweile werden diese Bewegungsstörungen jedoch ganz überwiegend als tardive Dyskinesien bezeichnet.

Bei einer Behandlung mit atypischen Neuroleptika ist die Häufigkeit tardiver Dyskinesien deutlich geringer als bei der Behandlung mit typischen Neuroleptika. Allerdings wird die Bestimmung der Inzidenz von tardiven Dyskinesien unter Clozapin, Quetiapin und den noch neueren atypischen Neuroleptika dadurch erschwert, dass Atypika häufig erst nach einer initialen Behandlung mit klassischen Neuroleptika eingesetzt werden und sich tardive Dyskinesien zumindest unter der Behandlung mit Clozapin aber bessern können. Auch der Umkehrschluss ist wichtig, nämlich dass die Behandlung mit einem Atypikum tardive Dyskinesien maskieren kann und diese dann erst nach Absetzen des Atypikums sichtbar werden. Frauen sind häufiger als Männer von tardiven Dyskinesien betroffen. Als weitere Risikofaktoren für das Auftreten gelten ein höheres Alter, hohe Neuroleptikadosen, vorbestellende affektive Störungen oder vorbestehende Bewegungsstörungen und ein schädlicher Gebrauch von Alkohol.

KLINIK:

Die meisten tardiven Dyskinesien treten ab einer dreimonatigen Behandlung mit typischen Neuroleptika auf. Im Gegensatz zu den Frühdyskinesien persistieren tardive Dyskinesien - wie schon erwähnt - oft. Das klassische Syndrom einer tardiven Dyskinesie ist das Auftreten

zwanghafter Kau- und grimassierender Bewegungen mit einem unwillkürlichen Herausfahren der Zunge (*fly catcher's tongue*). Zudem kommen fokale und segmentale Dystonien vor (tardive Dystonie) und ein bleibende Akathisie (tardive Akathisie). Ist bei den fokalen Dystonien die Atemmuskulatur beteiligt kann es zu unwillkürlichen Lautbildungen kommen. Relativ häufig wird auch ein zwanghaftes Klavierspielen in der Luft und die kopulatorische Dyskinesie, ein unwillkürliches Vor- und Zurückwippen des Rumpfes beobachtet.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Da man - wie erwähnt - beobachten konnte, dass die Behandlung mit Atypika und die Wiederaufnahme einer antidopaminergen Medikation tardive Dyskinesien lindern kann, vermutet man eine Sensibilisierung von Dopaminrezeptoren. Eine andere Theorie geht von einer Reduzierung von GABA-ergen Neuronen durch antidopaminerge Medikamente aus.

THERAPIE:

Eine suffiziente Behandlung der tardiven Dyskinesien existiert nicht. Oft kommt es circa fünf Jahre nach Absetzen der Medikation zu einer teilweisen Rückbildung tardiver Symptome. Es gibt die erwähnten Behandlungsversuche mit Clozapin, sowie die Möglichkeit lokaler Botulinumtoxin-Injektionen als symptomatische Therapie.

Hepatolentikuläre Degeneration (Morbus Wilson)

DEFINITION:

Der Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung mit gestörter Kupferausscheidung, welche über die allseits bekannten Kayser-Fleischer-Cornealringe deutlich hinausgeht. Es kommt durch den Gendefekt zu einer Fehlsynthese eines Kupfertransportproteins und dadurch zur Kupferakkumulation im Körper mit daraus resultierender Leberzirrhose, psychiatrischen Symptomen und Basalganglien- und Kleinhirnerkrankungen. Mit einer rechtzeitigen Behandlung lassen sich diese Folgen allesamt verhindern.

PATHOPHYSIOLOGIE:

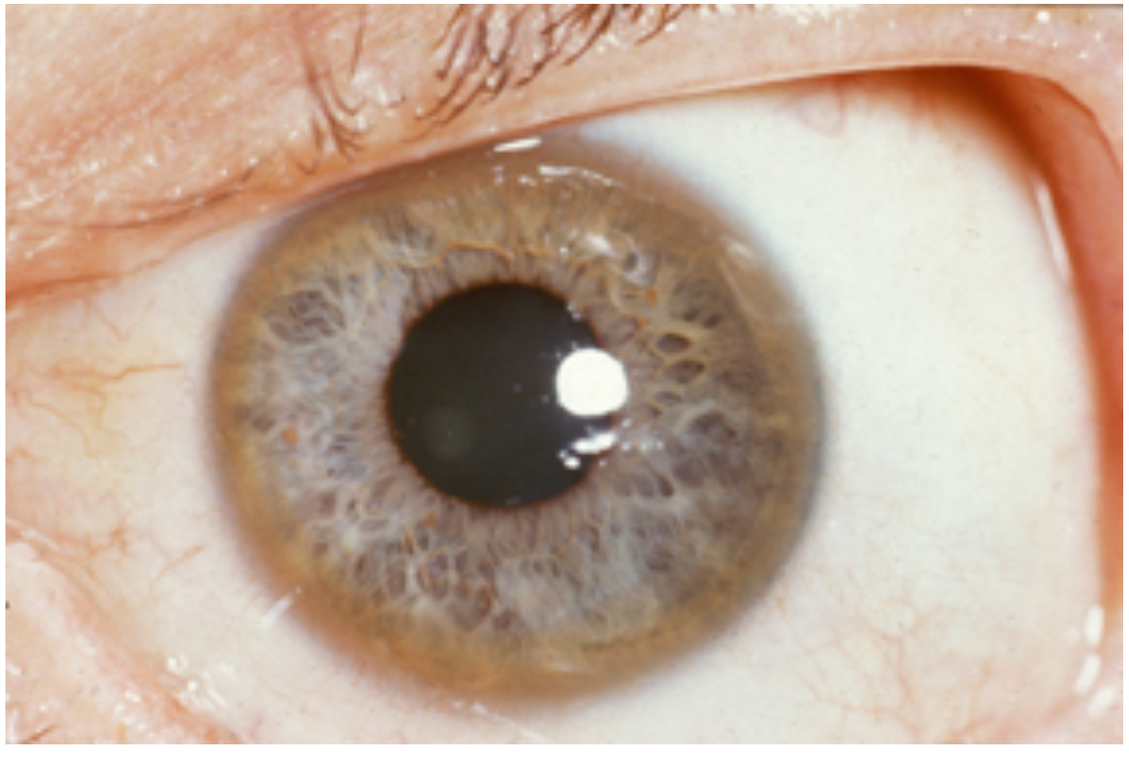
Kupfer wird im Körper u.a. in der mitochondrialen Atmungskette benötigt, ist zudem Bestandteil mehrere Metalloproteinasen und wird auch im Dopamin- und Eisenstoffwechsel benötigt.

Ungefähr die Hälfte des täglich mit der Nahrung aufgenommenen Kupfers (2 bis 4 mg werden aufgenommen), also 1 bis 2 mg werden resorbiert und in die Leber transportiert. Der tägliche Kupferbedarf liegt aber gerade mal bei 0,25 mg. Dementsprechend muss Kupfer auch wieder ausgeschieden werden. Dies geschieht über die Kupfer-transportierenden-ATPase 7B. Diese ATPase transportiert nicht nur das Kupfer aus der Leber wieder heraus (in Apoceruloplasmin) und direkt in die Gallengänge, sie dient auch als *Kupfersensor* und regelt damit den Kupferspiegel relativ eigenständig.

ÄTIOLOGIE:

Verschiedene (> 250 bekannte) Mutationen führen zu einer fehlenden oder fehlerhaften Synthese der Kupfer-transportierenden-ATPase 7b. Wird die ATPase gar nicht synthetisiert erkranken die Patienten schon im frühen Lebensalter an einer Lebermanifestation. Bei fehlerhafter Synthese bleibt die Erkrankung oft lange unentdeckt und tritt erst durch psychiatrische Symptome im Erwachsenenalter zu Tage. Der Erkrankungsbeginn schwankt dementsprechend zwischen 5. bis 40. Lebensjahr. Die ATPase ist auf Chromosom 13 codiert. Die

Abbildung 6.4 Kayser-Fleischer-Cornealring (das Braune!)



Heterozygotenfrequenz für Defekte im ATPase-Gen beträgt 0,5 bis 1%, die Homozygotenfrequenz 1:30.000.

KLINIK:

Die Klinik des Morbus Wilson ist vielfältig, nahezu jedes Organsystem kann betroffen sein. Ganz typisch sind jedoch gastroenterologische und hepatologische Symptome und ein Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen und von Bewegungsstörungen.

Innere Medizin:

Die typische internistische Klinik besteht aus einem chronischen oder akut auftretendem Ikterus, einer Hepatosplenomegalie mit Thrombozytopenie und einer sich im Verlauf entwickelnden Leberzirrhose. Darüber hinaus kommt es oft zu einer intravasalen Hämolyse, welche zu einer disseminierten intravasalen Koagulopathie führen kann.

Auge:

Die Kayser-Fleischer-Cornealringe (Kupferablagerungen) sind fast immer vorhanden. Häufig kommt es auch zu einer Kupfereinlagerung in die Augenlinse mit Entwicklung eines Katarakt (Sonnenkatarakt).

Neurologie:

Typisch sind Dystonien und Kleinhirn-Symptome mit Intentionstremor, einer Gangataxie, Dysarthrie und einer Dysphagie. Durch die Kupferansammlung auch in den Basalganglien kann es zu einem Parkinson-ähnlichen akinetisch-rigiden Syndrom kommen. Zudem finden sich häufig positive Pyramidenbahnzeichen.

Psychiatrie:

Häufig wird zunächst von einer *Wesensveränderung* mit einer Affektlabilität und depressiven Symptomen berichtet. Im weiteren Verlauf imponieren dann Symptome einer frontalen Demenz mit impulsiven und aggressiven Verhaltensstörungen und deutlichen kognitiven Defiziten. Relativ selten kommt es zu Psychosen.

Sonstige Symptome:

Des weiteren treten vermehrt bei Frauen eine Amenorrhoe und Spontanaborte auf. Ganz generell finden sich häufig eine Proteinurie, Gelenkbeschwerden und Herzrhythmusstörungen.

DIAGNOSTIK:

Das Coeruloplasmin als Kupfer-Transportprotein im Serum ist erniedrigt, das freie Kupfer hingegen erhöht, ebenso die Urin-Kupferausscheidung. Zudem besteht regelhaft eine

Transaminasenerhöhung und häufig eine Erhöhung der Nierenretentionsparameter. Für die Diagnose eines Morbus Wilson existieren Diagnosekriterien, in die neben den laborchemischen Tests auch das Ergebnis einer Leberbiopsie mit einbezogen wird.

In circa 50% der Fälle kommt es in der MRT im Putamen in den T2-Wichtungen zu einer Signalanhebung durch Gliosen und zu Signalminderungen im Pallidum durch die Kupfereinlagerungen. Das Mittelhirn erscheint häufig atrophiert, in 20% besteht auch eine generalisierte Hirnatrophie. Mit einer transkraniellen Sonographie können die Kupfereinlagerungen deutlich sensitiver als in der MRT diagnostiziert werden.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Therapie besteht in lebenslanger kupferarmer Diät (keine Leber ist noch leicht zu merken, aber auch keine Schokolade), zudem werden chelatbildende Substanzen wie D-Penicillamin zur Erhöhung der renalen Kupferausscheidung gegeben. Alternativ oder zusätzlich kann auch Zink gegeben werden. Mit einer Rückbildung der Symptome ist aber erst nach längerer Behandlung, nämlich nach 6 bis 24 Monaten nach Therapiebeginn zu rechnen.

Gegebenenfalls muss auch eine Lebertransplantation erfolgen, insbesondere wenn eine Leberzirrhose eingetreten ist oder bei manifester neurologischer Symptomatik (regelhaft kommt es zu einer deutlichen Besserung der Symptome nach Transplantation).

Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb von fünf bis sieben Jahren zum Tod, behandelt ist die Prognose weitestgehend normal.

Huntington-Erkrankung

NOMENKLATUR:

Für die Huntington-Erkrankung existieren verschiedenste Bezeichnungen. Sie wird auch als Chorea major oder Chorea Huntington bezeichnet, dann existiert auch noch der nicht unbelastete deutschen Begriff Veitstanz, den hoffentlich niemand mehr benutzt. Die Bezeichnung der Huntington-Erkrankung mit dem Terminus *Chorea* ist jedoch nicht mehr en vogue, da eine Chorea überhaupt kein obligates Symptom der Erkrankung ist.

DEFINITION UND ÄTIOLOGIE:

Die Huntington-Erkrankung ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die mit psychischen und kognitiven Veränderungen und zum Teil mit hyperkinetischen Bewegungsstörungen einhergeht.

Der Gendefekt der Erkrankung ist bekannt, er ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 lokalisiert. Dort finden sich abnorm viele CAG-Repeats (> 60, physiologisch wären bis 35). Je länger diese Repeats sind, desto früher manifestiert sich die Erkrankung. Eine ***Antizipation***, d.h. ein früherer Krankheitsbeginn von Generation zu Generation innerhalb einer Familie ist beschrieben, da die Repeats mit jeder Vererbung zunehmen. Zudem gibt es ein ***Imprinting***, d.h. die Erkrankung verläuft schwerer ,wenn sie vom Vater vererbt wird, als wenn sie von der Mutter vererbt wird. Nur circa 3% der Huntington-Fälle kommen durch eine Spontanmutation zu Stande.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Durch die Genmutation kommt es zu einer Fehlsynthese des Proteins mit dem phantasievollen Namen *Huntingtin*. Das Protein wird falsch gefaltet und dann falsch geschnitten. Über die eigentliche Funktion

des Huntingtins habe ich bis heute leider keine Angaben gefunden. Die Huntingtin-Fragmente lagern sich intrazellulär, v.a. in den Basalganglien zu Protein-Aggregaten in GABA-ergen Zellen zusammen. Dadurch kommt es zu einem vorzeitigen Zelltod und einer Fehlfunktion der entsprechenden neuronalen Netze.

EPIDEMIOLOGIE:

Die Prävalenz der Erkrankung beträgt 4 bis 8/100.000. Mit 1 bis 2% aller Demenzen ist die Chorea Huntington auch im klinischen Alltag nicht so selten, wie man vielleicht vermuten könnte. Der Erkrankungsbeginn liegt meistens zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr.

KLINIK:

Die typische Klinik manifestiert sich mit psychiatrischen Auffälligkeiten (Depression, vermehrte Reizbarkeit, Psychosen) im jungen Erwachsenenalter. Klassischerweise wird dann von sich langsam entwickelnden, unwillkürlichen distal betonten einschießenden Bewegungen berichtet, der Chorea. Die Chorea kann jedoch auch fehlen, dann entwickelt sich oft gleich eine sich sonst anschließende halsbetonte Dystonie und eine Bradykinese. Die Symptome münden regelhaft in eine Demenz, welche innerhalb von 10 bis 15 Jahren zum Tod führt.

DIAGNOSTIK:

Klinisch fallen eine erhöhte Ablenkbarkeit, eine motorische Impersistenz (die herausgestreckte Zunge kann weniger als zehn Sekunden gehalten werden) und ein nur langsames Absinken der Unterschenkel nach Auslösung des Patellarsehnenreflexes (Westphal-Reflex oder Gordon'sches Kniephänomen) auf.

Abbildung 6.5 MRT eines Patienten mit Chorea Huntington. Auffallend ist die starke Atrophie.



Die humangenetische Früherkennung von Anlageträgern ist heutzutage problemlos möglich, die Frage nach dem Nutzen oder Schaden einer derartigen Diagnostik muss aber im Einzelfall geklärt werden. Da es keine Therapie außer einer symptomatischen gibt, bleibt der Sinn einer derartigen Diagnostik zumindest zweifelhaft.

THERAPIE:

Wie schon erwähnt existiert keine kausale Therapie der Huntington-Erkrankung. Zur Behandlung der Bewegungsstörung werden in erster Linie antidopaminerg wirksame Medikamente eingesetzt, zum Beispiel

Tiaprid. Hier beträgt die Startdosis 3 x 50 mg, die Zieldosis liegt bei 3 x 100 bis 3 x 200 mg. Die klinische Wirksamkeit ist bescheiden, allerdings sind die zur Verfügung stehenden Therapiealternativen auch nicht besser wirksam. Sulpirid wirkt gut antidepressiv und soll auch positive Einflüsse auf die Bewegungsstörung haben. Die Dosierung ist exakt die Selbe wie beim Tiaprid.

Chorea minor (Sydenham-Chorea)

ÄTIOLOGIE UND KLINIK:

Bei der Chorea minor handelt es sich um eine vermutlich autoimmunologisch vermittelte Erkrankung, welche vor allem bei Kindern nach einer Infektion mit α- oder β-hämolysierenden Streptokokken auftritt, und welche die typischen Chorea-artigen Bewegungsstörungen hervorruft. Zudem kommt es zum Auftreten von Tics und zu psychiatrischen Symptomen wie erhöhte Reizbarkeit, Depression, ADHS, Zwangsideen oder Zwangshandlungen.

Die Chorea minor ist in entwickelten Ländern sehr selten, es sind doppelt so viele Mädchen wie Jungen betroffen.

DIAGNOSTIK:

Neben der typischen Klink kann der ASL-Titer erhöht sein. Im MRT finden sich in den T2-Sequenzen teilweise Signalanhebungen im Striatum. Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt mit Penicillin oral. Die Beschwerden sistieren meist 5 bis 15 Wochen nach Auftreten. Eine langfristige medikamentöse Sekundärprophylaxe mit Benzylpenicillin i. m. alle 3 bis 4 Wochen wird bis zum 20. Lebensjahr empfohlen, offenbar ist ansonsten das Rezidivrisiko recht hoch.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD)

DGN-Leitlinie: Dystonie

DGN-Leitlinie: Morbus Wilson

DGN-Leitlinie: Chorea (Morbus Huntington)

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Kotterba S. Schlafstörungen bei neurologischen Erkrankungen. Nervenarzt 2015;86(6):759–71.

Krenzer M, Oertel W, Trenkwalder C. Praktische Diagnostik und Therapie des Restless-legs-Syndroms. Nervenarzt 2014;85(1):9–18.

Oberschmidt C, Hilker R, Kang J. Neues zu neurologischen Bewegungsstörungen 2011. Akt Neurol 2011;38(05):222–33.

Rollnik JD. Morbus Huntington. Nervenarzt 2015;86(6):725–35.

Stolze H, Vieregge P, Deuschl G. Gangstörungen in der Neurologie. Nervenarzt 2008;79(4):485–99.

Süßmuth S, Saft C, Reilmann R, Orth M, Landwehrmeyer G. Neues zur Huntington-Krankheit. Akt Neurol 2013;40(07):377–92.

Myoklonien und Tic-Störungen

Myoklonien

DEFINITION:

Als Myoklonus bezeichnet man eine kurz andauernde, unwillkürliche, einschießende Muskelkontraktion. Myoklonien können rhythmisch, aber auch unregelmäßig auftreten. Es handelt sich immer um einfache Bewegungsabläufe, häufig schlicht und einfach um ein Zucken. Myoklonien sind ganz überwiegend ein zentral-nervöses Symptom, peripher vermittelte Myoklonien gibt es praktisch nicht.

POSITIVE UND NEGATIVE MYOKLONIEN:

Man unterscheidet positive von negativen Myoklonien. Bei ***positiven Myoklonien*** kommt es zu den beschriebenen einschießenden Muskelkontraktion mit im Oberflächen-EMG ableitbarer Zunahme der muskulären Aktivität. ***Negative Myoklonien*** zeichnen sich hingegen durch einen plötzlichen Tonus- und Muskelaktivitätsverlust aus. Das typische Beispiel hierfür ist die ***Asterixis*** im Rahmen einer hepatischen Enzephalopathie.

ERKRANKUNGEN:

Eine ganze Reihe von Erkrankungen führt zum Auftreten von Myoklonien. Myoklonien können sowohl (und das ist das häufigste) symptomatisch nach Schlaganfällen, zerebralen Hypoxien, im Rahmen von Enzephalopathien oder als iktales Symptom auftreten. Zudem gibt es noch eine sehr lange Liste idiopathischer, meist genetisch vermittelter, Syndrome, bei denen auch Myoklonien zu beobachten sind. Hier sei für weitere Informationen auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen.

THERAPIE:

Symptomatisch werden Myoklonien meist mit Antikonvulsiva zur Membranstabilisierung behandelt. Die meisten Erfahrungen gibt es dabei mit Valproat und Primidon.

Tics

DEFINITION UND KLINIK:

Als Tic bezeichnet man kurze – nicht zweckgebundene – periodisch auftretende Myoklonien (motorische Tics) oder Lautäußerungen (vokale Tics). Man unterscheidet einfache von komplexen Tics.

- Bei den ***einfachen Tics*** sind nur wenige Muskelgruppen betroffen, typische Beispiele sind Blinzeln, Zwinkern, Stirnrunzeln, Schulterzucken oder Räuspern.

- Bei ***komplexen Tics*** handelt es sich um koordinierte Bewegungsabläufe, wie zum Beispiel um Trippeln, Nesteln, eine Echopraxie (Kopieren von Bewegungsabläufen anderer Menschen), Stöhnen, eine Echolalie (Wiederholen von Silben) oder Palilalie

(Wiederholen von Wörtern) und die sehr seltene aber sehr bekannte Koprolalie.

Häufig geht den Tics ein Gefühl der Anspannung voraus, welches sich erst mit Tic-Äußerung legt. Tics können kurzzeitig unterdrückt werden. Tics treten im Kindesalter extrem häufig auf und bilden sich im Verlauf meist von selbst wieder zurück. Deutlich seltener gehen sie in chronische Tics über. Tics treten bei Erwachsenen in erster Linie in Belastungssituationen auf.

Gilles de la Tourette-Syndrom

DEFINITION:

Das Gilles de la Tourette-Syndrom ist eine chronische Tic-Erkrankung, bei der es zu multiplen motorischen und vokalen Tics sowie zu Verhaltensauffälligkeiten kommt.

ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE:

Die Erkrankung wird wahrscheinlich autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz vererbt. Ein möglicher Genlokus ist Chromosom 13. Die Prävalenz beträgt 30 – 50 : 100.000 bei Kindern und Jugendlichen und sinkt mit steigendem Lebensalter beträchtlich. Jungen sind vier Mal häufiger als Mädchen betroffen. Typisches Erstmanifestationsalter ist das siebten Lebensjahr.

KLINIK:

Die Erkrankung beginnt häufig mit einfachen motorischen oder vokalen Tics, welche sich im Verlauf zu komplexen Tics ausweiten. Bei circa 50% der Betroffenen (manche Quellen gehen auch von 80 bis 90% aus) kommt es zu begleitenden psychiatrischen Symptomen wie depressiven Störungen, Zwangshandlungen, einem Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom und zu selbstverletzendem Verhalten.

THERAPIE:

An erster Stelle steht eine Verhaltenstherapie, wenn denn überhaupt eine Therapie notwendig erscheint. Zudem gibt es viele Behandlungsansätze mit antidopaminerg wirkenden Substanzen, von denen keine richtig überzeugende Ergebnisse in der Tic-Behandlung aufweisen konnte. A.e. scheinen noch Tiaprid und Sulpirid wirksam.

PROGNOSE:

Die Mehrzahl der Tics verschwindet mit der Pubertät, je 1/3 hat dann keine, gebesserte und unveränderte Tics.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Tics

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Topka H, Eberhardt O. Myoklonien. Akt Neurol 2015;42(06):335–43.

Topka H, Eberhardt O. Diagnose und Therapie von Myoklonien und Stiff-Person-Syndrom. InFo Neurologie 2015;17(2):44–52.

Kapitel 7

Metabolisch bedingte neurologische Erkrankungen

Metabolisch und toxisch bedingte Enzephalopathien

Alkoholfolgekrankheiten

Metabolisch und toxisch bedingte Enzephalopathien

Allgemeines zu metabolischen Enzephalopathien

DEFINITION:

Als metabolisch oder toxisch bedingte Enzephalopathie versteht man eine in den meisten Fällen reversible Funktionsstörung des Gehirns im Rahmen einer Stoffwechsel-Entgleisung oder auf Grund einer von extern zugefügten Noxe. Das bedeutet aber auch, dass es nahezu unendlich viele Gründe für eine metabolische Enzephalopathie gibt. Hier werden nur die wichtigsten und häufigsten metabolischen und toxisch bedingten Enzephalopathien aufgeführt.

KLINIK:

Klinisch imponiert in der Regel ein Psychosyndrom, bzw. ein Delir. Begleitend treten zudem häufig Tremores, epileptische Anfälle und eine ausgeprägte psychomotorische Verlangsamung auf.

Hepatische Enzephalopathie

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Die hepatische Enzephalopathie ist sicherlich nicht die häufigste, aber eine der wichtigsten metabolischen Enzephalopathien. Und um gleich mit einer Ausnahme anzufangen: Die hepatische Enzephalopathie ist - wenn eine Leberzirrhose zu Grunde liegt - nur selten reversibel.

Gemeint mit dem Begriff *hepatische Enzephalopathie* ist schlussendlich eine Funktionsstörung des Gehirns auf Grund eines akuten oder chronischen Leberversagens verstanden. Eine hepatische Enzephalopathie wird bei 30 bis 70% aller Patienten mit Leberzirrhose beobachtet.

PATHOGENESE:

Grundlage der Erkrankung ist ein mangelnder Ammoniakabbau in der Leber, welches dann im Gehirn anflutet. Begünstigt wird dies durch einen vermehrten Proteinanfall, entweder ernährungsbedingt oder zum Beispiel im Rahmen einer oberen gastrointestinalen Blutung (zum Beispiel im Rahmen einer Ösophagus-Varizen-Blutung).

KLINIK:

Leitsymptome der hepatischen Enzephalopathie sind Vigilanzminderung, Psychosyndrom und der ***flapping tremor (Asterixis)***. Ehrlich gesagt lässt sich die hepatische Enzephalopathie klinisch gar nicht von einer anderen metabolischen Enzephalopathie-Form trennen, da auch der flapping tremor bei anderen Enzephalopathien auftreten kann. Genau genommen handelt es sich beim flapping tremor überhaupt nicht um einen Tremor, sondern um *negative Myoklonien*, bei denen kurzzeitig der Haltetonus der Muskulatur einbricht.

Die hepatische Enzephalopathie wird in vier klinische Stadien eingeteilt. In den ersten beiden Stadien wird eine Störung der Feinmotorik und eine zunehmende Apathie beobachtet, die Patienten sind in neuropsychologischen Tests meistens schon auffällig. In Stadium 3 kommt es zu Desorientierung und ersten Bewusstseinsstörungen, im letzten Stadium zum Koma.

DIAGNOSTIK:

Im EEG finden sich meist Allgemeinveränderungen und triphasische Wellen, in der MRT erscheinen die Stammganglien hyperintens, ansonsten erfolgt die Diagnose in erster Linie klinisch. Der häufig bestimmte Ammoniak-Spiegel korreliert allerdings nicht mit der Klinik, die Bestimmung als Verlaufsparameter ist von daher nicht sonderlich hilfreich.

THERAPIE:

In den anfänglichen Krankheitsstadien besteht die aussichtsreichste Therapie in der Beseitigung der ätiopathologischen Krankheitsursache, gegebenenfalls durch eine Lebertransplantation. Ansonsten werden eine Eiweißrestriktion durchgeführt und die Patienten mit verzweigtkettigen Aminosäuren parenteral ernährt. Mit Hilfe von Lactulose und gegebenenfalls einer antibiotischen Darmsterilisation kann die Aufnahme von Harnstoff gemindert werden.

PROGNOSE:

Ohne Therapie versterben über 80% der Patienten mit einer hepatischen Enzephalopathie. Nur etwa 1/3 aller Patienten kann auch mit Therapie ein dauerhaft selbstständiges Leben führen und benötigt keine Heimunterbringung oder einen Pflegedienst.

Urämische Enzephalopathie

DEFINITION UND ÄTIOLOGIE:

Bei der urämischen Enzephalopathie kommt es zu einer zerebralen Fehlfunktion im Rahmen eines akuten oder chronischen Nierenversagens. Ursächlich für das Krankheitsbild scheint nicht nur der namensgebende Harnstoff zu sein, sondern die ganz generelle Ansammlung von kleinen, wasserlöslichen Molekülen mit toxischer Wirkung im Serum.

KLINIK:

Klinisch kommt es meistens zu einem Delir (in verschiedener Ausprägung) und zu symptomatischen epileptischen Anfällen. Allerdings sind auch bei der urhämischen Enzephalopathie Myoklonien, bzw. ein flapping tremor beschrieben.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Laborchemisch fallen naturgemäß erhöhte Nierenretentionsparameter auf, im EEG meistens eine Allgemeinveränderung, triphasische Wellen und teilweise Zeichen der gesteigerten Anfallsbereitschaft. Bildgebend finden sich in der Regel keine weiterführenden Befunde.

Die Therapie besteht in erster Linie aus einer Wiederherstellung der Nierenfunktion, entweder per forcierter Diurese oder mittels Nierenersatztherapie. Kommt es zu epileptischen Anfällen, ist eine antikonvulsive Behandlung in der Regel notwendig. Hier sollten - um das Krankheitsbild nicht noch weiter zu exazerbieren - in erster Linie hepatisch verstoffwechselnde Antikonvulsiva eingesetzt werden, also Valproat oder Carbamazepin.

Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom

DEFINITION UND PATHOGENESE:

Das Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom tritt bei dialysepflichtigen Patienten nach einer Dialyse auf, ohne dass zuvor eine urämische Enzephalopathie bestanden hat. Mit Einführung moderner Dialysegeräte ist das Krankheitsbild deutlich seltener geworden. Man nimmt an, dass eine subjektiv *zu rasche Normalisierung* der Elektrolyte zum Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom führt.

KLINIK UND THERAPIE:

Das Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom fällt durch Kopfschmerzen und ein delikates Bild auf. Auch Tremores, bzw. ein flapping tremor treten auf, sowie symptomatische epileptische Anfälle.

Die Therapie besteht in einem Zuwarten und einer symptomatischen Therapie, da sich die Beschwerden in der Regel nach einigen Tagen von selber zurückbilden.

Septische Enzephalopathie

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Die septische Enzephalopathie tritt - je nach Studie - bei 10 bis 70% aller Patienten mit einem septischen Krankheitsbild auf und ist die häufigste Form der Enzephalopathie auf Intensivstationen. Die septische Enzephalopathie gilt als unterdiagnostiziert, da viele schwerst kranke Patienten sediert oder beatmet sind und hierdurch die Symptome maskiert werden können.

PATHOGENESE:

Man nimmt eine multifaktorielle Genese der septischen Enzephalopathie an. Es wird vermutet, dass die Kombination eines reduzierten zerebralen Blutflusses und die Ausschüttung inflammatorischer Zytokine mit hieraus resultierender Blut-Hirn-Schrankenstörung und Ödembildung zur septischen Enzephalopathie führen. Bakterielle Toxine und ähnliches scheinen hingegen keine große Rolle zu spielen, da die septische Enzephalopathie auch bei nicht-infektiösen inflammatorischen Prozessen auftritt.

KLINIK, THERAPIE UND PROGNOSE:

Die septische Enzephalopathie geht der tatsächlichen Sepsis sogar oft voraus. Klinisch imponieren - wie bei den anderen metabolischen Enzephalopathien auch - ein Psychosyndrom, epileptische Anfälle und häufig Tremores.

Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung und der symptomatischen Behandlung von z.B. epileptischen Anfällen.

Die septische Enzephalopathie gilt als prinzipiell reversibel. Die Latenz bis zur vollständigen Restitution kann jedoch relativ lang sein.

Weiterführendes

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Hüfner K, Sperner-Unterweger B. Delir in der Neurologie. Nervenarzt 2014;85(4):427–36.

Müllges W. Ätiologie und Therapie des Delirs. Akt Neurol 2015;41(10):586–96.

Rosengarten B, Heneka M, Axer H. Aktuelle Therapie der Sepsis auf der neurologischen Intensivstation. Akt Neurol 2015;42(03):148–55.

Alkoholfolgekrankheiten

Allgemeines zu Alkoholfolgekrankheiten

EPIDEMIOLOGIE:

Knapp 20% der Deutschen konsumieren Alkohol in einem Ausmaß, das mindestens die Kriterien eines schädlichen Gebrauchs erfüllt sind (also das was man in den nicht-psychiatrischen Abteilung oft *Alkoholabusus* nennt). Circa 2,5% sind alkoholabgängig. Man nimmt, dass Alkoholfolgekrankheiten für circa 5,5% aller Todesfälle verantwortlich sind.

TOXISCHE ALKOHOLWIRKUNG IM ZNS:

Alkohol wird durch die hepatische Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd umgewandelt, welches ein starkes Zellgift ist. Zudem - so nimmt man an - kommt es im Gehirn durch die Interaktion von Acetaldehyd mit verschiedenen Botenstoffen (Serotonin, Adrenalin und Noradrenalin) und durch eine vermehrte Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens und in der Amygdala. Dies scheint wiederum die Entstehung einer Alkoholabhängigkeit zu beschleunigen. Im ZNS kommt es durch die toxischen Effekte von Glutamat zu einem Zelluntergang und einer daraus folgenden Atrophie, zunächst im Kleinhirn, später im frontalen Kortex und im limbischen System und schließlich im gesamten Gehirn. Glutamat wird wiederum vermehrt als Reaktion des Körpers auf die modulierende Wirkung von Alkohol am GABA-Rezeptor gebildet. Im Alkoholentzug fehlt nun die GABA-erge Stimulation durch den Alkohol, so dass die Glutamatwirkung überwiegt. Die Wirksamkeit von GABA-ergen Substanzen, wie Benzodiazepinen, im Alkoholentzug wird hiermit erklärt.

Alkoholintoxikation

DEFINITION:

Eine Alkoholintoxikation ist schlussendlich nichts anderes als eine passagere Psychose auf Grund der übermäßigen Alkoholzufuhr. Jedem ist bekannt, dass der nach Alkoholkonsum resultierende Blutalkoholspiegel schlussendlich ein Produkt aus Alkoholgewöhnung, Körpergewicht, Körperfettanteil, Magenfüllung und Geschlecht ist. Zudem wird die Schwere der Intoxikation (wie auch alle anderen Intoxikationen) ganz entscheidend durch die jeweilige Umgebung, den körperlichen Zustand und die Persönlichkeitsstruktur bestimmt.

EINTEILUNG:

Ganz generell kann man Alkoholintoxikationen in folgende Formen einteilen:

- ***Leichter Rausch*** (Blutalkoholgehalt 0,5 bis 1,5 g/l): Hier dominieren eine frontale Enthemmung, eine psychometrische Antriebssteigerung, ein vermehrter Redebedarf, eine euphorische

Stimmungslage und teilweise auch ein alkoholischer Lagenystagmus.

- ***Mittelschwerer Rausch*** (Blutalkoholgehalt 1,5 bis 2,5 g/l): Stellt schlussendlich den nahtlosen Übergang zum
- ***schweren Rausch*** (Blutalkoholgehalt > 2,5 g/l) dar. Hier kommt es zur Verstärkung der euphorischen Stimmungslage, aber auch zu aggressiven Impulsdurchbrüchen, einer Aufhebung der Kritik- und Steuerungsfähigkeit, zu Ataxien, Dysarthrie, Schwindel, Nystagmus und mit steigendem Alkoholspiegel auch zu zunehmenden Bewusstseinsstörungen.
- Als ***pathologischer Rausch*** wird unabhängig vom Blutalkoholspiegel der *Filmriss*, in dem es neben Bewusstseinsstörungen auch zu Fehlhandlungen und psychotischen Symptomen kommen kann, bezeichnet.

THERAPIE:

Die wichtigste Therapie ist schlicht und einfach die Ausnüchterung. Bei psychomotorischen Erregungszuständen ist die Gabe von Haloperidol meistens besser verträglich, als eine zusätzliche Benzodiazepingabe. Letztere hat oft bei schweren Intoxikationen eine plötzlich einsetzende, zu schwere, atemdepressiv wirkende Sedierung als Komplikation.

Alkoholhalluzinose

DEFINITION UND KLINIK:

Die Alkoholhalluzinose ist eine seltene, aber dennoch wahrscheinlich unterdiagnostizierte, Komplikation eines chronischen Alkoholkonsums. Sie tritt in der Regel nach ein bis zwei Wochen Abstinenz nach vorher längerem Alkoholkonsum auf. Es kommt meistens isoliert zu akustischen Halluzinationen. Oft werden bekannte Stimmen aus dem sozialen Umfeld wahrgenommen, die entwertend und kommentierend über den Betroffenen sprechen. Einige wenige Betroffene entwickeln diese Beschwerden als chronischen Dauerzustand.

Entsprechen der Definition von Halluzinationen ist den Betroffenen die *Nicht-Wirklichkeit* der entwertenden Kommentare nicht bewusst, die meisten Patienten versuchen sich gegen die vermeintlichen Vorwürfe zu verteidigen und zu rechtfertigen.

THERAPIE UND VERLAUF:

In der Regel klingt die Alkoholhalluzinose nach wenigen Tagen wieder ab. Ggfs. kann supportiv für wenige Tage eine begleitende Neuroleptika- oder Benzodiazepinbehandlung erfolgen.

Vegetativer Alkoholentzug

EPIDEMIOLOGIE:

Leichte vegetative Alkoholentzugssymptome finden sich bei nahezu allen Menschen, die regelmäßig Alkohol konsumieren und relativ abrupt den Konsum einstellen. Je nach Untersuchung kommt es aber nur in 1% bis 15% der Fälle zur Entwicklung eines ***Alkoholentzug-Delir***. Dieses wird auch als *Delirium tremens* bezeichnet.

KLINIK:

Unkompliziertes vegetatives Alkoholentzug-Syndrom:

Das unkomplizierte vegetative Alkoholentzug-Syndrom tritt etwa 8 bis 12 Stunden nach dem letzten Konsum auf und erreicht nach 24 bis 36 Stunden in der Regel seinen Höhepunkt. Die Beschwerden halten

meist 5 bis 7 Tage an. Leitsymptom eines vegetativen Alkoholentzuges ist ein mittelfrequenter Halte- und Aktionstremor (6 bis 8 Herz). Zudem kommen vegetative Begleitsymptome hinzu, in erster Linie vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit, Tachykardien, hypertensive Entgleisungen, Angstsymptome, aber auch epileptische Anfälle. Symptome wie Unwohlsein und innere Unruhe können einige Wochen andauern, eine gestörte Schlafarchitektur persistiert meist über Monate.

Alkoholentzug-Delir:

Das Alkoholentzug-Delir tritt eher nach 48 bis 72 Stunden Abstinenz auf. Leitsymptome sind eine subakut einsetzende Orientierungsstörung und optische Halluzinationen (häufig kleine Tiere). Alkoholentzugsanfälle treten gehäuft im Alkoholentzugdelir auf. Das Vollbild des Delirs ist mit einer ausgeprägten vegetativen Entgleisung mit Hyperthermie, Atemstörungen und kardiovaskulärer Dekompensation eine lebensbedrohliche Erkrankung. Während die Letalität des Alkoholentzugdelir Anfang der 1990er Jahre noch bei bis zu 20% lag, wurde in einer Publikation von 2008 einer Letalität von nur noch 2% angegeben.

THERAPIE:

Die Behandlung des Alkoholentzug-Syndroms erfolgt in der Regel mit Benzodiazepinen (und zunehmend seltener mit Clomethiazol, also Distraneurin). Beide Substanzgruppen haben selber ein hohes Abhängigkeitspotential und können daher nur unter stationären, kontrollierten, Bedingungen eingesetzt werden.

Die Studienlage ist recht eindeutig, hiernach ist eine bedarfsabhängige Substitution einem starren Medikationsschema deutlich überlegen. Meiner Erfahrung nach wird in psychiatrischen Kliniken überwiegend mit bedarfsabhängigen Therapieschemata gearbeitet, während in Neurologien noch die festen Benzodiazepin- oder Clomethiazol-Schemata überwiegen.

Clonidin hat sich als Bedarfsmedikament bei der Behandlung hypertensiver Krisen bewährt, kann auch kontinuierlich über einen Perfusor bei sehr schweren Alkoholentzugdeliren gegeben werden. Ob prophylaktisch Antikonvulsiva gegeben werden sollten, ist umstritten. Bei Patienten mit einem Alkoholentzugsanfall in der Vorgeschichte wird jedoch in der Regel eine prophylaktische antikonvulsive Therapie erfolgen.

Zur Vermeidung anderer Alkoholfolgekrankheiten, insbesondere eines Wernicke-Korsakov-Syndroms ist die hochdosierte, initial parenterale, Vitamin B1-Gabe (2 bis 3 x 200 mg i.v.) indiziert.

Wernicke-Enzephalopathie / Korsakov-Syndrom

DEFINITION:

Die Wernicke-Enzephalopathie und das dauerhafte Defekt-Syndrom nach abgelaufener Wernicke-Enzephalopathie, das Korsakov-Syndrom, sind die Folgen eines chronischen Vitamin-B1-Mangels.

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Die Wernicke-Enzephalopathie ist viel häufiger als man zunächst einmal denkt. In Autopsie-Studien konnte sie in 1 bis 3% aller Autopsien diagnostiziert werden, mehr als 80% der Betroffenen sind alkoholkranke Menschen.

Dies liegt an der Pathogenese der Erkrankung: Hierfür reicht eine zwei- bis dreiwöchige Fehlernährung mit zu geringer Vitamin-B1-

Aufnahme. Da zum Einen ein Bier auch ein halbes Brot ist, nehmen Alkoholkranke meistens schon einmal zu wenig Vitamin B1 auf. Zum Anderen benötigt man bei der Verstoffwechselung von Alkohol relativ viel Vitamin B1, so kommt es zu der Mangelsituation. Deutlich seltener - dennoch wichtig - ist die iatrogene Wernicke-Enzephalopathie durch eine parenterale Ernährung. Bei dieser muss daher immer auf eine begleitende Vitamin-B1-Substitution geachtet werden.

Der Vitamin-B1-Mangel führt zu hämorrhagischen Nekrosen im Thalamus, im Hypothalamus und ganz besonders (und das lohnt sich zu merken) in den Corpora mammillaria.

KLINIK:

Klinisch kommt es zunächst zu einer ***Wernicke-Enzephalopathie***, welche charakteristischerweise aus einer - wie auch immer gearteten - Bewusstseins-/Orientierungsstörung besteht, aus Augenbewegungsstörungen und einer Gang- und Standataxie. Das Vollbild einer Wernicke-Enzephalopathie tritt nur bei 10% aller Betroffenen auf, die meisten der Patienten werden also nur einige der geschilderten Beschwerden aufweisen.

Beim ***Korsakov-Syndrom*** kommt es dann zu einer darüber hinausgehenden - meist persistierenden - Merkfähigkeitsstörung. Die Gedächtnisstörungen werden meistens durch Konfabulationen überspielt, der übrige Intellekt scheint unbeeinträchtigt. Dies bedeutet aber auch, dass einfache Orientierungs-Fragen das Vorliegen eines Korsakov-Syndroms nicht verlässlich detektieren können.

DIAGNOSTIK:

Neben der typischen Klinik finden sich in der MRT-Bildgebung meistens T2-hyperintense Corpora mammillaria, teilweise nehmen diese auf Grund der hämorrhagischen Nekrosen auch Kontrastmittel auf.

THERAPIE:

Die Therapie besteht in der zunächst parenteralen Zufuhr von Vitamin B1. Die genaue sinnvolle Tagesdosis ist umstritten, sicherlich macht man mit 100 mg Vitamin B1/Tag nichts falsch, häufig werden aber auch deutlich höhere Dosierungen gegeben (siehe oben, 2 bis 3 mal täglich 200 mg i.v.). Vermutlich nach einer Woche Substitution kann die Umstellung auf ein orales Vitamin-B-Präparat (Vitamin-B-Komplex) erfolgen. Das Korsakov-Syndrom ist nur in 50% der Fälle trotz sofortiger Vitamin-B1-Gabe reversibel.

Alkoholische Kleinhirndegeneration

EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK:

Bei alkoholabhängigen Menschen, die älter als 40 Jahre sind, kommt es in circa 25% der Fälle zu einer Kleinhirndegeneration. Zu Grunde liegt eine Degeneration von Purkinjezellen, diese findet betont im Kleinhirnwurm statt. Klinisch lassen sich in der Regel eine langsam beginnende, progrediente, Gang- und Standataxie, eine Störung der Okulomotorik und eine vermehrte posturale Instabilität beobachten. Sehr häufig beginnt die Klinik im Rahmen einer Wernicke-Enzephalopathie, persistiert dann aber trotz ansonsten rückläufiger Enzephalopathie und ist bei fortgesetztem Alkoholkonsum meist progredient.

PATHOGENESE UND THERAPIE:

Auf Grund der Koinzidenz mit der weitaus besser erforschten Wernicke-Enzephalopathie nimmt man einen Vitamin B1-Mangel als

Ursache in Kombination mit der zytotoxischen Wirkung des Alkohols an.

Entsprechend hat sich die hochdosierte zunächst parenterale Vitamin B1-Gabe als Behandlung durchgesetzt, eine orale Vitamin B1-Substitution sollte auch im ambulanten Setting fortgesetzt werden. Wie bei fast allen Alkoholfolgeerkrankungen ist ein Abstinenz der wichtigste prognostisch günstige Faktor.

Tabak-Alkohol-Amblyopie

Eine seltene Komplikation eines übermäßigen Alkohol-, aber auch Nikotinkonsums ist die Tabak-Alkohol-Amblyopie. Die Häufigkeit wird (in zugegebenermaßen alter Literatur) mit 1:200 bei Alkoholentgiftungen angegeben, was in der klinischen Realität aber als zu häufig erscheint. Unstrittig ist, dass es bei bis zu 40% aller alkoholkranken Menschen zu subklinischen, per VEP identifizierbaren, Demyelinisierungen im N. opticus kommt. Diese retrobulbären Demyelinisierungen werden auch bei der klinisch manifesten Form als Ursache der innerhalb von einigen Tagen bis wenigen Wochen häufig beidseitig auftretenden Visusminderung angenommen.

Warum es zu dieser Schädigung des N. opticus kommt, ist unklar. Postuliert wird jedoch, dass auch hier ein Vitamin B1-Mangel ursächlich sein könnte. Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist ein Stopp der Zuführung der Noxe. Ob eine zusätzliche Vitamin-B1-Gabe hilft das Outcome zu verbessern, ist nie systematisch untersucht worden. Auf Grund von Expertenmeinungen wird dies jedoch in der Regel empfohlen.

Äthyltoxische Polyneuropathie

Auf die äthyltoxische Polyneuropathie wird im PNP-Kapitel näher eingegangen.

Alkoholmyopathie

Die Alkoholmyopathie wird hier, im Muskel-Kapitel erläutert.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Alkoholdelir und Verwirrtheitszustände

DGN-Leitlinie: Ataxien des Erwachsenenalters

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Hüfner K, Sperner-Unterweger B. Delir in der Neurologie. Nervenarzt 2014;85(4):427–36.

Mrazek M, Menges C, Steffes J, Thelen B, Erkwoh R. Therapeutische Erfahrungen beim alkoholbedingten Korsakow-Syndrom. Nervenarzt 1999;70(9):790–4.

Müllges W. Ätiologie und Therapie des Delirs. Akt Neurol 2015;41(10):586–96.

Soyka M. Psychotische Störungen durch Alkohol – eine eigene diagnostische Entität? Nervenarzt 2014;85(9):1093–8.

Zerr I, Stoeck K, Schmidt C, Heinemann U. Rasch progressive Demenzen. Akt Neurol 2012;39(03): 138–44.

Kapitel 8

Angeborene Erkrankungen

Angeborene zerebrale Missbildungen

Neurokutane Syndrome

Mitochondrien-Erkrankungen

Angeborene zerebrale Missbildungen

Migrationsstörungen

Vorbemerkung:

Die zerebrale Malformationen stellen eine sehr heterogene Gruppe von neurologischen Syndromen dar, die durch eine Störung der Entwicklung und der Differenzierung des Gehirns ausgelöst werden. Die Entwicklung des Cortex beginnt nämlich bereits in der siebten Schwangerschaftswoche. Hierbei erfolgt eine feste Abfolge von einzelnen Entwicklungsschritten. Die resultierende Erkrankung hängt somit wesentlich von Zeitpunkt der Schädigung während des Entwicklungszyklus ab.

Es sind unglaublich viele zerebrale Malformationen beschrieben, die meisten sind sehr selten und für den klinisch tätigen Neurologen überhaupt nicht relevant. Es existiert eine Klassifikation, die die Missbildungen in vier Ober- und diverse Untergruppen einteilt. Diese findet sich zum Beispiel hier. Hier wird nur auf einzelne ausgewählte Krankheitsbilder eingegangen.

Heterotopien

Heterotopien stellen die häufigste und leichteste Form der Migrationsstörungen dar und in der Erwachsenen-Neurologie auch mit die einzig relevante. Bei Heterotopien kommt es in der Embryonalentwicklung zu einem *Stoppen* der Migration der Neuroblasten auf dem Weg zum späteren Kortex. An dieser Stelle bilden sich dann subkortikal *Zellnester* mit Kortexzellen.

Heterotopien werden in der Regel MRT-morphologisch durch die Darstellung von grauer Substanz im Marklager diagnostiziert. Klinisch sind die allermeisten Heterotopien ein Zufallsbefund und klinisch stumm. Wenn sie überhaupt symptomatisch werden, dann durch epileptische Anfälle. Bei Heterotopien wird tatsächlich wohl relativ niederschwellig die Indikation zur epilepsiechirurgischen Behandlung gestellt.

Anomalien des kraniocervikalen Überganges und der hinteren Schädelgrube

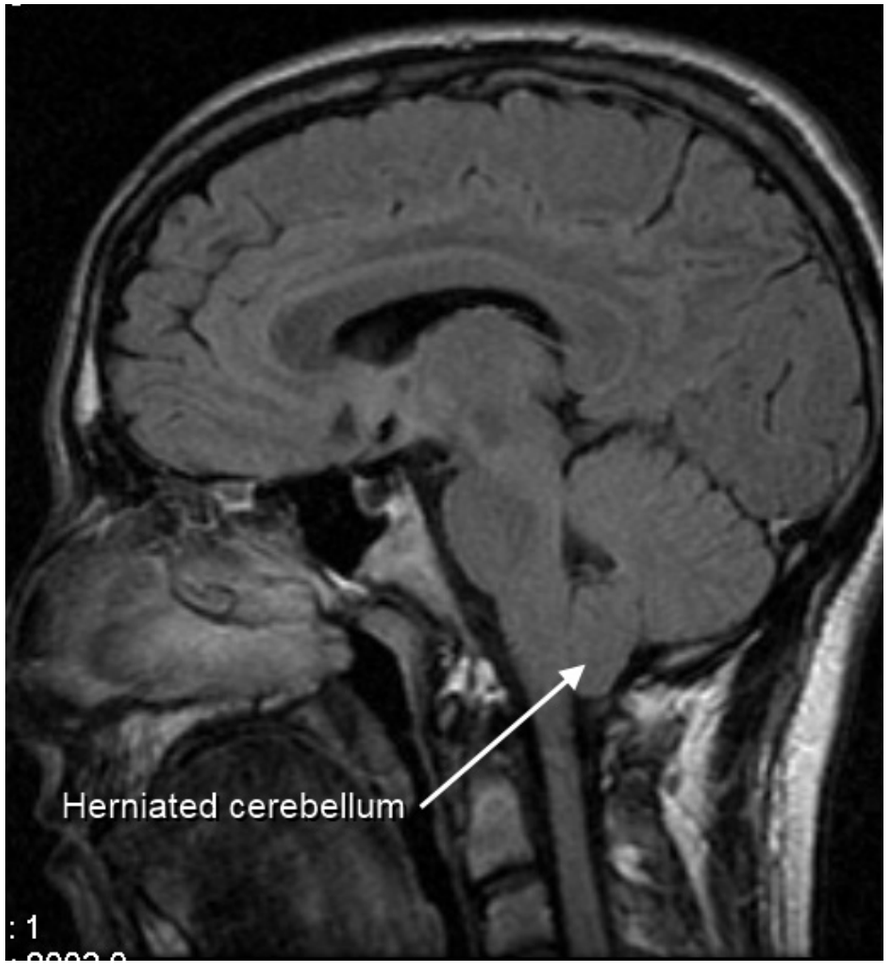
Arnold-Chiari-Malformation (ACM)

EPIDEMIOLOGIE UND KLASSIFIKATION:

Die Arnold-Chiari-Malformation ist eine frühembryonale Missbildung des kraniocervikalen Übergangs und mit einer Inzidenz von 1:25.000 Geburten die häufigste dieser angeborenen Erkrankungen.

Die ACM wird in drei Untertypen unterteilt, wobei von Typ I zu Typ III die Anzahl der assoziierten Fehlbildungen zunimmt. Besonders häufig ist die Syringomyelie mit der ACM assoziiert.

Abbildung 8.1 MRT eines Patienten mit Arnold-Chiari-Malformation



PATHOGENESE UND KLINIK:

Beschwerden entstehen dadurch, dass es zur embryogenetischen Verlagerung von Kleinhirnanteilen in den oberen Zervikalkanal mit resultierenden Liquorabflussstörungen mit Äquaduktstenose und und teilweise Hydrocephalusbildung und zur Druckschädigung der kaudalen Hirnnerven und oberen Zervikalnerven kommt.

Klinisch kommt es also zu kaudalen Hirnnervenausfällen, zu einem Downbeat-Nystagmus, Kopfschmerzen, Torticollis und Schwindel, in ausgeprägten Fällen zu Schluck- und Atemstörungen und spastischen Tetra- oder Paraparesen..

THERAPIE:

Die Therapie besteht in einer Shuntanlage bei Liquorabflussstörungen und einer operativen suboccipitalen Dekompression bei Hirnnervenausfällen und Auftreten von Paresen.

Basiläre Impression

Bei der basilären Impression kommt es zu einer angeborenen Einstülpung der das Foramen magnum umgebenden Strukturen in eben jenes, meist mit einer Kranialverlagerung des Dens und mit entsprechender Klinik durch eine Bedrängung der Medulla oblongata. Die Arnold-Chiari-Malformation tritt häufig zusammen mit der basilären Impression auf.

Klinisch manifestiert sich die basiläre Impression durch Schmerzen, basale Hirnnervenausfälle und seltener durch Schwindel, Doppelbilder und einen Halsschiefstand. Nur bei Hirnnervenbeteiligung erfolgt eine operative Dekompression, ansonsten eine konservative Therapie.

Klippel-Feil-Syndrom

Das Klippel-Feil-Syndrom ist eine familiär vorkommende embryonale Entwicklungsstörung mit cervikaler Blockwirbelbildung von meist zwei bis drei Wirbelkörpern. Es tritt gehäuft in Kombination mit einer cervikalen Spina bifida auf. Weitere assoziierte Erkrankungen sind eine Syringomyelie, angeborene Taubheit und Herzfehler. Die Betroffenen sind häufig geistig behindert.

Klinisch manifestiert sich das Klippel-Feil-Syndrom durch einen kurzen Hals und einen niedrigen Haaransatz, die Beweglichkeit der HWS ist eingeschränkt, gegebenenfalls kommt die Klinik einer Syringomyelie

hinzu. Bei Myelonkompression kann eine operative Therapie erfolgen, ansonsten wird v.a. supportiv mit Physiotherapie usw. behandelt.

Dandy-Walker-Syndrom

Mit dem Begriff Dandy-Walker-Syndrom wird eine ganze Gruppe von seltenen kongenitalen Fehlbildungen bezeichnet, bei denen es zu einer (partiell) fehlenden Anlage des Kleinhirnwurmes, einer zystischen Erweiterung des 4. Ventrikels und einer Anhebung des Tentoriums kommt. Häufig besteht zudem ein Hydrocephalus. Es gibt verschiedene Unterformen mit jeweils unterschiedlicher Schwerpunktsetzung.

Sonstige Malformationen

Arachnoidalzysten

DEFINITION:

Bei Arachnoidalzysten handelt es sich ganz formal nicht um eine kongenitale Missbildung, sondern um eine Differenzierungsstörung der weichen Hirnhäute. In der Regel kommt es zu einer Flüssigkeitsansammlung extrazerebral, aber intrakraniell zwischen Aranoidea und Pia mater oder in Arachnoidea-Duplikationen.

KLINIK:

Die allermeisten Arachnoidalzysten bleiben zeitlebens klinisch stumm. Symptomatisch werden allerhöchstens 10% der Arachnoidalzysten, dann treten Symptome durch die Raumforderung und durch die Kompression umliegender Strukturen auf. Das Arachnoidalzysten überhaupt symptomatisch werden können, liegt daran, dass es teilweise zu einem Ventilmechanismus kommt und damit zu einer Größenprogredienz der Zysten.

THERAPIE:

Therapiert werden sollten nur symptomatische Arachnoidalzysten. Üblicherweise erfolgt eine Shuntversorgung der Zyste oder eine endoskopische Fensterung der Zystenwand.

Weiterführendes

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Neurokutane Syndrome

Allgemeines zu den neurokutanen Syndromen

Die Zellen des Auges, der Haut und des zentralen Nervensystems entstehen in der Embryonalentwicklung aus dem neuroektodermalen Gewebe der Keimblätter. Bei den neurokutanen Syndromen handelt es sich um hereditär bedingte, meist autosomal-dominant vererbte, genetische Syndrome die entsprechend mit Erkrankungen des Nervensystems, der Haut und der Augen einhergehen. Da insbesondere die Hauterscheinungen meistens fleckförmig sind, wurde diesen Syndromen der nur noch historisch bedeutsame Name ***Phakomatosen*** (Phakos = Linse, Fleck) gegeben.

Neurofibromatose (Morbus von Recklinghausen)

DEFINITION:

Unter dem Begriff Neurofibromatose (NF) werden verschiedene genetische Erkrankungen zusammengefasst, die im weitesten Sinne durch das Auftreten von multiplen Café-au- lait-Flecken und Neurofibromen gekennzeichnet sind.

Dementsprechend wird die Neurofibromatose nochmals in sieben bis acht Unterformen unterteilt, von der nur die ersten beiden, die ***NF-1*** (periphere NF) und die ***NF-2*** (zentrale NF) einigermaßen häufig vorkommen.

EPIDEMIOLOGIE UND GENETIK:

Die NF-1 tritt mit einer Prävalenz von 20 bis 30 : 100.000 auf, die NF-2 ist zehn mal seltener. Alle Neurofibromatosen werden autosomal-dominant mit 100%iger Penetranz vererbt, 50% der Erkrankungen basieren jedoch auf Neumutationen.

Bei der Neurofibromatose kommt es zu einer Fehlexpression von Proteinen, die wahrscheinlich zum Einen die namensgebenden Neurofibrome induzieren und zum Anderen wohl als Onkogene wirken. Darüber hinaus scheinen sie noch eine Vielzahl anderer genmodulierender Wirkungen zu haben.

Das Genprodukt der NF-1 ist auf Chromosom 17 kodiert und trägt den passenden Namen *Neurofibromin*, bei der NF-2 liegt der Gendefekt auf Chromosom 22 und trägt je nach Literaturquelle den Namen *Schwannomin* oder *Merlin*.

KLINIK:

Durch die synthetisierten Proteine kommt es bei der NF-1 an der Haut zu den schon erwähnten Café-au-lait-Flecken, zu den namensgebenden Neurofibromen (ein dem Schwannom sehr ähnlicher Tumor) und zu Lisch-Knötchen (pigmentierten Iris-

Hamarthromen). Im ZNS kommt es durch die genmodulierende Wirkung der Proteine zu einem Hydrozephalus, oft zu Intelligenzminderungen und zu epileptischen Anfällen. Auch andere Fehlbildungen, wie die Syringomyelie, sind häufig. Es kommt zu Hirnnervenausfällen mit entsprechender Symptomatik, zu Knochendefekten und zu einem gehäuften Auftreten anderer – meist maligner – Tumoren.

Bei der NF-2 sind hingegen vor allem bilaterale Akustikusneurinome, Meningeome und Gliome typisch.

Bei beiden Krankheitsformen besteht neben dem gehäuften Auftreten maligner Tumoren die Gefahr des malignen Entartens der eigentlich gutartigen Neurofibrome.

DIAGNOSTIK:

Aufgrund der sehr heterogenen Klinik existieren diagnostische Kriterien mit mehreren Items. Bei der NF-1 sind dies v.a. mehr als 6 Café-au-lait-Flecken, > 2 Neurofibrome und > 2 Lisch-Knötchen plus weitere Symptome, bei der NF-2 bilaterale Akustikusneurinome und zusätzliche Symptome.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Therapie ist entsprechend der hereditären Ätiologie symptomatisch. Tumoren die Beschwerden verursachen werden so weit wie möglich reseziert. Bei maligner Transformation konnte in Studien ein gutes Ansprechen auf eine Chemotherapie gezeigt werden. Dennoch ist die Lebenserwartung der Patienten eher verkürzt.

Tuberöse Sklerose (Morbus Bourneville-Pringle)

DEFINITION:

Auch der Begriff tuberöse Sklerose (TSC) beschreibt eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Charakteristisch für die tuberöse Sklerose sind zerebrale Tumoren und kardiale Veränderungen.

EPIDEMIOLOGIE UND GENETIK:

Die Prävalenz der tuberösen Sklerose liegt bei 3 bis 5:100.000 und damit in der Größenordnung der Prävalenz der NF-2.

Es sind bisher zwei verschiedene Gendefekte beschrieben worden, die jedoch beide ein gemeinsames funktionales Endprodukt – den tuberöse-Sklerose-Komplex – verursachen. Der eine Gendefekt (TSC1) liegt auf Chromosom 9, der andere (TSC2) auf Chromosom 16. Die Penetranz der Erkrankung ist unterschiedlich und wird auf durchschnittlich 50% geschätzt.

KLINIK:

Kardinalsymptome sind hypomelanotische Flecken der Haut, Angiofibrome im Gesicht (Adenoma sebaceum), epileptische Anfälle, eine Intelligenzminderung und Rhabdomyome des Herzens. Darüber hinaus gibt es eine ganze Reihe weiterer Fehlbildungen, die vermehrt auftreten.

THERAPIE:

Die Therapie muss rein symptomatisch erfolgen, die Patienten haben oft eine schwere, schlecht einstellbare, Epilepsie und versterben überdurchschnittlich häufig frühzeitig im Status epilepticus.

Enzephalofaziale Angiomatose (Sturge-Weber-Syndrom)

DEFINITION:

Bei der enzephalofazialen Angiomatose handelt es sich um eine sporadisch auftretende, anscheinend nicht vererbbare, Erkrankung mit einem gehäuften Auftreten von Hämangiomen im Gesicht, an den Meningen und im Auge.

EPIDEMIOLOGIE:

Die Prävalenz beträgt 2 bis 4:100.000, ein Genlokus konnte bisher nicht identifiziert werden.

KLINIK:

Charakteristisch ist der Naevus flammeus, ein kutanes Hämangiom. Problematisch sind die meist großflächigen meningealen Hämangiome, sowie girlandenförmige zerebrale Verkalkungen. Diese Veränderungen im ZNS führen zu einer Verzögerung der intellektuellen Entwicklung, zu einer meist schweren Epilepsie und oft zu Halbseitensymptomatiken.

Zerebelloretinale Hämangioblastomatose (Von-Hippel-Lindau-Syndrom)

DEFINITION:

Diese Erkrankung wird fast immer ausschließlich mit ihrem Eigennamen ***von-Hippel-Lindau-Syndrom*** bezeichnet, vermutlich weil zerebelloretinale Hämangioblastomatose so schwierig auszusprechen ist.

EPIDEMIOLOGIE UND GENETIK:

Die Prävalenz des von-Hippel-Lindau-Syndroms beträgt etwa 3 bis 4 : 100.000, die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt und wird typischerweise im zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt klinisch manifest. Damit unterscheidet sie sich ganz deutlich von den bisher beschriebenen neurokutanen Syndromen, welche alle im Kindesalter bzw. von Geburt an auftreten. Die Penetranz beträgt 90% bis zum 65. Lebensjahr, der Gendefekt liegt auf Chromosom 3.

KLINIK:

Beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom kommt es zu Hämangioblastomen (gutartigen schnell- wachsenden sehr gefäßreichen Tumoren) in der hinteren Schädelgrube und auf der Retina. Klinisch resultieren Sehstörungen bis hin zur Erblindung, Kopfschmerzen und andere Hirndruckzeichen. circa 60% der Patienten entwickeln im Verlauf Nierenkarzinome, die dann in der Regel prognosebestimmend sind.

Weitere neurokutane Syndrome

Der Vollständigkeit halber und der schönen Namen wegen sollen noch die beiden weiteren beschriebenen neurokutanen Syndrome kurz erwähnt werden:

Das ***Klippel-Trénaunay-Syndrom***, einer Erkrankung mit Hämangiomen, die meist eine gesamte Extremität betreffen, nicht zu verwechseln mit dem Klippel-Feil-Syndrom und das ***Gorlin-Goltz-Syndrom***, bei der es zu multiplen Basalzelltumoren im Gesicht, im Nacken und den oberen Rumpfabschnitten kommt, welche in 40 bis 50% zu Basalzellkarzinomen transformieren.

Weiterführendes

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Mitochondrien-Erkrankungen

Allgemeines zu den Mitochondrien-Erkrankungen

DEFINITION:

Mitochondrien-Erkrankungen sind insgesamt mit einer Inzidenz von 6 bis 13/1.000.000 richtig selten. Es sind mehrere hundert verschiedene mitochondriale Gendefekte mit entsprechenden Mitochondrien-Erkrankungen beschrieben. Klinisch relevant sind eigentlich nur – wenn überhaupt – die ***chronisch progressive externe Ophtalmoplegie (CPEO)*** und die ***Leber-hereditäre Optikusneuropathie (LHON)***. Alle anderen Syndrome haben zusammen eine Häufigkeit von weniger als 1/1.000.000. Hier werden außer der CPEO und der LHON noch einige, wenige weitere Syndrome beschrieben.

Allen mitochondrialen Erkrankungen ist gemeinsam, dass sie in erster Linie maternal vererbt werden. Mitochondrien und mitochondriale DNA werden nämlich über die Eizellen weitergegeben, die sehr viele Mitochondrien enthalten. Spermien verfügen dagegen nur über sehr wenige Mitochondrien, diese werden zudem im Rahmen der Befruchtung auch noch weitestgehend zerstört. Bei mitochondrialen Erkrankungen kommt es - denn das ist die Aufgabe von Mitochondrien - zu einem Defekt in der Atmungskette.

DIAGNOSTIK:

Die meisten Mitochondrien-Erkrankungen lassen sich per Muskelbiopsie immunhistochemisch nachweisen. Im Routinelabor fällt öfters eine Laktat-Erhöhung auf, Klinik und klinischer Untersuchungsbefund sind ansonsten meist heterogen und unspezifisch.

Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)

Beim Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) handelt es sich nicht um die Folgen einer Überdosis eines irischen alkoholhaltigen Nationalgetränks, sondern um eine im Kindes- und Jugendlichenalter auftretende Mitochondriopathie. Diese führt zu einer Retinopathie, zu einer Ophtalmoplegie und häufig zu einer zerebellären Ataxie und einer geistigen Retardierung.

Im Liquor findet sich eine Laktat- und Eiweißerhöhung, im EMG häufig ein myopathisches Interferenzmuster. Die CK und das Laktat im Serum sind nur in maximal 50% der Fälle erhöht.

Chronisch progressive externe Ophtalmoplegie (CPEO)

Die chronisch progressive externe Ophtalmoplegie (CPEO) oder auch Ophtalmoplegia plus ist die häufigste Mitochondrien-Erkrankung.

Klinisch handelt es sich einfach nur um ein inkomplett ausgebildetes Kearns-Sayre-Syndrom. Die genaue Klinik variiert, auch innerhalb der selben Familie.

Leber-hereditäre Optikusneuropathie (LHON)

Die Leber-hereditäre Optikusneuropathie (LHON) ist die zweithäufigste mitochondriale Myo-, bzw. Enzephalopathie. Sie ist die häufigste hereditäre Erblindungsursache bei jungen Männern im Erwachsenenalter.

Klinisch kommt es v.a. zu einem rasch progredienten beidseitigen Visusverlust und gelegentlich zu weiteren – variierenden – Symptomen.

MELAS-Syndrom

Hinter dem Akronym MELAS verbirgt sich die Klinik dieser Mitochodriopathie: Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose und stroke-like-episodes.

Bei vielen – aber nicht allen – Patienten findet sich eine Laktaterhöhung in Serum und Liquor, molekulargenetisch kann in der Muskebiopsie der entsprechende Gendefekt – eine Punktmutation – nachgewiesen werden.

MERFF-Syndrom

Die Mitochondriopathie mit dem schönsten Akronym ist das MERFF-Syndrom. Dahinter verbirgt sich eine Myoklonus-Epilepsie mit ragged-red-Fibers (Dieser Begriff beschreibt den Befund in der Muskelbiopsie bei den Patienten.). Zusätzlich treten noch eine zerebelläre Ataxie, Hörstörungen, Kleinwuchs und eine Demenz auf. Für das deutlich häufigere MILF-Syndrom sei auf die zur Verfügung stehenden Beispiel-Videos auf einschlägigen Internetseiten verwiesen.

Morbus Leigh (nekrotisierende Enzephalopathie)

Auch dieses unschöne Krankheitsbild wird durch eine Erkrankung der Mitochondrien verursacht. Durch die namensgebende nekrotisierende Enzephalopathie kommt es bei betroffenen Kindern und Jugendlichen zu schweren Gedeihstörungen, zentralen Atemstörungen, Epilepsien, Sehstörungen und Ataxien. Die Prognose des Morbus Leigh ist ausgesprochen schlecht, die meisten Betroffenen versterben noch im Kleinkindesalter.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Mitochondriale Erkrankungen des Erwachsenenalters

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Kapitel 9

Erkrankungen der Hirnnerven

Augenbewegungsstörungen

N. facialis

N. vestibularis: Schwindel

Kaudale Hirnnerven

Augenbewegungsstörungen

Isolierte Paresen der Augenmuskulatur

ALLGEMEINES UND PATHOGENESE:

Periphere Augenbewegungsstörungen werden durch die Affektion des N. okulomotorius, N. trochlearis oder N. abducens hervorgerufen. Bei mindestens 30% der Augenmuskelparesen bleibt die genaue Ursache der Erkrankung unklar, man spricht von idiopathischen Paresen. Der zweithäufigste Grund für eine Affektion eines Augenmuskels, bzw. dessen versorgenden Nerven ist eine mikroangiopathische Neuropathie im Rahmen eines Diabetes mellitus. Die diabetischen Monoparesen unterscheiden sich von nahezu allen anderen Ursachen für eine Augenmuskelparese durch häufig begleitend auftretende Schmerzen. Weitere Ursachen sind Infarkte oder entzündliche Läsionen in den entsprechenden Kerngebieten im Hirnstamm, Aneurysmen und Tumoren, die lokal eine Druckschädigung der Nerven verursachen, oder traumatische Nervenschädigungen.

Die vielfältigen möglichen Ursachen führen dazu, dass bei Augenbewegungsstörungen fast schon traditionsbedingt die komplette neurologische Differenzialdiagnostik auf den Patienten losgelassen wird, angesichts des meistens nur sehr diskreten Untersuchungsbefundes auf den ersten, zweiten und dritten Blick etwas schwer verständlich.

Tabelle 9.1 Augenmuskeln und ihre Funktion. Nach Berlit, P.: Klinische Neurologie. Springer Verlag, 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, 2006.

Muskel	Hirnnerv	Funktion	Sekundärfunktion
M. rectus lateralis	VI	Abduktion	
M. rectus medialis	III	Adduktion	
M. rectus superior	III	Hebung	Intorsion + Adduktion
M. rectus inferior	III	Senkung	Extorsion + Adduktion
M. obliquus superior	IV	Intorsion	Senkung + Abduktion
M. obliquus inferior	III	Extorsion	Hebung + Abduktion

Intorsion: Einwärtsdrehung nach unten innen. Extorsion: Auswärtsdrehung nach oben außen.

GENERELLES ZUR KLINIK:

Leitsymptom aller Augenmuskelparesen sind Doppelbilder. Diese nehmen für gewöhnlich bei Blickwendung zur kranken Seite zu. Bei Paresen der geraden Augenmuskeln kompensieren die Betroffenen die Paresen häufig durch eine Mitdrehung des Kopfes bei Blickwendung zur kranken Seite.

Bei Paresen der schrägen Augenmuskeln kommt es zu schräg versetzten Doppelbildern. Hier resultiert häufig eine kompensatorische Kopfkippung zur Gegenseite und ein ebenfalls kompensatorisches Schielen. Kippt man den Kopf nun zur kranken Seite nehmen Schielen und Doppelbilder zu. Das nennt man dann *Bielschowsky-Phänomen*.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Eine kausale Therapie zur Behandlung von Augenmuskel-Paresen existiert nicht. Symptomatisch kann man die Augen abwechselnd zur Vermeidung von Doppelbildern abdecken. Geringgradige Augenfehlstellungen lassen sich durch die Verwendung von Prismengläsern korrigieren.

Idiopathische und mikroangiopathische (und damit auch diabetische) Augenmuskelparesen bessern sich in der Regel weitestgehend innerhalb von 6 bis 12 Monaten.

Okulomotoriusparese

ANATOMIE:

Der N. oculomotorius innerviert den M. rectus superior, inferior und internus, den M. obliquus inferior (die so genannten äußeren Augenmuskeln) und den M. levator palpebrae. Zudem enthält er parasympathische Fasern, welche die für die Akkommodation zuständigen inneren Augenmuskeln (M. ciliaris und zum M. sphincter pupillae) versorgen. Die Kerngebiete für den 3. Hirnnerv liegen im Mittelhirn, die parasympathischen Fasern stammen vom Ncl. Edinger-Westphal. Die motorischen und parasympathischen Fasern ziehen gemeinsam durch das Mittelhirn und treten ventral am Hirnstamm aus. Sie ziehen durch den Sinus cavernosus und schließlich durch die Fissura orbitalis superior. Die parasympathischen Fasern werden noch im Ganglion ciliare umgeschaltet, dann ziehen sie zu den inneren Augenmuskeln.

EINTEILUNG, PATHOGENESE UND KLINIK:

Man unterscheidet zunächst zentrale Okulomotoriusparese (Schädigung im Kerngebiet des Nerven) von einer peripheren Okulomotoriusparese. Die periphere Nervenschädigung wird je nach betroffenem Faseranteil unterschiedlich bezeichnet:

- Die ***Ophtalmoplegia interna*** entsteht durch eine Schädigung der *äußeren* Okulomotoriusanteile. Das klingt nun erst einmal *verrückt*, die Namensgebung beruht aber darauf, dass außen am Nerven die parasympathischen Fasern verlaufen, die dann aber die inneren Augenmuskeln versorgen. Bei Ausfall resultiert eine Pupillotonie mit Mydriasis und Akkomodationsstörung. Entsprechend der Faserlokalisation ist der häufigste Schädigungsmechanismus dann auch eine Kompression von außen. Dies erklärt dann auch, warum die Prüfung der Pupillenreaktion in der Beurteilung von Hirndrucksymptomatik so entscheidend ist, schlussendlich weil eine weite, lichtstarre Pupille eben nichts anderes ist als eine Ophtalmoplegia interna.

- Die ***Ophtalmoplegia externa*** (die äußeren Augenmuskeln betreffend) entsteht durch eine Schädigung der *inneren* Okulomotoriusanteile. Dies wiederum geschieht meist im Rahmen einer diabetischen Mikroangiopathie. Als Klinik resultieren eine Störung der Okulomotorik und eine Ptosis. In diesen beiden Videos (Link, Link) sind äußere Okulomotoriusparesen dargestellt.

- Die ***komplette Okulomotoriusparese***, bei der sowohl innere, als auch äußere Augenmuskeln betroffen sind. Klinisch imponieren bei einer kompletten Okulomotoriusparese eine Bulbusabweichung nach außen unten, eine Ptosis und eine weite, lichtstarre Pupille.

- ***Inkomplette Okulomotoriusparesen***, in denen einzelne Aspekte einer äußeren oder inneren Okulomotoriusparese fehlen.

Trochlearisparese

EPIDEMIOLOGIE:

Der N. trochlearis ist am seltensten von einem isolierten Augenmuskel-Nerven-Ausfall betroffen. Anders als bei Läsionen des N. okulomotorius und N. abducens ist eine traumatische Genese die häufigste Ursache einer Trochlearisparese.

KLINIK:

Bei der Trochlearisparese kommt es zu einem Ausfall des M. obliquus superior, der das Auge nach nasal unten senkt. Hierdurch entstehen schräg versetzte Doppelbilder. Es kommt zu der - oben schon erläuterten - kompensatorischen Kopfhaltung mit Kopfdrehung und -kippung zur gesunden Seite. In diesem Video lassen sich sowohl Trochlearisparese als auch Bielschowsky-Phänomen gut nachvollziehen.

Abduzensparese

EPIDEMIOLOGIE:

Die isolierte Abduzensparese ist die häufigste periphere Parese eines Augenmuskel-Nerven. Dies liegt in erster Linie daran, dass der Nervus abducens den längsten extrakraniellen Verlauf aller Augenmuskel-Nerven hat.

ANATOMIE:

Der Nervus abducens verlässt den Hirnstamm zwischen Medulla oblongata und Pons , hat dort direkten Kontakt zur A. basilaris und den Kleinhirnarterien. Dann verläuft er über das Felsenbein zum Sinus cavernosus. Dort touchiert er die A. carotis interna.

KLINIK:

Bei der Abduzensparese kommt es zum Ausfall des M. rectus lateralis. Folge ist ein Defizit in der Abduktion des betroffenen Auges. Der Befund ist - wenn er denn komplett ausgeprägt ist - einfach zu erkennen, wie in diesem Video. Allerdings sind inkomplette Abduzensparesen deutlich häufiger, hier lassen sich meistens keine oder nur sehr diskrete pathologische Befunde in der klinischen Prüfung erheben. Die Betroffenen berichten aber bei Blickwendung zur kranken Seite von nebeneinander stehenden Doppelbildern.

Adie-Syndrom

Das Adie-Syndrom ist eine Funktionsstörung unklarer Genese, die mit einer Akkomodationsstörung, einer Pupillotonie und einer Areflexie insbesondere der Beine einhergeht.

Das Adie-Syndrom beginnt meist einseitig im Jugendlichen- oder jungen Erwachsenenalter. Im Verlauf manifestiert es sich in der Regel aber bilateral.

Als Ursache wird eine Störung im Ganglion ciliare vermutet, diese Theorie erklärt aber natürlich nicht das Fehlen der Muskeleigenreflexe. Ob das Adie-Syndrom wirklich Krankheitswert hat oder einfach eine Normvariante ist, ist unklar.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Augenmotilitätsstörungen inklusive Nystagmus

Literatur:

Berlit, P.: Klinische Neurologie. Springer Verlag, 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, 2006.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Wallesch, CW.: Neurologie: Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis. Elsevier, 2005.

N. facialis

Periphere Facialisparese

EPIDEMIOLOGIE:

Die periphere Facialisparese ist der häufigste Ausfall eines Hirnnerven überhaupt. Die Inzidenz beträgt circa 20 bis 25/100.000/Jahr. Davon machen idiopathische Facialisparesen (auch Bell'sche Parese) mit ca. 80% aller Facialisparesen den größten Anteil aus. 20 bis 30% aller Facialisparesen hingegen sind symptomatischer Natur und haben eine spezifizierbare (und kausal behandelbare) Ursache.

Eine Schwangerschaft, eine arterielle Hypertonie oder ein Diabetes mellitus erhöhten das Risiko, an einer Facialisparese zu erkranken. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, ebenso alle Altersgruppen und beide Körperseiten.

Ein kleiner Teil der Betroffenen entwickelt mehrmals im Leben eine Facialisparese. Ebenfalls ein kleiner Teil erleidet beidseitige Facialisparesen, diese sind dann aber in den allermeisten Fällen symptomatischer Genese.

KLINIK:

Jede periphere Facialisparese kann sowohl komplett (selten) oder inkomplett (deutlich häufiger) auftreten. Das Stirnrunzeln ist auf der betroffenen Seite nicht möglich, bzw. vermindert möglich, die Nasolabialfalte ist verstrichen, zudem besteht eine Mundastschwäche.

Abbildung 9.1 Periphere Facialisparese rechts



Das Platysma ist in der Regel paretisch. Beim Versuch des Augenschlusses kommt es bei höhergradigen Paresen auf Grund der Stirnastlähmung zu einem sichtbaren Drehen des Bulbus nach oben und zu einem Sichtbarwerden der Sklera. Dies nennt man ***Bell'sches Phänomen***. Bei einer inkompletten Facialisparese lassen sich die Wimpern beim Lidschluss hingegen auf der paretischen Seite besser abgrenzen, als auf der nicht paretischen. Dies ist das ***Signe des cils***.

Mit einer peripheren Facialisparese assoziierte Störungen sind Geschmacksstörungen (Innervation der vorderen 2/3 der Zunge durch den Nervus facialis über die Chorda tympani), eine Hyperakusis (durch

die Beteiligung des M. stapedius) und Tränensekretionsstörungen. Häufig bestehen retroaurikuläre Schmerzen, die der Facialisparese auch einige Tage voraus gehen können. Interessanterweise berichten viele Patienten auch von einer Hypästhesie in der betroffenen Gesichtshälfte, was entweder auf eine Mitbeteiligung des N. trigeminus schließen lässt oder eine Fehlinterpretation ist und nur eine veränderte Wahrnehmung durch die paretische Gesichtsmuskulatur besteht.

In ca. 2/3 der Fälle wird von einem voraus gegangen - meist unspezifischen - Infekt berichtet.

SYMPTOMATISCHE FACIALISPARESE:

Eine beidseitige Facialisparese schließt eine idiopathische Genese nahezu aus. Auch symptomatische Facialisparesen beginnen dennoch häufig einseitig und können natürlich auch einseitig bleiben. Die häufigsten Ursachen sind entzündliche Facialisparesen im Rahmen einer Zoster- und Borrelieninfektion. Aber auch ein GBS oder andere Polyradikulitiden, traumatische oder neoplastische Ursachen können zu einer peripheren Facialisparese führen.

PATHOPHYSIOLOGIE DER IDIOPATHISCHEN FACIALISPARESE:

Die genaue Ursache der idiopathischen Facialisparese ist namensentsprechend auch weiterhin unbekannt. Als ursächlich für den Ausfall des N. facialis wird schon seit einigen Jahren eine entzündliche Schwellung des N. facialis im knöchernen Facialiskanal mit entsprechender Druckschädigung der Nervenfasern angenommen. Ebenso lange wird eine Reaktivierung von Herpes simplex-Viren - so wie bei der Neuritis vestibularis auch - als Ursache für die entzündliche Nervenveränderung diskutiert. Wie erwähnt lässt sich in den meisten Fällen ein zeitlicher Zusammenhang mit einem grippalen Infekt erfragen, was die These der Reaktivierung von Herpes-Viren im Rahmen eben dieses Infektes stützen würde.

DIAGNOSTIK:

Die periphere Facialisparese ist in erster Linie (und den allermeisten Fällen) eine klinische Diagnose. ***Immer*** muss man jedoch eine Inspektion des äußeren Gehörgangs mit der Frage nach Zoster-Effloreszenzen ergänzen.

Ob jeder Patient mit einer peripheren Facialisparese eine diagnostische Liquorpunktion erhalten sollte, wird weiterhin kontrovers diskutiert. In den aktuellen Leitlinien heißt es:

> *Von einer absoluten Indikation zur Liquoruntersuchung bei idiopathischer Fazialisparese kann nicht ausgegangen werden, da in 80–90 % der Liquor einen Normalbefund ergibt.*

Im Umkehrschluss heißt das aber auch, dass mindestens 10% (vielleicht sogar 20%) der Betroffenen eine symptomatische Facialisparese haben, die man bei einem Verzicht auf eine Liquoruntersuchung wahrscheinlich übersehen würde. In den allermeisten Krankenhäusern erhält daher nahezu jeder Patient mit einer peripheren Facialisparese eine Liquorpunktion.

Eine weitere, ergänzende apparative Diagnostik kann, muss aber nicht, durchgeführt werden. Ehrlich gesagt ist der Erkenntnisgewinn hieraus in den allermeisten Fällen höchst bescheiden, insbesondere bei idiopathischen Facialisparesen.

Sinnvoll in der Frühphase der Erkrankung kann eine MEP-Untersuchung des N. facialis sein. Hierbei lässt sich bei der

idiopathischen Facialisparese typischerweise schon Stunden nach dem Auftreten eine kanalikuläre Unterregbarkeit zeigen. Einigen Autoren zu Folge ist dies beweisend für eine idiopathische Facialisparese, so dass bei diesen Patienten auf eine Lumbalpunktion verzichtet werden könnte. Die Idee dahinter ist folgende: Nur bei der idiopathischen Facialisparese kommt es zu einem *sich-selbst-Abquetschen* im Felsenbein. Insbesondere bei erregerbedingten oder durch eine Meningeosis carcinomatosa hervorgerufenen Facialisparesen liegt der Schädigungsort weiter proximal, direkt am Austritt aus dem Hirnstamm.

Die Untersuchung des Blinkreflexes kann die typische Facialisparese auch noch einmal elektrophysiologisch darstellen, die Facialisneurographie im Verlauf der ersten 14 Tage eine Auskunft über die Prognose geben (da man aber außer einer Steroidgabe gar keinen Einfluss auf die weitere Prognose hat, erschließt sich mir der Sinn der Untersuchung bei den allermeisten Patienten nicht, insbesondere wenn sie schon Steroide erhalten). Dabei soll ein Amplitudenabfall nicht unter 30% des Ausgangswertes für eine günstige Prognose und eine raschere Erholung sprechen. 10 bis 14 Tage nach Auftreten der Parese kann man im EMG Denervierungszeichen sehen.

Besteht der Verdacht auf eine Mittel- oder Innenohrentzündung kann eine Dünnschicht-CT des Felsenbeins ergänzt werden. In der MRT kann man teilweise eine über Monate anhaltende KM-Aufnahme des N. facialis zeigen, da sich hieraus allerdings keinerlei therapeutische, diagnostische oder prognostische Konsequenzen ableiten, wird die MRT bei einer peripheren idiopathischen Facialisparese routinemäßig nicht empfohlen.

THERAPIE:

Nach dem derzeitigen Wissenstand wird eine Aufnahme einer Prednisolon-Therapie in den ersten 72 Stunden nach Beschwerdebeginn empfohlen. Sinn dieser Steroid-Gabe ist, die Nervenschwellung im knöchernen Abschnitt schnell zurückzudrängen und so die Erholungschancen des Nerven zu unterstützen. Es existieren zwei Therapieschemata, welche wahrscheinlich gleichermaßen wirksam sind. Die US-amerikanische Version ist eine Gabe von 1 bis 1,5 mg Prednisolon/kg KG ≈ 100 mg/Tag oral zunächst für fünf Tage und dann mit täglicher Reduktion um 10 mg. In mehreren Studien konnten jedoch auch mit zwei Mal 25 mg Prednisolon oral über zehn Tage gute Ergebnisse erzielt werden.

Nur bei dem klinischen Verdacht eines Zoster oticus mit symptomatischer Facialisparese sollte eine Aciclovirtherapie erfolgen. Therapieversuche bei der idiopathischen Facialisparese auf Grund der pathoanatomischen Annahme einer Reaktivierung von Herpes-Viren blieben ohne messbaren Effekt.

Zur Vermeidung von Hornhautschädigungen auf Grund des unvollständigen Lidschlusses ist ein Uhrglasverband zur Nacht und die Gabe von Augentropfen indiziert. Das häufig empfohlene *Training* der mimischen Muskulatur mit physiotherapeutischen Bewegungsübungen vor dem Spiegel scheint in erster Linie einen positiven psychologischen Einfluss zu haben. Hinweise auf eine messbare Wirksamkeit bestehen hingegen nicht.

Besteht 12 Monate nach dem Auftreten einer Facialisparese noch ein funktionell relevantes Defizit kann eine rekonstruktive Operation indiziert sein.

PROGNOSE:

In 85% der Fälle kommt es innerhalb von vier bis sechs Wochen zu einer deutlichen Beschwerdebesserung, Residuen und Defektheilungen bleiben in 10 bis 15%, bei Schwangeren allerdings häufiger.

Typische Spätfolgen einer Facialisparese sind Synkinesien (pathologische Mitbewegungen), Kontrakturen, Krokodilstränen beim Essen, Geschmacksschwitzen (Schwitzen im Bereich des N. auricotemporalis beim Essen) durch Fehleinsprossungen von Nervenfasern bei der Regeneration.

MELKERSSON-ROSENTHAL-SYNDROM:

Ein IMPP-Prüfungsklassiker ist das extrem seltene Melkersson-Rosenthal-Syndrom, welches sich durch eine Gesichtsschwellung insbesondere im Mundbereich, eine Landkartenzunge und rezidivierende Facialisparesen auszeichnet. Darüber hinaus soll es auch Formen geben, welche sich auf rezidivierende Facialisparesen beschränken. Es wird ein dominanter Erbgang vermutet.

Spasmus hemifacialis

DEFINITION UND KLINIK:

Der Spasmus hemifacialis wird auch Hemispasmus facialis oder Fazialisspasmus genannt. Man versteht hierunter einschießende, dystone Verkrampfungen der mimischen Muskulatur. Meist beginnt die Erkrankung im Augenbereich, breitet sich dann aber über die Gesichtshälfte und das Platysma aus. Häufig kommt es zudem durch die Aktivierung des M. stapedius zu einem Klickgeräusch im Ohr der betroffenen Seite.

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Der Spasmus hemifacialis ist relativ selten, die Inzidenz liegt maximal bei 14/100.000, die Erkrankung beginnt meist um das 40. bis 50. Lebensjahr, Frauen sind deutlich häufiger als Männer betroffen.

Manche Autoren ordnen die Erkrankung auf Grund des klinischen Bildes den Dystonien zu, andere nicht. Pathophysiologisch liegt allerdings in den allermeisten Fällen beim Spasmus hemifacialis ein ***neurovaskuläres Kompressionssyndrom*** vor, analog zur Trigeminus-, Glossopharyngeusneuralgie und zu den Vestibularisparoxysmien. Hervorgerufen wird der Spasmus hemifacialis dabei meist durch einen Kontakt des N. facialis mit der A. cerebelli inferior posterior (PICA) oder der A. cerebelli inferior anterior (AICA).

Weitaus seltener lassen sich die Beschwerden auch durch einen strategisch gelegenen Multiple Skerose-Herd, durch Schwanome oder andere Tumoren bedingt beobachten.

DIAGNOSTIK:

Durch hochauflösenden MR-Sequenzen, insbesondere der CISS - Sequenz (constructive interference in steady-state) mit 0,7 mm Schichten und der MR-Angiographie lässt sich nicht-invasiv der Gefäß-Nerven-Kontakt bei 88 % der Patienten mit Fazialisspasmus nachweisen, allerdings konnte man in Studien derartige Gefäß-Nerven-Kontakte auch bei bis zu 25 % der gesunden Kontrollprobanden beobachten.

Elektrophysiologisch lässt sich wohl der *Kurzschluss* durch die Demyelinisierung durch den Gefäß-Nerven-Kontakt nachweisen. Diesen nennt man korrekt *ephaptische Transmission*. Hierzu leitet man auf der betroffenen Seite mit Nadelelektroden sowohl den M.

orbicularis oculi und dem M. orbicularis oris ab. Stimuliert man nun nun den M. orbicularis oculi elektrisch, kann man zunächst ein Antwortpotential im M. orbicularis oculi ableiten, wenige Millisekunden später auch im gar nicht direkt stimulierten M. orbicularis oris. Bei Gesunden soll dieses Phänomen nicht zu beobachten sein. Ich muss gestehen, dass ich diese Untersuchung, welche in den frühen 1980er Jahren entwickelt wurde noch nie gesehen habe, ich finde das Konzept dahinter aber total super und deshalb steht es hier.

THERAPIE:

Therapie der ersten Wahl ist die Botulinumtoxin-Injektion in den M. orbicularis oculi. Hierunter kommt es dann meist auch zu einer Abnahme von Dystonien benachbarter Muskelgruppen und insgesamt zu einem sehr guten Therapieerfolg. Mit Membranstabilisatoren (Gabapentin, Carbamazepin, Pregabalin) lässt sich bei einem Teil der Betroffenen eine Beschwerdebesserung, aber nur selten eine Symptomfreiheit erzielen.

Schlussendlich besteht auch hier die Möglichkeit einer operativen Dekompression (die auch in diesem Fall Janetta-Operation heißt). Dies ist aber beim N. facialis ein relativ großer und aufwendiger operativer Eingriff und auf Grund des guten Ansprechend auf Botulinumtoxin nur selten notwendig.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Idiopathische Fazialisparese (Bell’s Palsy)

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Schiefer J. Periphere Fazialisparese. Akt Neurol 2013;40(01):37–48.

N. vestibularis: Schwindel

Allgemeines zu Schwindel

KOMPLIZIERTES THEMA?

Von vielen Ärzten wird Schwindel als *ganz furchtbares* Syndrom in der Neurologie empfunden und es setzt so ein *"Das hab ich noch nie verstanden, das kann ich nicht"*-Reflex ein. Dies liegt zum Einen an der unglaublich komplizierten und verkopften Darstellung des Themas Schwindel in vielen Lehrbüchern und auf Fortbildungsveranstaltungen, bei den kompliziert anmutenden Tests und verschiedenen Nystagmusformen durchdekliniert werden. Zum Anderen an einen in die Verzweiflung treibende Anamnesegesprächen wie *„Warum kommen Sie ins Krankenhaus?" „Schwindel." „Was ist das denn für ein Schwindel, dreht es sich oder ist es eher so ein Unsicherheitsgefühl?" „Ich weiß auch nicht, Schwindel halt"*. Dabei sind die peripher-vestibulären Schwindelursachen, ihre Klinik (und der Nystagmus), sowie ihre Behandlung eigentlich recht einfach zu verstehen. Etwas weniger eingängig sind eigentlich *nur* die zentralen Nystagmus-Formen.

PHYSIOLOGISCHER SCHWINDEL:

Die Empfindung *Schwindel* tritt prinzipiell immer dann auf, wenn visuelle und vestibuläre Empfindungen in einem Mismatch zueinander stehen. Als physiologisch gilt Schwindel im Rahmen von Höhenschwindel oder als See- oder Reisekrankheit.

PERIPHERER UND ZENTRALER SCHWINDEL:

Eine ganz wichtige Unterscheidung bei den Schwindelerkrankungen ist die Differenzierung in einen zentralen oder peripher-vestibulären Schwindel. Peripher-vestibuläre Schwindelerkrankungen (um die es in diesem Kapitel geht) sind zunächst einmal zwar für den Patienten sehr beeinträchtigend aber im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen meist harmlos.

Zu einem zentralen Schwindel kann es hingegen zum Beispiel bei einem Hirnstamm- oder Kleinhirninfarkt kommen, so dass bei nicht sicher peripher-vestibulären Schwindelsymptomen immer eine komplette Schlaganfalldiagnostik erfolgen muss.

Rotatorische Nystagmusformen mit starken vegetativen Begleitsymptomen, ein nicht abrupter sondern progredienter oder stotternder Schwindelbeginn, zwischenzeitliche Besserung, attackenartiges Auftreten und ein bis auf den Nystagmus, eine gerichtete Fallneigung und einen pathologischen Unterberger-Tretversuch unauffälliger neurologischer Untersuchungsbefund sprechen für eine periphere Schwindelursache. Ein horizontaler Nystagmus, eine Lage- und keine Lagerungsabhängigkeit des Schwindels, sowie uneindeutigere oder auch widersprüchliche Befunde sprechen hingegen eher für eine zentrale Störung.

ANAMNESEERHEBUNG:

Die genaue Anamnese bei Schwindel-Erkrankungen ist besonders wichtig, da die Erkrankung sonst nur schwer fassbar ist.

Subjektive Schwindelsymptome sind vielfältig, dennoch fällt es den meisten Menschen schwer diese in Worte zu fassen. Neben den verschiedenen Schwindelformen zählen zu den subjektiven Symptomen auch Gleichgewichtsstörungen und Falltendenzen.

Wichtige Fragen sind die nach Begleitsymptomen, Hörstörungen, Lageabhängigkeit, Dauer und Richtung des Schwindels, attackenartigem Auftreten, Verschwinden oder Zunahme im Dunkeln oder beim Augenschließen und Medikamenteneinnahme.

Mit Hilfe der Anamnese soll versucht werden zwischen einem systematischen und einem unsystematischen Schwindel zu differenzieren:

- *Systematischer Schwindel*: Hierunter versteht man eine Eigenbewegungsempfindung, d.h. einen Drehschwindel oder ein Liftgefühl.
- *Unsystematischer Schwindel*: Dieser Begriff bezieht sich auf Symptome, welche auch als Benommenheit oder Unsicherheit beschrieben werden können. Unsystematischen Schwindel gibt es mit Bewusstseinstrübung, dann meistens als Ausdruck eines Sauerstoffmangels (Orthostase, Herzrhythmusstörungen, zerebrale Mikroangiopathie), Hypoglykämie, Hyperventilation usw. mit visueller Desorientiertheit oder mit einer Gang- und Standunsicherheit, wobei hier eigentlich eine Ataxie gemeint ist, diese aber als Schwindel beschrieben wird.

UNTERSUCHUNGSMETHODEN:

Untersucht wird das Vorliegen eines Nystagmus mit Hilfe einer Frenzel-Brille, es werden Lage- und Lagerungsmanöver und eine ausführliche neurologische Untersuchung mit Überprüfung von Stand und Gang durchgeführt. Da Hör- und Gleichgewichtsnerv zusammen verlaufen und häufig auch zusammen erkrankt sind, ist eine HNO-ärztliche Vorstellung incl. Audiometrie und Kalorik meistens hilfreich. Neurophysiologisch stehen zudem AEP und VEMP zur Verfügung.

THERAPIE DES AKUTEN DREHSCHWINDELS:

Die Therapie des akuten Drehschwindels ist zunächst rein symptomatisch und erfolgt mit Präparaten wie Dimenhydrinat (Vomex), Scopolamin oder Flunarizin (Sibelium).

Nystagmus

DEFINITION:

Als Nystagmus bezeichnet man eine ruckartige unwillkürliche Augenbewegung mit einer langsamen (der eigentlichen Augenbewegung) und einer schnellen Rückstellbewegung (Sakkade). Die Richtung des Nystagmus wird nach der schnellen Komponente benannt, was zugegebenermaßen pathophysiologisch unlogisch ist. In der Regel werden Nystagmen durch die Fixation des Auges unterdrückt, daher wird das Vorliegen eines Nystagmus immer mit einer Frenzel-Brille untersucht, die genau diese Fixation aufhebt.

PHYSIOLOGISCHE NYSTAGMUSFORMEN:

Physiologischer Fixationsnystagmus:

Der physiologische Fixationsnystagmus tritt zum Beispiel beim Betrachten von Objekten aus einem fahrenden Zug usw. auf. Die langsame Komponente dient der Blickfolge, die Sakkade der

schnellen Rückstellung, da sich der Zug in der Zwischenzeit ja weiterbewegt hat.

Endstellnystagmus:

Ein Endstellnystagmus bei maximaler lateraler Blickwendung gilt als physiologisch. Erst wenn der Nystagmus bei einer Reduktion der Blickwendung um circa 10° immer noch persistiert, spricht man von einem Blickrichtungsnystagmus (siehe unten).

PATHOLOGISCHE NYSTAGMUSFORMEN:

Spontannystagmus:

Ein Spontannystagmus entsteht bei einseitigem Vestibularisausfall durch das Überwiegen des Gleichgewichtsorgans der nicht betroffenen Seite. Er ist meist ein horizontaler Nystagmus mit rotatorischer Komponente. Durch die Benennung nach der schnellen Komponente ist die Läsion jedoch kontralateral zu vermuten (Spontannystagmus nach rechts = Vestibularisausfall links). Der Spontannystagmus unterliegt meistens der optischen Fixation und zeigt sich daher erst unter der Frenzel-Brille.

Richtungsbestimmter Nystagmus:

Ein richtungsbestimmter Nystagmus hat ebenfalls meist eine peripher-vestibuläre Ursache. Es kommt bei jeder Blickwendung zu einem Nystagmus, der immer zur selben Seite schlägt (Blick nach rechts = Nystagmus nach rechts, Blick nach links = Nystagmus nach rechts, Blick nach oben = Nystagmus nach rechts). Typischerweise ist der richtungsbestimmte Nystagmus bei Blickwendung in Nystagmusrichtung besonders deutlich und in die Gegenrichtung meist stark abgeschwächt.

Blickrichtungsnystagmus:

Als Blickrichtungsnystagmus gilt jeder Nystagmus, der bei einer Blickwendung < 10° der maximalen Blickwendung immer noch persistiert. Insbesondere ein vertikaler Blickrichtungsnystagmus spricht für eine zentrale Ursache der Beschwerden. Ein Upbeat-Nystagmus kommt v.a. bei Läsionen des Mittel- und Kleinhirns, ein Downbeat-Nystagmus bei Schädigungen der Medulla oblongata zum Beispiel im kraniocervikalen Übergang vor.

Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV)

EPIDEMIOLOGIE:

Der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPPV) ist die häufigste Schwindelerkrankung überhaupt. Die Lebenszeitprävalenz des BPPV liegt bei mindestens 3%. Das Erkrankungsmaximum liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, der BPPV kann allerdings auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten. 95% der Fälle treten idiopathisch auf, ca. 5% der Fälle posttraumatisch nach nahezu jeder Art von Schädel-Hirn-Trauma. Insbesondere bei den posttraumatischen Formen des BPPV kommt es zum Auftreten beidseitiger Lagerungsschwindel. Der rechte Bogengang ist mehr als doppelt so häufig betroffen, wie der linke, was damit assoziiert wird, dass die meisten Menschen auf der rechten Seite schlafen.

Obwohl die Diagnose eigentlich einfach zu stellen ist, beträgt die Zeitdauer bis zur korrekten Diagnosestellung bei bis zu 50% aller Patienten bis zu vier Wochen und bei 10% mehr als sechs Monate. Unbehandelt klingt der BPPV meist ab (daher auch die Bezeichnung gutartig), bei ca. 30% aller Betroffenen persistiert er jedoch ohne adäquate Behandlung.

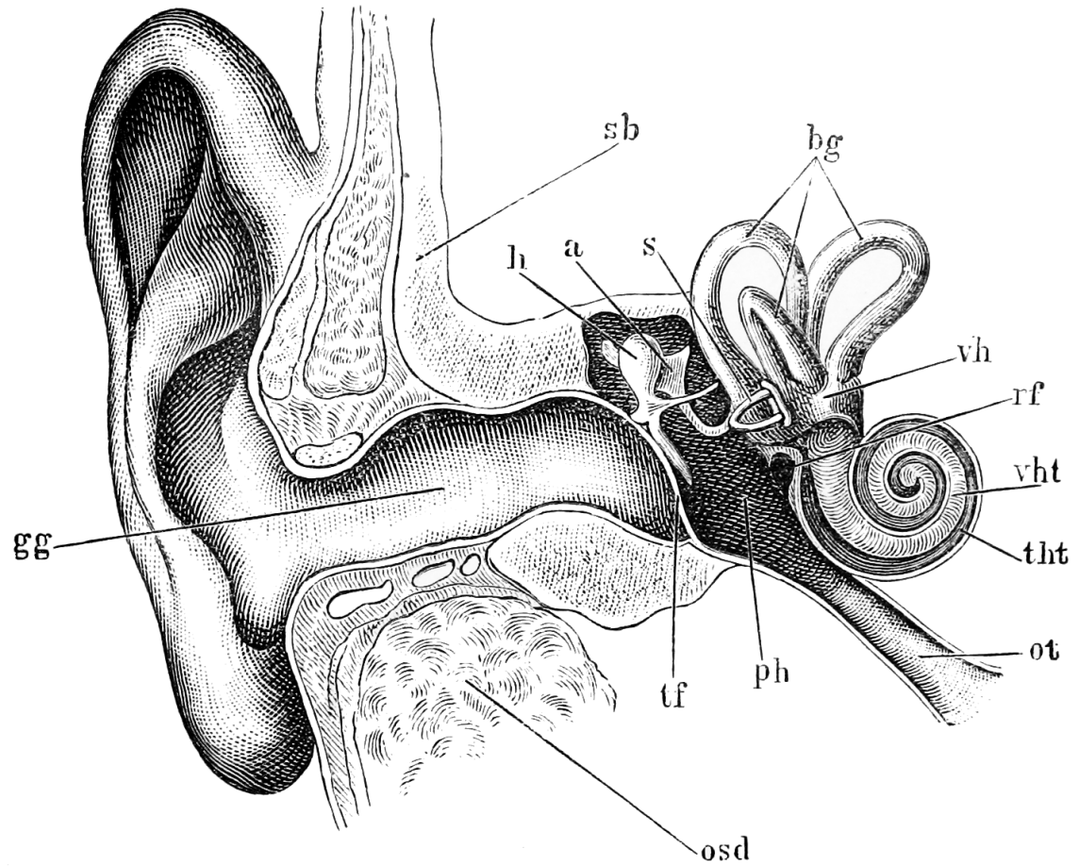
KLINIK:

Typischerweise tritt ein akuter Drehschwindel bei Lagewechseln im Bett auf. Es handelt sich dabei um einen attackenartigen Drehschwindel, der für einige Sekunden bis hin zu einer Minute anhält und einem Crescendo-Decrescendo-Charakter hat. Parallel dazu auftretende vegetative Beschwerden halten meist länger an. In Ruhe sind die Patienten beschwerdefrei.

PATHOGENESE:

Beim BPPV kommt es dazu, dass kleine Partikel aus der Otholitenmebran in den Bogengang verschleppt werden und dort bei Lagewechsel hin und her rutschen. Diese Partikel nennt man auch *Otokonien*. Dies führt durch eine Sogwirkung zu einer überschießenden einseitigen Vestibularantwort auf Lageänderungen. Man nennt diesen Pathomechanismus *Canalolithiasis*. Hierdurch lässt sich das gesamte Krankheitsbild des BPPV erklären: Der Drehschwindel und der Nystagmus treten erst dann auf, wenn sich bei einem Lagewechseln die Otokonien im Bogengang bewegen und dadurch die Cupula auslenken. Dies hat eine Latenz von 1 bis 5 Sekunden. Die Steinchen fallen entsprechend der Schwerkraft zum dann tiefsten Punkt des Bogenganges und setzen sich dort ab. Dies dauert bis zu 10 Sekunden. Durch die Krümmung des Bogenganges kommt es erst zu einer Beschleunigung, dann zu einem Abbremsen des Fallprozesses, was genau dem Crescendo-Decrescendo-Charakter entspricht. Die Otokonien hängen zunächst meist als Konglomerat zusammen, *bröseln* aber im Verlauf auseinander. Die einzelnen kleinen Partikel haben jedoch zu wenig Masse, um die Cupula auszulenken, so dass es beim BPPV zu einer Ermüdbarkeit der Schwindelattacken bei wiederholten Lagewechseln kommt.

Abbildung 9.2 Anatomie des Ohres mit Darstellung der drei Bogengänge.



Die früher angenommene Hypothese einer *Cupolithiasis*, wonach sich die Partikel in der Cupula verfangen, spielt offenbar nur beim BPPV des horizontalen Bogenganges eine Rolle.

Anatomiebedingt ist in den allermeisten Fällen (> 85%) der hintere Bogengang betroffen. Die BPPV des horizontalen (10%) und anterioren Bogenganges (< 5%) sind deutlich seltener.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Die Diagnose erfolgt rein klinisch anhand der typischen Klinik und durch den meist eindeutigen Befund in einem der Lagerungsmanöver. Hierbei eignet sich das Manöver nach Sémont ganz besonders, da es

relativ einfach zu erlernen und zu demonstrieren ist (Video BPPV linker posteriorer Bogengang, Video rechter posteriorer Bogengang):

- Der Patient sitzt auf der Bettkante. Der Kopf wird um 45° zu einer Seite (zum Beispiel links) gedreht.
- Es erfolgt rasch die Lagerung auf die andere Seite (im Beispiel rechts). Die Kopfdrehung wird dabei beibehalten. In dieser Position circa 30 Sekunden verharren.
- Dann rasch Rücklagerung in das Sitzen (wieder 30 Sekunden verharren) und dann mit Kopfdrehung zur anderen Seite (jetzt also nach rechts) Lagerung auf die gegenüberliegende Seite (jetzt links). Wieder verharren.
- kleine ***Einschränkung***: Bei dem hier geschilderten diagnostischen Manöver wird der Kopf zwischen den beiden Lagerungen gedreht, bei Lagerung nach rechts nach links und anders herum. Beim Befreiungsmanöver - wie in den Videos - behält man die Kopfdrehung zur gesunden Seite die ganze Zeit bei.

Positiv ist die Lagerungsprobe dann, wenn während der Lagerung mit einem Crescendo-Decrescendo-Charakter ein Drehschwindel auftritt. Die betroffene Seite ist die Seite, bei der es zu einem Nystagmus zum nach unten liegenden Ohr kommt. Der BPLS-Nystagmus ist meistens grobschlägig und mit rotatorischer Komponente. Nach einmaliger Anwendung sind mit dem Sémont-Manöver 50 bis 70% aller Patienten beschwerdefrei, nach mehrmaliger Behandlung bis zu 98%. Das zweite etablierte Manöver nach Epley ist wohl gleichwertig, mir mutet es aber komplizierter an (Video BPPV linker posteriorer Bogengang, Video rechter posteriorer Bogengang). Alle Befreiungsmanöver eignen sich auch gut für die Selbstbehandlung und sollen dann mehrfach täglich bis zur Beschwerdefreiheit durchgeführt werden. Durch die Lagerungsmanöver werden die Otokonien aus dem Bogengang *ausgeschüttelt*. Im ungünstigsten Fall rutschen die Otokonien durch ein Befreiungsmanöver gleich in den horizontalen oder anterioren Bogengang und lösen dort einen BPPV aus. Zudem können sie auch wieder in das Gangsystem *reinrutschen*, so werden bis zu 50% Rezidive innerhalb von 10 Jahren erklärt. Als weitere mögliche *"Nebenwirkung"* des Befreiungsmanövers muss zudem erwähnt werden, dass durch die Manöver der Schwindel in der Regel erst einmal ausgelöst wird, so dass Übelkeit und Erbrechen auftreten können. Ggfs. sind die Befreiungsmanöver daher nur unter symptomatischer Therapie mit Antivertiginosa wie Dimenhydrinat möglich.

Nach erfolgreichem *Freischütteln* kommt es bei einem Großteil der Betroffenen noch zu einem mehrere Tage bis mehrere Wochen anhaltendem Gefühl eines diskreten unsystematischen Schwindels, welches in der Regel im weiteren Verlauf spontan sistiert.

BPPV DES HORIZONTALEN BOGENGANGES:

Die oben beschriebenen Befunde und Manöver bezogen sich auf den BPPV des posterioren Bogenganges - der wie gesagt – mindestens 85% aller Fälle ausmacht. Beim horizontalen Bogengang scheint es sowohl eine Cupolithiasis als auch eine Canalolithiasis zu geben, wobei die Cupolithiasis deutlich seltener ist. Von der Genese hängt zwar die Schlagrichtung des Nystagmus ab, dies ist aber beim horizontalen Bogengang gar nicht so entscheidend. Es kommt bei maximaler Kopfwendung in flacher Rückenlage zu einem länger anhaltenden Drehschwindel, der oft kaum eine Latenz hat und oft auch ohne Crescendo-Decrescendo-Charakter auftritt. Der Nystagmus erscheint weniger ausgeprägt und schlägt horizontal zum oben

liegenden Ohr (hat also je nach Kopflage eine Richtungsumkehr). Das betroffene Ohr (und daher ist die pathophysiologische Differenzierung zwischen Cupolithiasis und Canalolithiasis gar nicht entscheidend) ist schlicht das, bei dem bei Lagerung der intensivere Schwindel auftritt. Auch das entsprechende Lagerungs- und Befreiungsmanöver nach Gufoni (Video) verzichtet auf diese Differenzierung. Aus einer sitzenden Position wird der Patient einfach auf die Seite gelegt, auf der der Nystagmus am geringsten ist. Danach erfolgt eine Drehung des Kopfes um 45° nach unten (*„Ausbechern"*) mit anschließendem Aufrichten in den Sitz.

BPPV DES ANTERIOREN BOGENGANGES:

Ob es einen BPPV des anterioren Bogenganges gibt ist umstritten. Die Tendenz geht jedoch dahin, den Lagerungsschwindel des anterioren Bogenganges doch als eigene Erkrankungsentität anzuerkennen. Klinik und Lagerungsmanöver entsprechen der des Lagerungsschwindels des posterioren Bogenganges. Allerdings lässt sich der Schwindel in beiden Richtungen und in Rückenlage mit hängendem Kopf auslösen. Der Nystagmus schlägt dabei immer vertikal nach unten.

Morbus Menière

EPIDEMIOLOGIE:

Der Morbus Menière stellt die zweithäufigste (nach dem BPPV) peripher-vestibulär bedingte Schwindelform dar. Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen dem 40. und dem 60. Lebensjahr, Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

PATHOGENESE:

Beim Morbus Menière kommt es durch einen Endolymphhydrops zu einer Ruptur der Membranen, die Perilymphe und Endolymphe voneinander trennen. Durch diese Ruptur kommt es in der Endolymphe zu einem Kalium-Anstieg und einer daraus folgenden Inaktivierung der dortigen Neuronen durch eine Absenkung des Ruhemembranpotentials.

Den Endolymphhydrops kann man wohl relativ gut mit einer dünnschichtigen MRT-KM-Aufnahme darstellen, er gilt als gesichert in der Pathogenese des Morbus Menière. Warum es jedoch überhaupt zu dem Phänomen des Endolymphhydrops kommt, ist unklar.

KLINIK:

Die Erkrankung beginnt häufig Jahre vor dem *eigentlichen* Auftreten mit einem intermittierenden Tinnitus und mit fluktuierenden Hörstörungen. Irgendwann kommt es dann zunächst unregelmäßig zur typischen Klinik bestehend aus einem attackenartigen Auftreten mit einem Druckgefühl des Ohres, einem abrupten Hörverlust mit Tinnitus und einem heftigem Drehschwindel. Der Hörverlust betrifft vor allem den Tieftonbereich, der Schwindel macht in seiner Heftigkeit Stehen und Gehen häufig vollkommen unmöglich. Die Beschwerden klingen in der Regel nach einigen Stunden wieder ab. Zunächst kommt es zwischen den einzelnen Attacken zu einer Komplettremission, später persistiert oft ein Tinnitus und es kann sich eine progressive Hörminderung entwickeln, die Attackenfrequenz nimmt im Laufe der Erkrankung häufig zu.

Beim Morbus Menière kommt es zunächst zu einem horizontalen Spontannystagmus mit rotatorischer Komponente, welcher zum betroffenen Ohr schlägt (also *anders herum*, als bei der Neuronitis

vestibularis). Dies wird als *Reiznystagmus* aufgefasst. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einem länger anhaltenden Nystagmus zur Gegenseite (jetzt genau wie bei der Neuronitis vestibularis). Man interpretiert diesen Nystagmus dementsprechend als Ausfallnystagmus. Gelingt es diesen Nystagmus-Richtungswechsel zu beobachten, steht die Diagnose Morbus Menière. Etwas vergleichbares gibt es bei keiner anderen Schwindelerkrankung.

In bis zu 60% der Fälle kommt es im Verlauf zu beidseitigem Befall, in 80% der Fälle jedoch nach fünf bis zehn Jahren zu einer Spontanremission.

Ob die Trias Tinnitus, Hörverlust und Schwindel zwingend parallel bestehen muss oder ob es reicht wenn diese Symptome auch in einem gewissen zeitlichen Zusammenhang auftreten ist zwischen HNO-Ärzten und Neurologen Gegenstand eines leidenschaftlich geführten Streits, wobei man in der Neurologie die zeitlich großzügigere Variante befürwortet.

DIAGNOSTIK:

Neben dem klinischen Befund ist eine vorübergehende Beschwerdelinderung bei Gabe von hyperosmolaren Substanzen (zum Beispiel Glycerin) typisch.

Zur apparativen Diagnostik gehört eine Audiometrie (typischer Befund beim Morbus Menière ist eine tieftonbetonte Innenohrschwerhörigkeit), auch die VEMP können aufschlussreich sein und eine einseitige Vestibularisaffektion zeigen.

THERAPIE:

Die Attacken sind in der Regel selbstlimitierend, hier kann eine symptomatische Therapie mit Antiemetika notwendig sein.

Leitliniengerecht ist eine Attackenprophylaxe mit Betahistin, wobei nach aktuellen Studienerkenntnissen die Zieldosis dtl. höher als bisher häufig üblich, nämlich bei möglichst 3 x 48 mg liegen sollte.

Einige Patienten profitieren zudem von einer salzarmen Diät für zwei bis drei Monate, andere von chirurgischen Labyrinthausschaltungen. Dieses kann auch medikamentös durch die lokale Applikation von vestibulotoxischen Medikamenten wie Aminoglykosiden (zum Beispiel Streptomycin oder Gentamycin) erfolgen. Allerdings resultiert hier häufig eine persistierende Schwerhörigkeit auf dem betroffenen Ohr.

Neuritis vestibularis

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Als Neuritis oder auch Neuronitis vestibularis bezeichnet man den akuten Vestibularisausfall. Streng genommen ist dieser niemals komplett, sondern immer nur partiell, so dass sich teilweise die korrekte Bezeichnung akuter einseitiger partieller Vestibularisausfall in der Literatur findet.

Die Erkrankung tritt mit einer Inzidenz von 3,5/100.000 auf und ist damit nach dem BPLS und dem Morbus Menière die dritthäufigste peripher-vestibuläre Schwindelursache.

Die Ursache dieser Erkrankung ist unklar, hochwahrscheinlich ist jedoch - wie bei der idiopathischen Facialisparese - eine Affektion des N. vestibularis im Felsenbein durch eine durch Herpes simplex-Viren getriggerte Entzündung.

KLINIK:

Typisch ist ein akut einsetzender, progredienter, Drehschwindel, eine Fallneigung zur betroffenen Seite und massive vegetative

Begleitsymptome, vor allem Schweißausbrüche, Übelkeit und Erbrechen. Bei Kopfbewegungen verstärkt sich der Schwindel in der Regel.

Die Patienten sind zunächst meist bettlägerig und wirken schwer krank. Diese Symptomatik klingt innerhalb weniger Tage von alleine ab, es persistieren dann in der Regel Abweichungen bei Zeigeversuchen, im Unterberger-Tretversuch und im Blindgang.

Normalerweise verschwinden die Symptome innerhalb von ein bis sechs Wochen ganz.

Rückblickend kommt es bei der Neuritis vestibularis häufig zu Prodromi mit kürzeren Schwindelattacken vor dem eigentlichen Vestibularisausfall.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose erfolgt klinisch. Es findet sich ein horizontaler Spontannystagmus mit rotatorischer Komponente zur Gegenseite, der bei Blickwendung zur betroffenen Seite meistens in der Amplitude zunimmt.

Die Augenfolgebewegungen sind regelrecht, der Kopfimpulstest nach Halmagyi ist zur betroffenen Seite pathologisch, dies kann allerdings auf Grund des Spontannystagmus schlecht zu detektieren sein.

Die kalorische Antwort auf der betroffenen Seite fehlt oder ist vermindert, die VEMP können auf der betroffenen Seite ausgefallen sein.

THERAPIE:

Im akuten Krankheitsstadium werden Antiemetika gegeben, sobald vom Patienten toleriert, sollte physiotherapeutische Gleichgewichtsübungen begonnen werden.

Die Gabe von Prednisolon in den ersten 72 Stunden nach Erkrankungsbeginn - analog zur idiopathischen Facialisparese - führt zu einer besseren Erholung der Vestibularisfunktion. Das typische Dosierschema beginnt mit 100 mg Prednisolon, je nach Quelle erfolgt dann alle zwei oder alle vier Tage eine Reduktion um 20 mg.

Vestibularisparoxysmien

Bei den Vestibularisparoxysmien handelt es sich um kurze, wenige Sekunden andauernde, Drehschwindelattacken.

Wie bei der Trigeminusneuralgie, der Glossopharyngeusneuralgie und dem Hemispasmus facialis nimmt man einen Gefäß-Nerven-Kontakt als Beschwerdeursache an.

Die Behandlung erfolgt mit Carbamazepin, worunter 80-90% der Patienten beschwerdefrei werden. Nur in therapierefraktären Fällen ist eine neurochirurgische Dekompressions-OP sinnvoll.

Bilateraler Vestibularisausfall

Der bilaterale Vestibularisausfall manifestiert sich klinisch vor allem durch Gangunsicherheiten und Oszillopsien (*„der Horizont tanzt beim Gehen auf und ab“*). Er kann mit oder ohne Hörminderung auftreten.

Die kalorische Prüfung des Labyrinths ist auf beiden Seiten nicht möglich oder nur spärlich ausgeprägt.

Ursächlich liegt zum Beispiel eine Einnahme oto- und vestibulotoxischer Medikamente zu Grunde.

Die Behandlung erfolgt vor allem physiotherapeutisch.

Vestibuläre Migräne

EINLEITUNG:

Die vestibuläre Migräne ist eine zunächst etwas merkwürdig anmutende Mischform aus Kopfschmerzerkrankung und Schwindelsymptomen. Sie ist jedoch sehr häufig, wahrscheinlich ist circa 1% der Bevölkerung betroffen. Frauen sind - wie bei der normalen Migräne auch, deutlich häufiger betroffen.

KLINIK:

Bei der vestibulären Migräne kommt es wiederholt zu attackenartigem Auftreten von Drehschwindel, aber auch lageabhängigem Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Licht- und Lärmempfindlichkeit. Teilweise geht eine visuelle Aura voraus. Ein zentral anmutender Spontan- oder lageabhängiger Nystagmus kann auftreten.

Nahezu immer besteht bei betroffenen Patienten eine Migräne mit oder ohne Aura, die Schwindelattacken kommen dann als Zweitmanifestation hinzu, so dass Patienten mit vestibulärer Migräne häufig *normale* Migräneattacken und *Schwindelattacken* haben. Der Kopfschmerz kann in Episoden mit Schwindel subjektiv nahezu in den Hintergrund rücken. Der Schwindel tritt je nach Betroffenem sowohl vor, parallel oder nach Einsetzen der Kopfschmerzen auf. Die Attacken können Sekunden, (häufig) Minuten bis Stunden und teilweise auch Tage anhalten und entsprechen damit häufig nicht der Dauer einer typischen Aura (5 bis 60 Minuten). Die Familienanamnese für Migräneerkrankungen ist meistens positiv.

Zwischen den Attacken berichten viele Betroffene von schnell auftretender Reisekrankheit, oder dass sie 3D-Filme *nicht vertragen*.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Die Genese der Schwindelattacken bei der vestibulären Migräne ist schlecht verstanden. Insgesamt gibt es wohl Hinweise darauf, dass die verstärkte Erregbarkeit des trigeminalen Systems bei der Migräne bei Menschen mit vestibulärer Migräne auf das vestibuläre System *überzugreifen* scheint. Dies würde auch die erhöhte Sensitivität in beschwerdefreien Attacken für eine Reisekrankheit o.ä. erklären.

DIAGNOSTIK:

Wie alle anderen Schwindelerkrankungen auch ist die vestibuläre Migräne im Großen und Ganzen eine klinische Diagnose. Während der Attacken, häufig aber auch in den beschwerdefreien Phasen lassen sich Störungen der Okulomotorik beobachten. Häufig findet sich ein Blickrichtungsnystagmus, eine sakkadierte Blickfolge (besonders vertikal nach unten), ein zentraler Lagennystagmus und teilweise ein horizontaler oder vertikaler Spontannystagmus.

BEHANDLUNG:

Die Behandlung ist analog zur Behandlung der klassischen Migräne, d.h. mit NSAR oder Triptanen in einer Migräneattacke und einer Attackenprophylaxe bei sehr häufigen Migräneattacken.

VESTIBULÄRE UND BASILÄRE MIGRÄNE - DER KLEINE UNTERSCHIED:

Neben dem Begriff der vestibulären Migräne existiert auch noch der Begriff der basilären Migräne. Nun könnte man denken, beide Begriffe weisen auf Schwindel als Symptom hin, somit ist das das selbe. Tatsächlich handelt es sich aber nach der *International Classification of Headache Disorders* um zwei verschiedene Erkrankungen.

Die viel seltenere basiläre Migräne ist definiert als Migräne mit Aurasymptomen, die dem vertebrobasilären Hirnstromgebiet zuzuordnen sind. Das bedeutet, dass neben Schwindel eben auch Symptome wie Sehstörungen, eine Stand- und Gangataxie und Hirnstammausfälle auftreten können. Aber treten die Symptome eben als Aura auf, bei der vestibulären Migräne ist das - wie beschrieben - meist anders.

Psychogener und phobischer posturaler Schwindel

ALLGEMEINES UND EPIDEMIOLOGIE:

Als psychogenen oder phobischen posturaler Schwindel oder als *phobischen Schwankschwindel* bezeichnet man Schwindelsensationen, die keine organisch fassbare Ursache haben und die typischerweise an bestimmte, den Schwindel auslösende, Situationen gekoppelt sind.

Der phobische Schwindel ist eine der häufigsten Schwindelerkrankungen überhaupt und prägt den *schlechten Ruf* des Symptoms Schwindel zu einem großen Teil. Sehr häufig tritt der phobische Schwindel im Anschluss an eine andere Schwindelerkrankung wie einen BPPV oder im Rahmen depressiver Erkrankungen auf.

KLINIK:

Subjektiv besteht vor allem ein Schwankschwindel mit Stand- und Gangunsicherheit, häufig aber nicht immer geht dieser mit Panikattacken einher.

Typisch ist - wie erwähnt - das Auftreten des Schwindels in bestimmten exponierten und *unpassenden* Situationen, wie in öffentlichen Verkehrsmitteln bei Veranstaltungen usw. Dies führt häufig zu einem Vermeidungsverhalten seitens der Patienten.

DIAGNOSTIK:

Der Untersuchungsbefund ist meistens regelrecht oder gibt mit zum Beispiel einem pathologischen Kopfimpulstest nach Halmagyi noch einen Hinweis auf eine stattgehabte Schwindelerkrankung.

THERAPIE:

Die Therapie gliedert sich in die Stufen Aufklärung über die *Harmlosigkeit*, physiotherapeutisch angeleitetes Geh- und Gleichgewichtstraining und verhaltenstherapeutische Vorstellung und begleitende niedrigschwellige SSRI-Behandlung.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Augenmotilitätsstörungen inklusive Nystagmus

DGN-Leitlinie: Schwindel – Diagnose

DGN-Leitlinie: Schwindel – Therapie

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Dieterich M. Neurovaskuläre Kompression des 8. Hirnnerven: Vestibularis-Paroxysmie. Akt Neurol 1999;26:55–9.

Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibuläre Migräne: diagnostische Kriterien. Nervenarzt 2013;84(4):511–6.

Lehnen N, Schneider E, Jahn K. Braucht der Neurologe den Kopfimpulstest? Nervenarzt 2013;84(8):973–4.

Obermann M, Strupp M, Holle D, et al. Vestibuläre Migräne. Akt Neurol 2013;40(09):494–500.

Strupp M, Brandt T. Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel. InFo Neurologie 2015;17(6):46–57.

Strupp M, Dieterich M, Brandt T. Periphere und zentrale vestibuläre Schwindelformen. Dtsch Arztebl Int 2013;110(29-30):505–15–quiz515–6.

Strupp M, Dieterich M, Zwergal A, Brandt T. Diagnosestellung und Therapieoptionen bei Schwindelsyndromen. Nervenarzt 2015;86(10):1277–90.

Strupp M, Jahn K, Zwergal A, Dieterich M, Brandt T. Diagnostik und Therapie vestibulärer Störungen. Akt Neurol 2009;36(09):460–74.

Kaudale Hirnnerven

N. vagus: Recurrensparese

PATHOPHYSIOLOGIE:

Eine Lähmung des N. laryngeus inferior führt zum Ausfall des M. cricoarytaenoideus posterior (Postikus- oder Abduktorenlähmung). Der M. circothyreoideus (innerviert durch den N. laryngeus superior) zieht die gelähmte Stimmlippe dann durch seine Spannfunktion in die Mittellinie und hält sie in der Paramedianstellung.

ÄTIOLOGIE:

Die Ursache einer Recurrensparese ist meist iatrogen, v.a. nach Strumektomien (besonders Rezidivoperationen). Sie kommt aber auch bei der Struma maligna, Mediastinaltumoren, Metastasen eines Bronchial- oder Ösophaguskarzinoms, Aortenaneurysma, Hirnstamm-Syndromen (zum Beispiel Wallenberg-Syndrom) oder Traumata vor.

KLINIK:

Symptome einer einseitigen Recurrensparese sind Heiserkeit, Verlust der Singstimme und leichte Stimmermüdung. Eine beidseitige Recurrensparese kann sich zudem mit Atemnot und einem inspiratorischen Stridor manifestieren.

THERAPIE:

Meistens wird lediglich zugewartet. Stimmübungsbehandlungen können jedoch indiziert sein, um die Funktion des geschädigten Nerven zu verbessern.

N. vagus, N. phrenicus und Plexus cervicalis: Schluckauf

ALLGEMEINES:

Das Thema Schluckauf lässt sich nirgendwo so richtig einordnen, ich habe es jetzt mal bei den kaudalen Hirnnerven untergebracht. Zudem hab ich eine ganze Zeit überlegt, ob das Thema am Ende nicht *zu trivial* ist. Aber eigentlich ist es das nicht und eigentlich auch sogar recht interessant:

KLINIK UND PATHOGENESE:

Der typische Schluckauf hält nur wenige Sekunden bis Minuten an, es werden jedoch immer wieder auch Fälle berichtetet, bei denen die Betroffenen Wochen oder Monate unter Schluckauf leiden. Formal handelt es sich beim Schluckauf um eine heftige, unwillkürliche und myoklonische Inspiration durch Kontraktion der Atemmuskulatur, insbesondere des Zwerchfells. Vergleicht man den Schluckauf mit einem *normalen* Atemzug, so ist die Inspirationsphase beschleunigt, schon nach ca. 35 Millisekunden kommt es zu einem Glottisschluß,

wodurch das Einatmen gestoppt wird und das *Hicksen* entsteht. Typischerweise tritt das erste Hicksen im Rahmen einer maximal tiefen Inspiration auf.

Schluckauf scheint beim Erwachsenen keine physiologische Bedeutung zu haben, wohl aber beim Feten. Dort können offenbar so maximale Inspirationsbewegungen *geübt* werden, ohne dass - auf Grund des frühzeitigen Glottisschluß - Fruchtwasser eingeatmet wird. Nach der Geburt scheinen wir Hemmungsmechanismen zu entwickeln, die das Auftreten des Schluckaufs unterdrückt.

Nun ist es so, dass diese Hemmungsmechanismen aus verschiedenen Ursachen in ihrer Funktion (meist passager) gestört sein können. So kann ein Dehnungsreiz im Magen-Darm-Trakt über afferente Fasern über N. phrenicus, den N. vagus, den Plexus cervicalis und über sympathischen Fasern offenbar einen GABA-Einstrom in einem Teil der Formatio reticularis hemmen und so den Schluckauf auslösen.

THERAPIE:

Der episodische, nur kurz anhaltende, Schluckauf muss gar nicht therapiert werden oder kann mit Hausmitteln behandelt werden. Die meisten Hausmittel führen über eine Reizung der Rachenhinterhand zu einer Stimulation des N. vagus und sollen so den Schluckauf beenden.

Medikamentös wird zum Einen Baclofen (3 x 25 mg) empfohlen. Hier nimmt man an, dass durch Baclofen der GABA-Einstrom in der Formatio reticularis wieder erhöht wird. Zum Anderen scheint MCP (3 x 10 mg) die Auslösung des Dehnungsreflexes im Magen-Darm-Trakt zu behindern.

N. accessorius-Parese

ANATOMIE:

Der Nervus accessorius verlässt den Schädel durch das Foramen jugulare und zieht zwischen A. carotis und V. jugularis zum M. sternocleidomastoideus. Vom Hinterrand des Muskels gibt der N. accessorius einen weiteren Ast durch das seitliche Halsdreieck zum M. trapezius ab.

ÄTIOLOGIE UND KLINIK EINER ACCESSORIUS-LÄSION:

Läsionen des N. accessorius entstehen fast ausschließlich iatrogen durch Operationen im seitlichen Halsdreieck. Die Schädigung des M. trapezius ist dabei häufiger als zunächst zu erwarten, fällt durch die diskrete Klinik aber nur sehr selten auf. Sobald jedoch der M. sternocleidomastoideus betroffen ist, kommt es zu einer Kopffehlstellung mit Wendung zur Gegenseite und Neigung nach ipsilateral. Trapezius-Läsionen fallen hingegen oft nur durch ein unspezifisches Schweregefühl des Armes, Schulterschmerzen und eine tieferstehende Schulter ipsilateral auf.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Die Diagnose erfolgt mittels EMG. Wurde der Nerv durchtrennt kann eine operative Revision mit Nervennaht erfolgen, ansonsten muss man sich auf eine supportive funktionelle Therapie mit Physiotherapie beschränken.

Weiterführendes

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Kapitel 10

Kopfschmerzen und andere Schmerzsyndrome

Primäre Kopfschmerzen

Neuralgien und Gesichtsschmerzen

Symptomatische Kopfschmerzen

Andere Schmerzsyndrome

Primäre Kopfschmerzen

Allgemeines zu Kopfschmerzen

ANATOMIE:

Kopfschmerzen entstehen, wenn schmerzempfindliche Strukturen des Kopfbereiches gereizt werden. Hierzu gehören die Hirnbasisarterien, die Dura mater, die Pia mater, die venösen Sinus, die Hirnnerven, sowie nahezu alle extrakraniellen Strukturen. Das Gehirn selber ist nicht schmerzempfindlich.

KLASSIFIKATION:

Die ***International Headache Society*** definiert aktuell ca. 220 unterschiedliche Formen von Kopfschmerzen. Diese habe jedoch vor allem akademische Bedeutung und dienen der genauen Definition verschiedener Kopfschmerzformen in klinischen Studien und in der Forschung. Im klinischen Alltag wird zunächst zwischen idiopathischen (primären) (92%) und reaktiven (sekundären) Kopfschmerzen (8%) unterschieden.

In der Regel fühlen sich Patienten mit idiopathischen Kopfschmerzen *nicht richtig krank*. Der neurologische Untersuchungsbefund ist bei idiopathischen Kopfschmerzen in fast allen Fällen unauffällig, muss aber immer gründlich zum Ausschluss eines reaktiven Kopfschmerzes durchgeführt werden. Idiopathische Kopfschmerzen treten nach dem 60. Lebensjahr praktisch nicht mehr neu auf. Finden sich in der Anamnese eines älteren Patienten zusätzlich Sehstörungen muss differentialdiagnostisch immer eine Arteriitis temporalis erwogen werden.

Die idiopathischen Kopfschmerzen werden wiederum in vier große Gruppen unterteilt: In Migräne, Spannungskopfschmerzen, Trigemino-Autonome-Kopfschmerzen (z.B. Cluster-Kopfschmerz und chronisch paroxysmale Hemikranie) und *andere primäre Kopfschmerzen* wie Belastungskopfschmerzen. Die häufigste Form sekundärer Kopfschmerzen sind analgetikainduzierte Kopfschmerzen, die bei Patienten die unter einem idiopathischen Kopfschmerz leiden zusätzlich auftreten können.

Migräne

EPIDEMIOLOGIE:

Etwa 6 bis 8% aller Männer, 12 bis 14% aller Frauen und 4 bis 5% aller Kinder leiden unter Migräne. Dies bedeutet, dass Frauen circa doppelt so häufig von Migräneattacken betroffen sind als Männer. Bei Kindern lässt sich dieser Geschlechterunterschied nicht feststellen. Der Erstmanifestationsgipfel von Migräneattacken liegt zwischen dem 15 bis 25. Lebensjahr, nach dem 40. Lebensjahr treten praktisch keine Neuerkrankungen mehr auf.

85% aller Migränemanifestationen machen Migräneerkrankungen ohne Aura aus, nur ca. 15% aller Migränepatienten leiden auch an einer Migräneaura.

KLINIK:

Die Auslöser von Migräneattacken sind vielfältig. Sie reichen von Wetterumschwüngen bis hin zum Konsum bestimmter Lebensmittel (z.B. Käse). Bei Frauen mit Migräne ist oft eine Assoziation mit dem Menstruationszyklus gegeben.

Migräneattacken dauern in der Regel zwischen 4 und 72 Stunden. Die Kopfschmerzen werden häufig als zunächst dumpf, dann rasch hämmernd, pulsierend beschrieben. Die Kopfschmerzen sind bei 2/3 der Betroffenen einseitig lokalisiert, bei 1/3 aber auch beidseitig. Der Kopfschmerz kann sowohl während einer Migräneattacke, als auch zwischen einzelnen Attacken, die Seite wechseln. Begleitet werden die Beschwerden von autonomen Beschwerden, insbesondere von starker Müdigkeit mit Rückzugsbedürfnis, Photo-, Phonophobie und Übelkeit. Auf der *Visuellen Analogskala* wird die Kopfschmerzintensität häufig mit circa 5 bis 7 angegeben.

Man unterscheidet historisch und klinisch bedingt viele verschiedene Migräneformen, von der die häufigsten die ***klassische Migräne*** (ohne Aura), die ***ophthalmische Migräne*** (mit visueller Aura) und die ***Migraine accompagnee*** (mit zusätzlich zur visuellen Aura sensiblen oder motorischen Ausfällen) sind. Wichtig ist zudem - da klinisch recht anders imponierend - die vestibuläre Migräne (siehe Schwindel-Kapitel).

Migräneaura:

Eine Migräne kann - wie erwähnt - mit und ohne Aura auftreten. Hierunter versteht man verschiedene kortikale Symptome, aber auch Hirnstamm- und Kleinhirnsymptome, welche definitionsgemäß einer Migräneattacke vorausgehen. Auren dauern sehr selten länger als 20 Minuten (häufig eher um 5 Minuten) und nur in Einzelfällen bis zu einer Stunde. Zur Aura-Definition gehört zudem, dass mit dem Abklingen der Aura oder spätestens 60 Minuten danach der Migränekopfschmerz einsetzt. In Einzelfällen treten Aura und Kopfschmerz auch parallel auf und ebenfalls in Einzelfällen tritt die Aura alleine - ohne nachfolgende Migräneattacke - auf. Dies bezeichnet man als ***Migraine sans Migraine***. Zu beobachten ist dieses Phänomen in der Regel bei sehr jungen oder eher älteren (> 60 Jahre) Patienten mit Migräne.

Die *normale* Migräneaura besteht wenigstens zum Teil aus visuellen Sensationen und dabei besonders häufig aus einem Flimmerskotom, dazu können dann noch alle anderen denkbaren neurologischen Symptome kommen. Lang andauernde Auren sind immer verdächtig auf einen akuten Schlaganfall (migranöser Infarkt).

ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Die Ätiologie und Pathogenese der Migräne scheinen komplex und sind schlussendlich nur in Ansätzen verstanden.

Genetische Prädisposition:

Sicher ist, dass es bestimmte, bekannte Genkonfigurationen gibt, die das Risiko an einer Migräne zu erkranken signifikant erhöhen. Sicher ist auch, dass es familiäre, statistisch signifikante, Häufungen von Migräneerkrankungen gibt und dass bestimmte Sonderformen der Migräne, insbesondere die verschiedenen Formen der ***familiären***

hemiplegischen Migräne offenbar monogen mit bekanntem Mutationsort (mal wieder Chromosom 19) vererbt werden.

Pathophysiologie des Migränekopfschmerzes:
Nachdem man sich in den frühen 2000er Jahren bezüglich der Entstehung des Migränekopfschmerzes sehr sicher war und konkrete Abläufe und Pathomechanismen zu identifizieren glaubte, sind die Veröffentlichungen der letzten Jahre hinsichtlich der genauen Genese von Migräneattacken schwammiger und vorsichtiger geworden.

Folgende Faktoren und Pathomechanismen gelten jedoch gemeinhin als akzeptiert:

- Menschen mit Migräne weisen wahrscheinlich genetisch bedingt instabil funktionierende Neurone Ionenkanäle und ATPasen in den Gliazellen auf. Brechen diese Funktionen zusammen, kommt es zum episodischen Auftreten des Migränekopfschmerzes.

- Durch die Fehlfunktion der Ionenkanäle und der damit verbundenen Spannungsverschiebung scheinen schmerzmodulierende Zentren im Mittelhirn und Hirnstamm aktiviert zu werden.

- Diese veranlassen über den Nervus facialis und das Ganglion sphenopalatinum wiederum eine Aktivierung autonomer Fasern, welche in der Dura und an der Hirnbasis zu einer Weitstellung der dort verlaufenden Arterien führen. Parallel werden auch die Fasern des N. trigeminus aktiviert, so dass die Pulsation der weitgestellten Gefäße, welche über in den Gefäßwänden liegende Nervenfasern delektiert wird, zu einem eben pulsierenden Schmerz führt.

- Im ZNS werden aus noch nicht weiter verstandenen Gründen parallel Neuropeptide wie *Calcitonin-gene-related-Peptide* (CGRP) ausgeschüttet, welche die Gefäßdilatation prolongieren und verstärken, sowie zu einer weiteren zentralen Sensibilisierung der Trigeminusfasern führen.

Mit diesen Annahmen lassen sich zumindest die bisherigen Forschungsergebnisse und die Wirksamkeit der verwendeten Medikation (zumindest der Akutmedikation) erklären.

Pathophysiologie des Migräneaura:
Die Pathophysiologie der Migräneaura lässt sich nach derzeitigem Wissenstand wahrscheinlich mit dem Schlagwort der *Cortical Spreading Depression* zusammenfassen. Hiermit meint man, dass es nach einer kortikalen Reizung zu einer langanhaltenden Depolarisation von Nervenzellen im Cortex kommt (wahrscheinlich auch über den Mechanismus der instabilen Ionenkanäle), welche sich mit einem Tempo von ca. 3 mm/min über den Cortex ausbreitet. Hierdurch werden offenbar wiederum meningeale Schmerzfasern gereizt, vasoaktive Neuropeptide ausgeschüttet und so der Migränekopfschmerz ausgelöst.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose einer Migräne ist eine klinische. Sämtliche apparative Diagnostik (besonders von Bedeutung sind cMRT und EEG) dient dem Ausschluss einer symptomatischen Kopfschmerzursache und der Frage nach Gründen für fokale epileptische Phänomene (als relevante Differentialdiagnose). In der Regel wird bei der Erstdiagnose einer Migräne immer eine Bildgebung angestrebt. Formal notwendig ist dies aber nicht. *Offiziell* gefordert wird eine kardinale Bildgebung nur,

„wenn eine Migräne erstmals jenseits des 40. Lebensjahres auftritt, wenn Migräneauren sich häufen, oder wenn sich der Charakter der Kopfschmerzen deutlich verändert".

Im Rahmen von cMRT-Untersuchungen bei Menschen mit Migräne fallen häufig klinisch stumme T2-hyperintense Läsionen im Marklager und im Kleinhirn auf. Ob diese Läsionen Ausdruck der Migräne sind, für abgelaufene migranöse Infarkte sprechen oder einfach nur Zufallsbefunde darstellen, ist umstritten.

AKUTTHERAPIE VON MIGRÄNEATTACKEN:

Bei der Behandlung der Migräne muss man die Attacken-Therapie von einer täglich einzunehmenden prophylaktischen Therapie unterscheiden.

Sämtliche zur Verfügung stehenden Medikamente wirken bei Migräneattacken besonders gut, wenn sie zum richtigen Zeitpunkt eingenommen werden. Dabei gilt, dass die Medikamente nicht zu früh - das heißt schon beim Auftreten der Aura - und nicht zu spät - wenn der Kopfschmerz nicht von alleine abklingt oder die Attacke *besonders schlimm* wird - sowie ausreichend hoch dosiert und rasch resorbierbar eingenommen werden sollen. Als Faustregel gilt, dass die Patienten, sobald sie sicher sind eine Migräneattacke zu erleiden, ihre Akutmedikamente einnehmen sollen.

Triptane:

Als Standardtherapie gilt die spezifisch bei der Migräne wirksame Therapie mit ***Triptanen***. Spezifisch sind Triptane deshalb, da sie als Serotoninagonisten an 5-HT1B-Rezeptoren in den Gefäßwänden wirken und zu zu einer Vasokonstriktion der - wie erwähnt - während einer Migräneattacke weitgestellten Duraarterien führen. Zudem

Tabelle 10.1 Medikamente zur Behandlung von Migräneattacken

Präparat	Dosierung / Applikation
Sumatriptan	50-100 mg p.o. / 25 mg supp / 10-20 mg pernasal. / 6 mg s.c.
Zolmitriptan	2,5-5 mg p.o. / 5 mg pernasal
Naratriptan	2,5 mg p.o.
ASS	1000 mg p.o. / 1000 mg i.v.
Ibuprofen	200-600 mg i.v.
Diclofenac	50-100 mg p.o.
Metamizol	1000 mg p.o. / 1000 mg i.v.
Paracetamol	1000 mg p.o. / i.v. nicht wirksam
MCP	10-20 mg p.o. / 20 mg. i.v.
Domperidon	20-30 mg p.o.

hemmen sie über 5-HT1B/D-Rezeptoren die Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide.

Im Vergleich zu NSAR kommt es nach Triptan-Einnahme nach 2 Stunden zu einem höheren Anteil an schmerzfreien Patienten, bei den Patienten, die nach 2 Stunden noch nicht schmerzfrei sind, scheinen Triptane und NSAR hingegen gleichwertig zu einer Beschwerdebesserung zu führen. Triptane bessern neben den Kopfschmerzen auch die autonomen Begleitsymptome.

Hauptvorteil der Triptane im Vergleich zu den NSAR ist die schnelle Wirksamkeit und dass es - bei starken autonomen Symptomen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen von Vorteil - Triptane auch in parenteralen Applikationsformen, z.B. als Nasenspray oder Subkutan-Spritze gibt. Hauptnachteil ist die wirklich stattliche

Kontraindikationsliste, welche sich in erster Linie aus der vasokonstriktiven Wirkung ergibt und die hier einfach mal zitiert wird:

> *„Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, arterielle Verschlusskrankheit der Beine, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder (< 12 Jahre), schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers“*

Die häufigsten Nebenwirkungen sind ein thorakales Engegefühl, sowie Parästhesien und ein Kältegefühl der Extremitäten. Naratriptan hat insgesamt das beste Nebenwirkungsprofil und ist daher als einziges Triptan rezeptfrei erhältlich. Ebenfalls häufig verordnet werden Sumatriptan als potentestes Triptan (und auch als Nasenspray und s.c.-Spritze verfügbar) und Zolmitriptan (auch als Nasenspray erhältlich).

Klassische Schmerzmittel

Für die orale Applikation von NSAR, Metamizol und Paracetamol bei Migräneattacken besteht eine positive Studienlage. Auch hier ist die rechtzeitige, ausreichend hohe und schnell resorbierbare Applikation entscheidend, so dass z.B. die sonst sicherlich mit einer gesunden Skepsis zu betrachtenden und heftig beworbenen ASS-Granulat, -Brause- usw. Applikationen hier eine sinnvolle und begründete Indikation haben.

Interessanterweise wirkt Paracetamol i.v. bei Migräneattacken nicht besser als Placebo (oral aber schon). Zudem ist die Datenlage für Metamizol i.v. sehr dürftig.

Wirkweise und Nebenwirkungsprofile der Präparate sollten eigentlich bekannt sein.

Antiemetika:

Bewährt hat sich insbesondere bei der Anwendung von klassischen Analgetika die parallele Einnahme eines Antiemetikums, da die Analgetika anders als Triptane Übelkeit und Erbrechen nicht bessern. Positive Studien existieren für Metoclopramid und Domperidon.

Wann sollte man was geben?

Als Standardtherapie von Migräneattacken haben sich - wie erwähnt - die Triptane etabliert. Sollte es nach drei Migräneattacken zu keinem ausreichenden Behandlungserfolg kommen und sind richtige und rechtzeitige Einnahme sicher gestellt, sollte eine Umstellung auf ein anderes Triptan erfolgen. Bleibt dann immer noch ein Behandlungserfolg aus, wird die Umstellung auf ein NSAR mit zusätzlicher Einnahme eines Antiemetikums oder eine Kombinationstherapie (Triptane + NSAR oder Triptane + Antiemetikum) empfohlen.

MIGRÄNEPROPHYLAXE:

Treten mehr als drei Migräneattacken pro Monat auf oder kommt es zu besonders lang anhaltenden und/oder therapierefraktären Migräneattacken, wird eine täglich einzunehmende Migräne-Prophylaxe empfohlen. Neben der Verbesserung der Lebensqualität ist auch die Verhinderung eines medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes Intention hinter dieser Empfehlung.

Betablocker und Antihypertensiva:

Per Zufall fiel irgendwann auf, dass viele Patienten, welche auf Grund einer arteriellen Hypertonie mit einem Betablocker behandelt wurden,

auch über eine Reduktion von Migräneattacken berichteten. Darauf hin konnte in randomisierten Studien für die Betablocker Metoprolol und Propanolol eine statistisch signifikante Reduktion weiterer Migräneattacken gezeigt werden (für Propanolol zum Beispiel um 44%). Zieldosis bei Metoprolol sind 50 bis 200 mg/Tag und bei Propanolol 40 bis 240 mg.

Ganz aktuell konnte auch für Candesartan eine Wirksamkeit in der Applikation als Migräne-Prophylaxe gezeigt werden. Auf Grund des besseren Nebenwirkungsprofils - gerade bei jungen Patienten - ist dies sicherlich eine interessante Alternative. Für das beim Cluster-Kopfschmerz so wirksame Verapamil konnte hingegen bei der Migräne keine Wirksamkeit gezeigt werden.

Antiepileptika:
Eine statistisch signifikante Reduktion weiterer Migräne-Attacken ließ sich für Topiramat und Valproat zeigen. Zieldosis sind bei Topiramat 100 mg (in 25 mg-Schritten wochenweise steigern) und bei Valproat 500 bis 600 mg (100 bis 250 mg Schritte).

Topiramat führt - siehe Epilepsie-Kapitel - nicht zu einer Gewichtszunahme und weist damit im Vergleich mit den meisten anderen Migräneprophylaktika einen großen Wettbewerbsvorteil auf. Hauptnachteil ist das Auftreten von Sprach- und Konzentrationsstörung insbesondere bei höheren Dosierungen.

Für die anderen - nahe liegenden - Antiepileptika Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Gabapentin liegen keine Daten zur Wirksamkeit vor (oder wurden zwar untersucht, wie bei Lamotrigin, konnten aber keine Wirksamkeit zeigen), so dass diese Präparate nicht zur Migräneprophylaxe empfohlen werden können.

Wann sollte man was geben?
Bei der Migräneprophylaxe wird ein pragmatisches Vorgehen empfohlen, idealerweise wird ein Medikament ausgewählt, welches besonders nebenwirkungsarm ist (z.B. Topiramat) oder was, da zum Beispiel parallel eine arterielle Hypertonie besteht, sowieso indiziert ist.

Bei fehlender (subjektiver) Wirksamkeit der Prophylaxe wird die kritische Überprüfung der Diagnose Migräne empfohlen, sowie die Thematisierung des Themas Compliance bei der Medikamenteneinnahme. Eine schlechte diesbezügliche Compliance liegt häufig nicht am Unwillen der Patienten, sondern eher an der mangelhaften Kommunikation des Themas Migräneprophylaxe durch den Behandeln. So werden immer noch unwirksame oder nicht belegte Medikamente verschrieben, ist die Startdosis häufig sehr hoch (mit dem Risiko vermehrter UAW), wird die Therapiewirksamkeit zu früh (frühestens nach 3 Monaten ist eine Wirkung zu erwarten) oder zu kritisch (eine Attacken-Reduktion um 50% ist ein voller Erfolg und kein Misserfolg) beurteilt.

Nicht-medikamentös besteht die beste Evidenz für Ausdauersport als Kopfschmerzprophylaxe.

CHRONISCHE MIGRÄNE:
Bestehen an mehr als 15 Tagen im Monat Kopfschmerzen, davon an mindestens 8 Tagen ein typischer Migränekopfschmerz und tritt diese Intensität von Kopfschmerzen über mindestens 3 Monate auf, spricht man von einer chronischen Migräne.

Man geht davon aus, dass um 2% aller Menschen an einer chronischen Migräne leiden, welche mit einer ganz erheblichen Einschränkung der

Lebensqualität einhergeht. Die Faktoren hohe initiale Kopfschmerzfrequenz, Medikamentenübergebrauch, andere chronische Schmerzerkrankungen, Diabetes mellitus und Übergewicht, psychiatrische Vorerkrankungen (insbesondere Depressionen und Angsterkrankungen) und die psychosozialen Aspekte weibliches Geschlecht, niedrige soziale Schicht, vorausgegangene negative Lebensereignisse und Unzufriedenheit am Arbeitsplatz erhöhen das Risiko der Entwicklung einer chronischen Migräne enorm.

Pathophysiologisch geht man von einem multifaktoriellen Geschehen, welches zu einer Sensibilisierung zentraler trigeminothalamischer Bahnen führt, aus.

Patienten mit einer chronischen Migräne sollten immer eine Verhaltenstherapie und eine medikamentöse Migräneprophylaxe erhalten, sowie immer eine Ausdauersportart beginnen. Neben Topiramat besteht bei den Medikamenten nur für Botulimumtoxin eine positive Evidenz in der Wirksamkeit.

Spannungskopfschmerzen

EPIDEMIOLOGIE UND DEFINITION:

Spannungskopfschmerzen sind die häufigsten primären Kopfschmerzen überhaupt. Je nach Studie leiden in der westlichen Welt zwischen ca. 30 bis 80% der Bevölkerung an episodischen, circa 3% an chronischen Spannungskopfschmerzen. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen, Frauen jedoch oft schwerer. Spannungskopfschmerzen treten häufig zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr und damit signifikant später als Migräneattacken auf. Allerdings sind auch Kinder betroffen.

Man unterteilt Spannungskopfschmerzen in ***episodische*** und ***chronische Spannungskopfschmerzen***. Als chronisch bezeichnet man Spannungskopfschmerzen dann, wenn sie an mehr als 15 Tagen pro Monat oder an mehr als 180 Tagen im Jahr auftreten.

KLINIK:

Spannungskopfschmerzen werden in der Regel als dumpf drückende, biofrontal, okzipital oder den ganzen Kopf umfassend geschildert. Typische Beschreibungen der Kopfschmerzqualität beinhalten häufig Attribute wie *"schraubstockartig"* oder *"wie eine Betonplatte auf dem Kopf"*. Häufig werden eine diffuse Benommenheit und Konzentrationsschwierigkeiten beschrieben. Durch körperliche Aktivität (Gehen, Treppensteigen) werden Spannungskopfschmerzen nicht verstärkt, bei der chronische Form kommt es gelegentlich zu Übelkeit, bei der akuten Form nicht. Selten werden eine Photo- oder Phonophobie beschrieben. Die Kopfschmerzen haben eine Intensität von 3 bis 5 auf der Visuellen Analogskala. Die Schmerzen dauern zwischen 30 Minuten und sieben Tagen.

DIFFERENTIALDIAGNOSE:

Während die Diagnose einer Migräne meist eindeutig klinische gestellt werden kann und es kaum wichtige differentialdiagnostische Überlegungen gibt, verhält sich das beim Spannungskopfschmerz anders. Dies liegt vor allem am diffusen holocephalen Charakter der Kopfschmerzen, die häufig in ihrer klinischen Präsentation vieldeutig erscheinen. Die häufigste Differentialdiagnose ist mittlerweile der medikamenteninduzierte Kopfschmerz, aber auch intrakranielle Drucksteigerungen zum Beispiel im Rahmen einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension (Pseudotumor cerebri) oder einer Sinus- und Hirnvenenthrombose sind relevante Differentialdiagnosen. Daneben können nahezu alle sekundären Kopfschmerzen von ICB

über Dissektionen bis hin zur Arteriitis temporalis differentialdiagnostisch diskutiert werden.

Daher muss bei der Erstmanifestation von Spannungskopfschmerzen ganz besonders eine genaue Anamnese und Untersuchung erfolgen.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Noch viel uneindeutiger als bei der Migräne erscheinen die Veröffentlichungen zum Thema Pathophysiologie des Spannungskopfschmerzes. Diskutiert werden sowohl eine periphere myofasziale Schmerzursache, als auch eine zentral-nervöse Genese. Am wahrscheinlichsten wird mittlerweile wohl eine Kombination peripherer und zentraler Schmerzursachen erachtet, welche auf dem Boden einer genetischen Disposition und bestimmten psychosozialen Belastungssituationen zu Kopfschmerzattacken führen können. Unstrittig scheint zudem ein während der Schmerzattacken erhöhtes Schmerzempfinden durch eine *Sollwertverstellung* der Schmerzschwelle im Hirnstamm, insbesondere im periaquäduktalen Grau zu sein.

THERAPIE:

Eine spezifische Therapie de Spannungskopfschmerzes existiert nicht. In mehreren, schon älteren, Studien konnte einer Überlegenheit von NSAR und Paracetamol gegenüber Placebo in Kopfschmerzattacken gezeigt werden, zudem eine fragliche Überlegenheit von Ibuprofen gegenüber ASS und Paracetamol.

Interessanterweise konnte in einigen Studien zudem eine bessere Wirksamkeit von Kombinationspräparaten (z.B. ASS, Paracetamol und Koffein) gegenüber der Einnahme der darin enthaltenden Einzelsubstanzen gezeigt werden. Da aber diese Präparate besonders häufig zu medikamentösen Dauerkopfschmerzen führen, wird von ihrer Verwendung abgeraten.

Als nicht-medikamentöses Therapieverfahren konnte auch hier - wie bei der Migräne - Ausdauersport seine Wirksamkeit beweisen, zudem Muskelentspannungsverfahren wie die häufig angewandte Muskelentspannung nach Jacobsen.

Nicht wirksamer als Placebo sind Akupunktur, aber auch die relativ häufig angewandten *Einrenkmanöver* der HWS und tiefenpsychologisch orientierte Psychotherapie.

BEHANDLUNG CHRONISCHER SPANNUNGSKOPFSCHMERZEN:

Die Behandlung des chronischen Spannungskopfschmerzes gestaltet sich schwierig. Dies liegt zum Einen daran, dass die Behandlung des chronischen Spannungskopfschmerzes mit Analgetika kontraindiziert ist, da dies nahezu zwangsläufig zur Entwicklung eines medikamentösen Dauerkopfschmerzes führt. Zum Anderen aber auch daran, dass das Auftreten chronischer Spannungskopfschmerzen ganz wesentlich mit affektiven Erkrankungen, insbesondere mit Depressionen und Angsterkrankungen korreliert ist.

Bewährt haben sich in erster Linie trizyklische Antidepressiva in sehr niedriger Dosierung (z.B. Amitriptylin 10 bis 75 mg, eine antidepressive Wirkung ist erst ab 150 mg Tagesdosis zu erwarten). SSRI hingegen, die ja bei den vergesellschafteten Erkrankungen Depressionen und Angsterkrankungen Mittel der ersten Wahl sind, haben keine bessere Wirksamkeit als Placebo.

Auch beim chronischen Spannungskopfschmerz sind Ausdauersport und Muskelentspannungstechniken wirksam.

Trigemino-Autonome-Kopfschmerzen

Allgemeines:

Unter dem Begriff trigemino-autonome Kopfschmerzen werden verschiedene primäre Kopfschmerzen klassifiziert, welche alle *immer* einseitig auftreten und welche ebenfalls *immer* von autonomen Symptomen im Bereich des N. trigeminus wie einer Träneninjektion, Naselaufen oder einer Gesichtsrötung begleitet werden.

Cluster-Kopfschmerzen

EPIDEMIOLOGIE:

Obwohl die Cluster-Kopfschmerzen die häufigste Kopfschmerzform in der Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen darstellen, sind sie mit einer Prävalenz von 0,1 bis 0,2% sehr selten. Betroffen sind vor allem Männer. Cluster-Kopfschmerzen treten meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr erstmalig auf. Cluster-Kopfschmerzen heißen deshalb Cluster-Kopfschmerzen, da sie eben in Clustern auftreten. Das heißt, es kommt zu Phasen, in denen Patienten zum Beispiel täglich unter den Kopfschmerzen leiden und dann wieder monate- oder jahrelang beschwerdefrei sind. Dieser episodische Verlauf macht mindestens 85% aller Cluster-Kopfschmerz-Manifestationen aus, typischerweise häufen sich die Cluster im Frühjahr und Herbst. In Einzelfällen kommt es über ein Jahr zu immer wieder auftretenden Schmerzattacken mit beschwerdefreien Intervallen, welche kürzer als 1 Monat sind. In diesen Fällen spricht man von einem chronischen Cluster-Kopfschmerz.

KLINIK:

Es handelt sich um streng unilaterale, sehr starke, bohrende Kopfschmerzen, die regelmäßig immer die selbe Kopfseite befallen.

Zu den Kopfschmerzen kommen die erwähnten autonomen Symptome wie Tränenlaufen, gerötetes Auge und Anschwellung der Nasenschleimhaut auf der ipsilateralen Seite hinzu.

Die einzelnen Attacken dauern nicht länger als 30 bis 90 Minuten, wobei die autonomen Symptome länger als die Kopfschmerzen anhalten können. Die Beschwerden unterliegen einer zirkadianen Rhythmik mit einem nächtlich gehäuften Auftreten.

PATHOPHYSIOLOGIE:

In Beobachtungsstudien mit funktionellen MRT-Aufnahmen während Cluster-Attacken wurde eine Beteiligung des Hypothalamus (posterolateraler Anteil) beschrieben. Man nimmt an, dass über Faserverbindungen vom Hypothalamus in den Hirnstamm der Parasympathikus aktiviert wird, zudem schmerzvermittelnde Zentren stimuliert werden. Wie bei Migräneattacken lässt sich während Cluster-Kopfschmerz-Attacken eine erhöhte Konzentration an CGRP im Blut nachweisen. Diese führen (siehe Migräne) zur einer Vasodilatation.

THERAPIE:

Die Cluster-Kopfschmerz-Behandlung gliedert sich – ebenso wie die Behandlung der Migräne - in eine Akuttherapie und eine medikamentöse Prophylaxe.

Akuttherapie:

Mit zwei Präparaten lassen sich Cluster-Attacken typischerweise durchbrechen. Zum Einen mit Triptanen, zum Anderen (und das ist auch das Alleinstellungsmerkmal und schlussendlich in der Diagnostik auch das beweisende Element) mit einer hochdosierten Sauerstoffgabe (7 bis 15 l/min über 10 bis 20 min). Hierunter kommt es (bei nahezu völlig fehlenden Nebenwirkungen und Kontraindikation

nur für eine schwere COPD) bei nahezu allen Patienten zu einer raschen Beschwerderemission.

Bei den Triptanen hilft die s.c.-Applikation besser als die Nasenspray-Formulierungen und diese wiederum besser als Tabletten. Durch die starke vasokonstriktorische Wirkung ergibt sich das selbe Kontraindikations- und Nebenwirkungsprofil wie bei der Anwendung bei Migräne. Helfen Triptane und Sauerstoff nicht, kann eine pernasale Lidocain-Gabe erfolgen.

Prophylaxe:

Zur Frage, ob sich eine medikamentöse Prophylaxe bei episodischen Cluster-Kopfschmerzen *lohnt*, gibt es zwei verschiedene (und nicht vereinbare) Lehrmeinungen: Die eine Fraktion sagt, dass auf Grund des Cluster-artigen Auftretens der Kopfschmerzen eine prophylaktische Therapie nur bei längeren Clustern indiziert ist. Dies würde dadurch be-, bzw. verstärkt, dass alle prophylaktischen Therapien circa zwei Wochen benötigen um ihre volle Wirksamkeit auszubilden. Die andere Fraktion ist der Meinung, dass eine prophylaktische Therapie auf Grund der schweren Beeinträchtigungen durch die Cluster-Attacken eigentlich immer sinnvoll ist. Beim chronischen Cluster-Kopfschmerz besteht wiederum Einigkeit, hier ist eine medikamentöse Sekundärprophylaxe immer indiziert.

Mittel der ersten Wahl ist ***Verapamil***, welches drei bis vier Mal täglich gegeben werden muss und schrittweise auf bis zu 480 mg erhöht werden kann. Allerdings sind die kreislaufrelevanten Nebenwirkungen in dieser Dosis häufig erheblich und schlussendlich limitierend. Ansonsten ist die prophylaktische Wirkung überzeugend, bei ca. 2/3 aller Betroffenen führt die Verapamil-Einnahme zu einer Abnahme von Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzattacken. Mittel der zweiten

Tabelle 10.2 Akutmedikation bei Cluster-Kopfschmerzen

O_2 7-15 l/min	1	bei Kopfschmerzen		
Sumatriptan 6 mg s.c.	1	bei Kopfschmerzen		

Tabelle 10.3 Medikamentöse Prophylaxe von Cluster-Attacken

	Startdosis	Erhaltungsdosis
Verapamil	3 x 40-80 mg	1 x 240-480 mg retard
Lithium	1 x 400 mg über 2 Tage	2 x 400 mg, Serumspiegel 0,4–0,8 mmol/l, immer < 1,2 mmol/l
Topiramat	2 x 12,5 mg über 14 Tage	alle 2 Wochen um 25 mg steigern, Ziel < 125 mg/Tagesdosis
Prednison	1 x 40 mg über 5 Tage	5 Tage 30 mg, 4 Tage 20 mg, 3 Tage 15 mg, 2 Tage 10 mg und 2 Tage 5 mg

Wahl ist ***Lithium***. Lithium ist auch das einzig zugelassene Medikament zur Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerz-Attacken und hat ebenfalls eine gut belegte Wirksamkeit. Drittens kann ***Topiramat*** gegeben werden, welches idealerweise auf Grund des Nebenwirkungsprofils nur niedrig (25 bi 125 mg) eindosiert wird.

In schweren Fällen kann ein Steroidstoß zum Durchbrechen des Clusters gegeben werden. Steroide erscheinen aber nur kurzfristig wirksam und eignen sich daher nicht zur Langzeit-Prophylaxe. Die empfohlene Dosierung kann dieser Tabelle entnommen werden.

Chronisch paroxysmale Hemikranie

EPIDEMIOLOGIE:

Bei der chronisch paroxysmalen Hemikranie handelt es sich um ein sehr seltenes Krankheitsbild, welches mit einer Prävalenz von 0,02% auftritt. Frauen sind dreimal so häufig betroffen wie Männer. Auch die

chronisch paroxysmale Hemikranie zählt zu den trigemino-autonomen Kopfschmerzen.

KLINIK:

Es handelt sich um wenige Minuten anhaltende streng einseitige Kopfschmerzen mit ipsilateralem Tränen- und Nasenlaufen, also sehr ähnlicher Klinik wie bei Clusterkopfschmerzen. Hauptunterschied ist jedoch die Schmerzdauer (2 bis 45 min, also kürzer als bei Cluster-Kopfschmerzen), die Attackenfrequenz (regelhaft > 5 Attacke/Tag und damit mehr als beim Cluster-Kopfschmerz) und das überragend gute Ansprechen auf Indometacin. Die Schmerzintensität ist wie beim Clusterkopfschmerz extrem.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt mit Indometacin. Die initiale Dosis beträgt 3 × 25 mg mit dann schrittweiser Erhöhung auf bis zu 3 x 75mg. Dabei muss auf einen ausreichenden Magenschutz mit einem Protonenpumpenhemmer geachtet werden, da ansonsten regelhaft Magenulzera auftreten. Das gute Ansprechen auf Indometacin kann auch als Diagnostikum genutzt werden. Alle anderen Substanzen sind deutlich weniger gut wirksam und werden nicht empfohlen.

SUNCT

Die dritte beschriebene Version trigemino-autonomer Kopfschmerzen stellt das SUNCT-Syndrom dar. Dieses Akronym steht für *short-lasting uniform neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing* und beschreibt genau, worum es bei diesem Krankheitsbild geht. Das SUNCT ist der seltenste der eh ja schon recht seltenen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. Die Schmerzattacken halten meist nur wenige Sekunden, maximal wenige Minuten an; dafür treten bis zu 200 Attacken pro Tag auf (es sind aber auch Verläufe mit nur drei Attacken beschrieben). Das SUNCT-Syndrom tritt meist episodisch und dann in Clustern auf. Die Therapie ist schwierig, da die meisten Präparate wirkungslos zu sein scheinen. Eine schwache Evidenz und entsprechende positive Fallberichte gibt es für Lamotrigin in einer Tagesdosis bis zu 300 mg.

Hemicrania continua

ALLGEMEINES UND EPIDEMIOLOGIE:

Die Hemicrania continua ist eine relativ neu definierte und in den 1980er Jahren als Sonderform des Cluster-Kopfschmerzes erstmals beschriebene primäre Kopfschmerzerkrankung. In der offiziellen IHS-Klassifikation findet sie sich unter *andere primäre Kopfschmerzen*, was mir völlig unverständlich erscheint, denn meines Erachtens erfüllt sie alle Kriterien eines trigemino-autonomen Kopfschmerzes. Das Auftreten der Hemicrania continua ist wohl sehr selten, es sind nur circa 120 Fälle weltweit in Fallberichten dokumentiert, geschätzt wird jedoch eine Prävalenz um 0,1 bis 0,5/100.000 Einwohner.

KLINIK:

Typisch soll ein akutes Auftreten eines einseitigen mittelschweren Dauerkopfschmerzes sein. Dieser wird meist als dumpf-drückend geschildert, es soll aber nächtlich betonte, dann pulsierende Schmerzspitzen geben können. Nach dem Auftreten persistiert der Kopfschmerz offenbar über lange Zeit (wahrscheinlich sogar lebenslang). Es gibt aber auch Verläufe mit Wochen oder Monaten von Kopfschmerzfreiheit.

Der Kopfschmerz wird immer von einer autonomen ipsilateralen Begleitsymptomatik flankiert, welche der der trigemino-autonomen Kopfschmerzen entspricht.

PATHOPHYSIOLOGIE UND THERAPIE:

Die Pathophysiologie ist völlig unklar. Es kommt jedoch zu einem guten und dauerhaften Ansprechen des Kopfschmerzes auf Indometacin (Standarddosis 3 x 50 mg in Kombination mit einem PPI). Der erste beschriebene Patient mit einer Hemicrania continua soll über 19 Jahre Indometacin mit einer konstant guten Wirksamkeit erhalten haben.

Da Indometacin einer der stärksten COX1-Hemmer ist, wird hierdurch indirekt auf eine wie auch immer geartete informatorische Genese der Hemicrania continua geschlossen.

Andere primäre Kopfschmerzen

Primär stechender Kopfschmerz

Unter primär stechenden Kopfschmerzen versteht man sehr kurze, maximal drei Sekunden anhaltende (meist noch deutlich kürzere), extreme, stechende, meist orbital lokalisierte, attackenartige Kopfschmerzen. Attackenfrequenzen von 1/Jahr bis 50/Tag sind beschrieben, wobei die meisten der betroffenen Patienten eher seltene Attacken beschreiben.

Auf Grund der nur sehr kurzen Attackendauer ist eine medikamentöse Therapie schwierig. Dennoch hat sich wohl bei sehr schwer betroffenen, da an hoher Attackenfrequenz leidenden, Patienten die Gabe von Indometacin in relativ hohen Dosierungen (ca. 200 mg/Tag) bewährt.

Belastungskopfschmerzen

ALLGEMEINES:

Man unterscheidet drei Untergruppen: ***Belastungsabhängige*** und ***hustenabhängige Schmerzen*** und ***Kopfschmerzen bei sexueller Aktivität***.

KLINIK:

Die Beschwerden setzen schlagartig, direkt während oder nach dem Ereignis ein. Sie sind von großer Intensität, so dass die wichtigste Differentialdiagnose eine Subarachnoidalblutung ist. Die Schmerzdauer beträgt fünf Minuten bis 48 Stunden, die Schmerzen werden meist als pulsierend beschrieben.

THERAPIE:

Eine Prophylaxe mit β-Blockern kann versucht werden.

Hypnic Headache

Der ***schlafgebundene Kopfschmerz*** (so die deutsche Bezeichnung) ist eine sehr seltene Kopfschmerzentität. Die Kopfschmerzattacken treten aus dem Schlaf heraus auf, meist mehrfach pro Woche und halten dann zwischen einer und drei Stunden als halbseitiger drückend-bohrender Kopfschmerz auf. Als Begleitsymptome treten Übelkeit, aber auch trigemino-autonome Symptome auf. Typischerweise sind die Betroffenen bei erstmaligem Auftreten älter als 50 Jahre, Frauen sind häufiger als Männer betroffen.

Therapeutisch kann (fast alle Fälle verlaufen chronisch) mit gutem Erfolg Lithium gegeben werden oder Indometacin vor dem Einschlafen eingenommen werden.

New daily persistent headache (NDPH)

Der new daily persistent headache (NDPH) ist ebenso wie die Hemicrania continua neu in die internationale Kopfschmerzklassifikation aufgenommen worden. Es soll sich schlussendlich um eine Art chronischer Spannungskopfschmerz handeln (dumpf-drückend, den ganzen Kopf betreffend), der aber aus völligem Wohlbefinden plötzlich aufgetreten ist (Zitat: *„Die Patienten können konkret den Tag des ersten Auftretens benennen"*).

Über die Pathogenese ist nichts bekannt, auch epidemiologische Daten gibt es nicht. Vermutet wird eine starke Unterdiagnostizierung, so dass vermutlich einige Patienten mit therapierefraktären - bislang als chronischer Spannungskopfschmerz eingeschätzten - Beschwerden in Wahrheit an einem NDPH leiden.

Die Therapie ist relativ frustran. Bislang scheinen ausschließlich Opiate einen ausreichenden therapeutischen Effekt bieten zu können. Sowohl NSAR (auch Indometacin), als auch trizyklische Antidepressiva sind offenbar wirkungslos.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Therapie der Migräne

DGN-Leitlinie: Spannungskopfschmerzen

DGN-Leitlinie: Cluster-Kopfschmerz

DGN-Leitlinie: Diagnostik bei Kopfschmerzen

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Diener HC, Holle D, Müller D, Nägel S, Rabe K. Chronische Migräne. Nervenarzt 2013;84(12): 1460–6.

Freilinger T, Dichgans M. Migräne, Schlaganfall und „white matter lesions". Akt Neurol 2011;38(08):436–41.

Gaul C. Chronische Kopfschmerzen: Häufige und seltene Formen im Vergleich. InFo Neurologie 2015;17(5):42–9.

Holle D, Diener HC. Frauen und Migräne. Akt Neurol 2015;42(06):344–50.

Holle D, Diener HC. Neue medikamentöse und neuromodulatorische Therapieansätze zur Behandlung der Migräne. Akt Neurol 2015;42(06):315–22.

May A, Jürgens TP. Diagnose und Therapie chronischer Kopfschmerzen. Nervenarzt 2010;81(8): 1007–18.

Obermann M, Holle D, Nägel S, Burmeister J, Solbach K, Diener HC. Neues zu Kopfschmerzen 2015 – ein Update. Akt Neurol 2015;42(05):247–55.

Straube A, Gaul C, Förderreuther S, et al. Therapie und Versorgung bei chronischer Migräne. Nervenarzt 2012;83(12):1600–8.

Neuralgien und Gesichtsschmerzen

Neuralgien

DEFINITION:

Bei Neuralgien handelt es sich um blitzartig einschießende, brennend-schneidende, teilweise elektrisierende, nur wenige Sekunden andauernde Schmerzen. Die Schmerzattacken können sich in rascher Folge wiederholen, so dass insgesamt eine massive Schmerzbelastung auftreten kann. Neuralgische Beschwerden lassen sich in der Regel triggern. Der betroffene Nerv ist definitionsgemäß nicht verletzt.

Bei den Neuralgien unterscheidet man *idiopathische* von *symptomatischen* Formen. Dies ist in so fern unlogisch, dass man als idiopathische Form die durch einen pathologischen Gefäß-Nerven-Kontakt verursachten Neuralgien versteht, was streng genommen aber auch einen symptomatischen Schmerz ergeben müsste; während man als symptomatische Neuralgien Formen bezeichnet, welche zum Beispiel durch eine Raumforderung mit Bedrängung des Nerven oder eine Demyelinisierung im Kerngebiet des Nerven hervorgerufen werden.

Trigeminusneuralgie

EPIDEMIOLOGIE:

Die Prävalenz der Trigeminusneuralgie beträgt 40/100.000, Frauen und die rechte Körperseite sind häufiger betroffen. Insgesamt ist die Trigeminusneuralgie eine Erkrankung, welche in der Regel zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr auftritt, zudem findet sich eine auffallende Häufung bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose.

KLINIK:

Klassischerweise kommt es bei der Trigeminusneuralgie zu Beschwerden eines Trigeminusastes auf einer Körperseite. Bei der Trigeminusneuralgie sind am häufigsten die Äste V2 (N. maxillaris) und V3 (N. mandibularis) betroffen. Das bilaterale Auftreten von Trigeminusneuralgie-Beschwerden oder eine für eine Trigeminusneuralgien im Bereich des N. ophtalmicus (V1) sollen für eine symptomatische Genese sprechen. Die Schmerzen lassen sich durch Kauen und/oder Mundbewegungen triggern. Daher sind die Patienten nach langer Erkrankungsdauer teilweise unterernährt, es besteht auf Grund der massiven Einschränkung der Lebensqualität eine statistisch signifikant erhöhte Rate an Suizidversuchen.

Der klinische Untersuchungsbefund ist in der Regel unauffällig, während der Schmerzattacken wird häufig eine Hyperalgesie im betroffenen Bereich berichtet.

Die Schmerzen treten meist periodisch auf, es kommt in der Regel immer zu schmerzfreien Intervallen (Monate bis Jahre). Im weiteren Krankheitsverlauf werden die beschwerdefreien Phasen häufig kürzer (oder es tritt eine Spontanremission ein).

DIAGNOSTIK:

Bei mindestens 80% aller Patienten mit einer Trigeminusneuralgie lässt sich bildgebend ein pathologischer Gefäß-Nerven-Kontakt (meist in der MRT mit dünnschichtigen T2-gewichteten Aufnahmen des Hirnstammes) zeigen, meist durch die A. cerebelli superior (SUCA) verursacht. Allerdings lassen sich diese Gefäß-Nerven-Kontakte auch bei sehr vielen asymptomatischen Menschen ohne Trigeminusneuralgie finden (in ca. 60% aller Untersuchungen).

Die weiteren Untersuchungen sind meist unauffällig, auch elektrophysiologische Untersuchungen wie Blinkreflex und Trigeminus-SEP führen häufig nicht weiter. Mit einer sehr aufwändigen quantitativen sensorischen Testung (QST) lässt sich wohl häufig eine geringe Hypästhesie für Temperatur- und Berührungsreize zeigen. In der klinischen Routine wird dieses Verfahren (auch aus eigener Erfahrung) wohl kaum oder gar nicht eingesetzt.

Differentialdiagnostisch müssen eine Glossopharyngeusneuralgie und das SUNCT-Syndrom abgegrenzt werden.

PATHOGENESE:

Mittlerweile gilt es als erwiesen, dass die idiopathischen Formen der Trigeminusneuralgie durch den schon mehrfach erwähnten pathologischen Gefäß-Nerven-Kontakt entstehen und somit als Prototyp für das Krankheitsmodells eines ***neurovaskulären Kompressionssyndroms*** zu verstehen sind.

Dabei geht man davon aus, dass es durch die Pulsation des Gefäßes zu einer Demyelinisierung kommt und zwar im Übergangsbereich von zentraler zu peripherer Myelinscheide und damit wenige Millimeter nach Austritt des N. trigeminus aus dem Hirnstamm. Durch die Demyelinisierung kann es vereinfacht gesagt zu *Kurzschlüssen* kommen und so zum Beispiel ein sensibler Reiz (z.B. im Rahmen des Kauens) Schmerzfasern aktivieren. Häufig lassen sich die *tatsächlich* komprimierenden Gefäßanteile erst intraoperativ darstellen, in den allermeisten Fällen handelt es sich um A. cerebelli superior-Äste (SUCA).

Zu den neurovaskulären Kompressionssyndromen werden übrigens zudem die Glossopharyngeusneuralgie, Vestibularisparoxysmien und der Hemispasmus facialis gezählt.

THERAPIE:

Medikamentöse Behandlung:

Die besten Erfahrungen und Evidenzen gibt es für die Anwendung von Antikonvulsiva, welche Natrium-Kanäle blockieren. Klassisches Therapeutikum ist Carbamazepin (Tegretal) 200 mg 2 bis 5 Mal täglich, worunter 80% aller Patienten eine Schmerzreduktion verspüren. Eine lineare Dosis-Wirkunis-Beziehung existiert nicht, ab einer Tagesdosis von 1200 mg ist keine weitere Wirkungszunahme mehr zu erwarten. Alternativ kann auch Oxcarbazepin (900 bis 1800 mg Tagesdosis) eingesetzt werden. Ebenfalls gute Behandlungserfolge bietet Gabapentin (Neurontin) entweder als Add-On zu Carbamazepin oder als Monotherapie. Die Zieldosis liegt hier bei 2400 bis 3600 mg täglich. Eine überzeugende Datenlage existiert auch für Lamotrigin, wobei hier die nur langsame Eindosierbarkeit sicherlich limitierend bei den oft schwer betroffenen Patienten erscheint. Probiert man

Lamotrigin dennoch aus, sollte eine Tagesdosis von mindestens 100 mg (maximal 400 mg) angestrebt werden.

Das als Nachfolgepräparat zum Gabapentin beworbene Pregabalin (Lyrica) wurde nie im direkten Vergleich mit Gabapentin getestet - so dass eine bessere Wirksamkeit von Pregabalin nicht erwiesen ist - hat sich aber in der Behandlung neuropathischer Schmerzen auf Grund des offensiven Vermarktung durchgesetzt. Zieldosis sind bei der Trigeminusneuralgie 300 bis 600 mg täglich.

Wird eine i.v.-Medikation notwendig (zum Beispiel bei einer massiven Schmerzexazerbation) liegen Hinweise darauf vor, dass Phenytoin besser wirksam ist, als zum Beispiel Valproat.

Interventionelle Behandlung:
Die etablierteste interventionelle Behandlungsmöglichkeit der Trigeminusneuralgie stellt die mikrochirurgische Dekompression der A. cerebelli superior nach Janetta dar. Hierbei wird zwischen komprimierendem Gefäß und Trigeminusast ein Kunststoffschwamm angebracht. Postoperativ kommt es bei über 80% aller Betroffenen zu einer sehr raschen Schmerzfreiheit, allerdings kommt es in bis zu 10% aller Operationen zu Komplikationen durch Affektion anderer Hirnnerven. Die Rezidivrate ist mit 2% sehr niedrig.

Weniger etabliert ist die Thermokoagulation des Ganglion gasseri, sowie eine perkutane retroganglionäre Glycerol-Instillation. Häufiger wird eine stereotaktischen Bestrahlung per Gamma-Knife angewandt, welche gute Erfolge erzielt, allerdings erst mit einer Latenz von bis zu 5 Wochen.

PROGNOSE:
Mit einer medikamentösen symptomatischen Behandlung kann in ca. 3/4 der Fälle zunächst ein befriedigendes Ergebnis erzielt werden. Dennoch kommt es bei weiter auftretenden Attacken bei ca. 50% aller Betroffenen doch noch zur Notwendigkeit einer operativen Versorgung.

Glossopharyngeusneuralgie

Die Glossopharyngeusneuralgie ist 75 mal seltener als die Trigeminusneuralgie.

Bei ihr kommt es zu scharf-stechenden einschießenden Schmerzattacken des Zungengrundes, der Tonsillen und des Pharynx. Die Beschwerden lassen sich durch Kauen, Schlucken usw. auslösen. Die Klinik ist meistens milder ausgeprägt als bei der Trigeminusneuralgie, Remissionen sind häufig.

Die Therapie erfolgt analog zur Trigeminusneuralgie. Als ursächlich wird auch hier ein pathologischer Gefäß-Nerven-Kontakt angesehen, entsprechend der anatomischen Lage hier durch die A. cerebelli posterior inferior (PICA) verursacht.

Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz

DEFINITION:
Um die Trigeminusneuralgie (sowohl die idiopathische, als auch die symptomatische Form) von anderen Gesichtsschmerzen abgrenzen zu können, wurde zunächst der Begriff des *atypischen Gesichtsschmerzes* geprägt. Allerdings wurde schnell deutlich, dass sich in dieser Gruppe der atypischen Gesichtsschmerzen verschiedene Krankheitsbilder sammeln. Das wohl bedeutsamste, da häufigste ist der (in der Folge

dieser Erkenntnis als Konsequenz definierte) anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz.

EPIDEMIOLOGIE:

Es wird davon ausgegangen, dass ca. 10% der Bevölkerung an irgendeiner Art von Gesichtsschmerzen leidet. Der Anteil des anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes hieran ist nicht ganz klar, eine Untersuchung aus 2009 führt eine Inzidenz von 4/100.000 und einen Frauenanteil von 75% für den an anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz an.

Es besteht eine ganz erhebliche Assoziation zu depressiven Erkrankungen und zu anderen chronischen Schmerzen, sowie zu somatoformen Störungsbildern. Patienten mit einem anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz scheinen bis zu drei Mal häufiger als die Normalbevölkerung unter erheblichem psychosozialen Stress zu leiden.

KLINIK:

Der Begriff anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz gibt schon ganz wesentliche Kernsymptome des Krankheitsbildes wieder. Dabei ist es wohl typisch, dass das Schmerzareal - welches meist zudem schlecht lokalisierter angegeben wird - die Grenzen z.B. der Trigeminusäste überschreitet. Der Schmerz wird als dumpf und *tief sitzend* beschrieben. Nachts nimmt die Schmerzintensität in der Regel ab, bzw. die Patienten können (anders als bei der Trigeminusneuralgie) problemlos ein- und durchschlafen. Der Schmerz beginnt meist einseitig, im weiteren Krankheitsverlauf finden sich dann aber häufig bilaterale Schmerzangaben und das tägliche Auftreten der Schmerzen. Zudem beschreiben die Betroffenen häufig detaillierte (und manchmal schlecht nachvollziehbare) Rhythmiken, begleitende Dysästhesien und Parästhesien. Sehr häufig sind zudem zahnärztliche und HNO-ärztliche invasive Vorverhandlungen, welche in der Regel keinen lindernden Effekt hatten, sondern in der Regel zu einer weiteren Verschlechterung führen.

DIAGNOSTIK:

Klinischer Befund, sowie apparative und laborchemische Untersuchungen bleiben in der Regel unauffällig. Teilweise ergeben Blinkreflex und Trigeminus-SEP diskrete Seitenunterschiede zu Ungunsten der betroffenen Seite, wobei dann unklar bleibt, ob diese Affektionen auf Grund von investiven Vorverhandlungen existieren oder Ausdruck einer wie auch immer gearteten neuropathischen Schädigung sind. Hilfreich kann ein von den Betroffenen geführtes Schmerztagebuch sein, in dem die Patienten auch Begleitsymptome eintragen.

PATHOGENESE UND THERAPIE:

Die Pathogenese ist unklar, vermutet wird ein Mischbild aus einer neuropathischen Schmerz-Komponente, einer somatoformen, bzw. affektiven psychischen Komponente und den zentralen Mechanismen eines chronischen Schmerzsyndromes.

Therapeutisch steht zum Einen ein ausführliches ärztliches Gespräch im Vordergrund, zudem eine möglichst rasche psychotherapeutische Mitbehandlung (kognitive Verhaltenstherapie). Medikamentös leitet sich die Behandlung von der Behandlung chronischer Schmerzen ab, das heißt, Mittel der ersten Wahl sind niedrig dosierte trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin 10 bis 75 mg).

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Trigeminusneuralgie

DGN-Leitlinie: Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Bochmann K, Lummel N, Linn J. MRT-Diagnostik der Hirnnerven und ihrer Läsionen. Akt Neurol 2015;41(10):597–607.

Schäfers M, Tölle TR. Aktuelle Therapie neuropathischer Schmerzen. Nervenarzt 2013;84(12):1445–50.

Symptomatische Kopfschmerzen

Analgetika-induzierte Kopfschmerzen

DEFINITION:

Prinzipiell lässt sich nach der Einnahme vieler Medikamente als typische Medikamentennebenwirkung ein Kopfschmerz beobachten. Dies liegt zum Einen ganz banal an der unglaublich hohen Inzidenz *primärer Kopfschmerzen*, so dass es relativ häufig zu zufälligen Koinzidenzen kommt. Zum Anderen führen viele Medikamente über ihre Wirkweise zum verstärkten Auftreten von Kopfschmerzen, insbesondere NO-Donatoren und Kalziumkanalantagonisten (siehe auch Kopfschmerzen und Bluthochdruck).

Mit dem Begriff ***medikamenteninduzierte Kopfschmerzen*** meint man aber in der Regel Analgetika-induzierte Kopfschmerzen, also Kopfschmerzen welche durch den Übergebrauch von Medikamenten entstehen. Sie sind definiert als durch regelmäßige Schmerzmitteleinnahme ausgelöste Kopfschmerzen die an > 15 Tagen/Monat auftreten. Je nach Substanz gelten bestimmte Mengen die monatlich konsumiert werden müssen und treten Schmerzen mit unterschiedlichem Charakter auf.

EPIDEMIOLOGIE:

Die Prävalenz in der Durchschnittsbevölkerung wird auf mindestens 1% geschätzt, die Dunkelziffer ist hoch. Frauen sind mehr als dreimal so häufig betroffen wie Männer. Typischerweise findet sich eine Kopfschmerzerkrankung in der Vorgeschichte, meistens eine Migräne oder Spannungskopfschmerzen und häufig eine lange (> 20 Jahre) bestehende Kopfschmerzanamnese. Ebenfalls typisch ist die Angabe nahezu täglicher Kopfschmerzen in den letzten Jahren.

Andere Erkrankungen mit chronischen Schmerzen, zum Beispiel Rückenschmerzen oder rheumatische Erkrankungen führen interessanterweise so gut wie nie zu medikamentös induzierten Kopfschmerzen.

ÄTIOLOGIE:

Dies gibt auch Hinweise auf die Ätiologie, nämlich das offenbar eine Art von *Kopfschmerz-Prädisposition* vorhanden sein muss, damit Analgetika-induzierte Kopfschmerzen überhaupt auftreten. Diese Annahme einer genetischen Komponente ist dann allerdings auch so ziemlich alles, was sich zur Ätiologie von Analgetika-induzierte Kopfschmerzen finden lässt.

Die Substanzen, die man als häufigste Ursache des Analgetika-induzierten Kopfschmerz identifizieren kann, variieren zwischen Ländern und Kulturkreisen und entsprechen den *Hitlisten* der jeweiligen Analgetika-Verkäufe. In Deutschland führen in der Regel NSAR, insbesondere als Kombinationspräparate (und ganz besonders, wenn die Schmerzmittel in Kombination mit Koffein gebraucht

werden) und Triptane zu Analgetika-induzierten Kopfschmerzen. In den USA sind es wiederum eher opiat- und barbiturathaltige Analgetika.

KLINIK:

Wie erwähnt ist die genaue Klinik abhängig von der Substanz die missbraucht wurde. Bei einem Übergebrauch von NSAR – der hierzulande häufigsten Form – handelt es sich um Spannungskopfschmerz-ähnliche dumpf-drückende Schmerzen, die auftreten wenn an mehr als zehn Tagen pro Monat über mindestens drei Monate in Folge Schmerzmittel eingenommen wurden. Zum Teil kommt es zu Übelkeit und Erbrechen. Der Übergebrauch von Triptanen kann auch ausschließlich zur Frequenzerhöhung von Migräneattacken führen.

Das Fiese (und schlußendlich den Analgetika-Übergebrauch Antreibende) ist, dass typischerweise das Absetzen des Schmerzmittels den Kopfschmerz zunächst noch einmal verstärkt, im Sinne eines Entzug-Kopfschmerzes. Zusätzlich treten *typische* vegetative Entzugssymptome wie verstärktes Schwitzen, Unruhe, Angstgefühle, Übelkeit und Erbrechen, hypertone Blutdruckwerte auf. Nach sechs bis acht Tagen klingen die Entzugssymptome und die Kopfschmerzen in der Regel ab.

THERAPIE:

Die einzig wirksame Therapie besteht in einem Schmerzmittel-Entzug nach entsprechender vorheriger ausführlicher Patientenaufklärung. Supportiv können eine Naproxen-Gabe (2 x 500 mg) und eine symptomatische Therapie von Übelkeit und Erbrechen erwogen werden. In einer randomisierten Studie aus dem Jahr 2007 konnten für die lange propagierte begleitende Steroidgabe (100 mg Prednisolon über 5 Tage) keine über den Placeboeffekt hinausgehenden Medikamenteneffekte gefunden werden.

Parallel mit dem Absetzen des Schmerzmittels sollte in jedem Fall eine medikamentöse Prophylaxe des zu Grunde liegenden primären Kopfschmerzes begonnen werden.

Als Faustregel, ob ein Medikamentenentzug im stationären oder ambulanten Setting stattfinden sollte gilt, dass motivierte Patienten mit relativ unkomplizierter Vorgeschichte und stabilem psychosozialen supportiven Setting und der Einnahme von NSAR, Triptanen o.ä. durchaus ambulant behandelt werden können; während Patienten mit langjährigem Medikamentenübergebrauch, der Einnahme von opiat- oder barbiturathaltigen Schmerzmitteln, begleitender depressiver Störung und/oder wenig supportivem psychosozialen Setting eher stationär behandelt werden sollten.

Eine umfassende multimodale begleitende psychotherapeutische (verhaltenstherapeutische) und physiotherapeutische Behandlung wird zwar (noch) empfohlen, konnte in einer 2012 veröffentlichten dänischen Studie jedoch keinen Benefit gegenüber der *normalen* rein medikamentösen Behandlung zeigen.

PROGNOSE:

Gelingt es den Patienten in der Folge, nicht mehr als 15 Tage im Monat Schmerzmittel (bei Triptanen liegt die Obergrenze bei 10 Tagen) einzunehmen, ist die Prognose gut. Allerdings ist die Rückfallquote hoch, sie liegt bei 30 bis 50% pro Jahr, vergleichbar mit der stoffgebundener Abhängigkeitserkrankungen. Dies wiederum spricht für die Notwendigkeit einer begleitenden

psychotherapeutischen Behandlung, auch wenn die Studienlage aktuell - wie geschildert - keinen Benefit zeigen kann.

Tolosa-Hunt-Syndrom

DEFINITION:

Beim Tolosa-Hunt-Syndrom handelt es sich um eine unspezifische granulomatöse Entzündung im Bereich der Orbitaspitze und des Sinus cavernosus unklarer Ätiologie.

KLINIK:

Es kommt zu einzelnen oder mehreren Episoden mit andauernden einseitigen Schmerzen im Bereich der Orbita. Die Beschwerden dauern einige Wochen an und gehen häufig mit Ausfällen von N. oculomotorius, abducens und trochlearis (siehe Abbildung) einher.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose erfolgt klinisch und mittels CT und MRT. Dort zeigt sich eine Kontrastmittelaufnahme im Bereich des Sinus cavernosus.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt mit Steroiden. Hierunter verschwinden die Beschwerden in der Regel innerhalb von 72 Stunden.

Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom

ÄTIOLOGIE:

Beim reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) kommt es zu segmentalen Spasmen der hirnversorgenden Gefäße, denen ein perakuter, heftiger Kopfschmerz vorangeht. Warum es zu den

Abbildung 10.1 Patienten mit Tolosa-Hunt-Syndrom und Paresen des N. oculomotorius, abducens und trochlearis links



segmentalen Vasospasmen kommt, ist unklar. Sicher ist, dass Migräneanfälle mit Aura, die Einnahme vasokonstriktorischer Medikamente, Dopaminerga und Immunsuppressiva eine reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom triggern können. Zudem tritt das Phänomen gehäuft in Schwangerschaften auf. Findet sich keiner der beschriebenen Triggerfaktoren, geht man von einem idiopathischen reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom aus. Die idiopathische Variante trägt auch den schönen Eigennamen *Call-Fleming-Syndrom*.

KLINIK:

Der Donnerschlagkopfschmerz tritt peruakut auf, oder entwickelt sich über maximal eine Minute. Damit stellt das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom eine der wichtigsten Differentialdiagnosen zur SAB dar. Insbesondere, da in mindestens 20% der Fälle fokale neurologische Defizite zu beobachten sind und in mindestens 10% auch epileptische Anfälle.

DIAGNOSTIK:

In einer zeitnah durchgeführten konventionellen Substraktionsangiographie kann man - die namensgebenden - segmentalen Vasospasmen darstellen. In CT- oder MRT-Schnittbildgebungen finden sich teilweise kleine, kortikale SAB. Im Liquor zeigen sich meistens keine pathologischen Befunde.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Eine kausale Therapie existiert nicht, es wird symptomatisch und von der SAB abgeleitet mit Kalziumkanalantagonisten wie Nimodipin behandelt. In 90% der Fälle kommt es innerhalb relativ kurzer Zeit zu einer Komplettremission der Beschwerden.

Kopfschmerzen und Bluthochdruck

Vorbemerkung:

Die Frage, ob Bluthochdruck Kopfschmerzen auslösen kann, wird im klinischen Alltag wohl meist pauschal mit *ja* beantwortet werden und wir alle gehen davon aus, dass wenn Patienten mit einer hypertensiven Entgleisung in die Notaufnahme kommen, Kopfschmerzen als Symptom irgendwie dazugehören. Aber ist das auch so?

ARTERIELLE HYPERTONIE UND KOPFSCHMERZ:

Es gibt tatsächlich eine ganze Reihe an Querschnittstudien zum Thema Bluthochdruck. Alle diese Studien konnten keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Kopfschmerzen und arterieller Hypertonie zeigen. Wohl aber, dass beide Erkrankungen mit einer sehr hohen Prävalenz in der Bevölkerung vorkommen. Aber: Alle diese Studien haben leichte bis moderate Hypertonie-Verläufe untersucht. Zum Thema schwere Hypertonien und Kopfschmerzen gibt es nur zwei Arbeiten. Beide konnten aber ebenfalls keine Verbindung zwischen dem Auftreten von Kopfschmerzen und Bluthochdruck-Dysregulationen zeigen. Die internationale Kopfschmerz-Gesellschaft formuliert daher auch folgendes:

> *Eine chronische Hypertonie, die leicht (140–159/90–99) oder moderat (160–179/100–109) ist, scheint keine Kopfschmerzen zu verursachen. Ob eine moderate arterielle Hypertonie aber zu Kopfschmerzen zumindest prädisponiert, wird kontrovers diskutiert, obwohl es wenig Evidenz dafür gibt.*

HYPERTENSIVE KRISE UND KOPFSCHMERZ:

Kaum anders scheint die Situation bei rasch auftretenden Blutdruckspitzen zu sein. Auch hier ist die Evidenzlage sehr dünn, allerdings wird hier ein bilateraler, pulsierender, sich bei körperlicher Aktivität verstärkender Kopfschmerz als Symptom der Blutdruckentgleisung akzeptiert, wenn er sich denn innerhalb von einer Stunde nach Blutdrucknormalisierung wieder zurückbildet. Allerdings gibt es für dieses Konzept kaum belastbare Daten

WOHER KOMMEN DANN DIE KOPFSCHMERZEN?

Zum Einen ist belegt, dass sehr viele Blutdrucksenker (nicht nur Nitro-Präparate) als Nebenwirkung Kopfschmerzen machen, z.B. Kalziumkanalblocker vom Nifedipin-Typ. Zum Anderen führen Schmerzen und damit auch primäre Kopfschmerzen reaktiv zu Blutdrucksteigerungen. Drittens gibt es das Konzept des *Berkson-Fehlers*, einer Theorie, die besagt, dass Patienten mit Bluthochdruck und Kopfschmerz sich häufiger ärztlich vorstellen, als Patienten mit nur einem dieser beiden Symptome, was zu einer falschen Annahme einer Korrelation zwischen beiden Erkrankungen führt.

Und dann ist es natürlich so, dass Erkrankungen wie das PRES Kopfschmerzen machen. Früher hat man die hypertensive Enzephalopathie hiervon noch abgegrenzt, mittlerweile geht man davon aus, dass es sich bei beiden Syndromen um die selbe Erkrankung handelt.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Kopfschmerz bei Übergebrauch von Kopfschmerz- und Migränemittel

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Decard B, Bley T, Peter H, Gold R. Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica – eine interdisziplinäre Herausforderung. Akt Neurol 2010;37(02):92–107.

Holle D, Huhn JI, Burmeister J, Diener HC. Potenziell lebensbedrohlicher neurologischer Notfall. InFo Neurologie 2014;16(3):42–8.

Liman T, Siebert E, Endres M. Kopfschmerz und Bluthochdruck. Nervenarzt 2010;81(8):963–72.

Andere Schmerzsyndrome

Post-Zoster-Neuralgie

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Die Post-Zoster-Neuralgie, Synonym *postherpetische Neuralgie,* ist ein nach Zoster-Infektion persistierendes oder ≥ 3 Monate nach Infektion neu auftretendes Schmerzsyndrom. Circa 10 bis 15% aller Patienten mit einer Zosterinfektion leiden darunter, bei Patienten > 60 Jahren beträgt die Häufigkeit circa 50%, bei > 80 Jahren sogar 80%.

PATHOPHYSIOLOGIE UND KLINIK:

Es wird eine Sensibilisierung von C-Fasern als Ursache des Schmerzsyndroms diskutiert. Die Patienten klagen über kontinuierliche brennende quälende oder über paroxysmal einschießende stechende Schmerzen in den vom Zoster-Virus befallenen Dermatomen. Zudem kommt es zu narbigen Hautveränderungen in den entsprechenden Dermatomen und oft lokal zu einer Hyperpigmentierung. Regelhaft klagen die Patienten über Allodynien, bzw. Hyperästhesien und -algesien.

THERAPIE:

Trizyklische Antidepressiva haben nach ein bis zwei Wochen schon in niedrigen Dosen um 75 mg einen schmerzsenkenden Effekt. Wichtig ist, den Patienten die Indikation Schmerzsyndrom zu erklären, da sie in der Apotheke ein Antidepressivum erhalten und sich sonst schnell nicht ernst genommen fühlen. Ansonsten helfen auch Gabapentin (Neurontin) und Pregabalin (Lyrica). Bei Therapieresistenz können Opioide gegeben werden. Zusätzlich kann eine Lokaltherapie mit Capsaicin- oder Lidocain-Salbe erfolgen.

PROPHYLAXE UND PROGNOSE:

Die frühzeitige Behandlung eines Zosters führt nachgewiesenermaßen zu einer Verringerung von Post-Zoster-Neuralgien. In circa 50% der Fälle kommt es innerhalb von drei Monaten zur Spontanremission, nach zwölf Monaten weisen 75% der Patienten keine entsprechende Symptomatik mehr auf.

Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS)

NOMENKLATUR UND EINTEILUNG:

Der englische Begriff ***complex regional pain syndrome (CRPS)*** beschreibt bedeutend besser als die deutschen Begriffe *sympathische Reflexdystrophie (SRD)* oder der immer noch verbreitete Eigenname *Morbus Sudeck* worum es sich bei diesem Krankheitsbild handelt.

Das CRPS wird in zwei Untertypen unterteilt:

- das ***CRPS Typ 1*** ist das *eigentliche* CRPS,

- mit ***CRPS Typ 2*** wird mittlerweile das Krankheitsbild bezeichnet, welches man früher als *Kausalgie*, also als inkomplette Nervenverletzung beschrieben hat.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Beim CRPS Typ 2 liegt eine inkomplette Nervenverletzung vor (meist traumatisch oder iatrogen). Die Klinik übersteigt dann das Innervationsgebiet des betroffenen Nerven meist jedoch deutlich. Beim CRPS Typ 1 hat es meistens gar keine, oder eine *Bagatellverletzung* des Nerven gegeben, wohl aber häufig ein Trauma, eine OP usw. im Bereich benachbarter Strukturen. Auch hier hält sich die Klinik nicht an das *eigentlich* zu erwartende Innervationsareal. Die Pathogenese der CRPS ist dennoch weitestgehend ungeklärt, einige Fragmente scheinen jedoch unstrittig.

So weist ein Großteil der CRPS-Patienten Neglekt-ähnliche Symptome auf, berichtet zum Beispiel, die betroffene Extremität nur noch unter visueller Kontrolle bewegen zu können. Dem Neglekt liegt offenbar Störungen des Körperschemas auf Grund zentraler Reinnervationsvorgänge nach dem Trauma zu Grunde. Ebenfalls zentral vermittelt werden die begleitend auftretenden Bewegungsstörungen und die *Hochregulation* der Schmerzwahrnehmung. Diese Phänomene scheinen eher den *chronischen Anteil* des CRPS zu bestimmen, während die akute Phase des CRPS wohl offenbar durch lokale Ausschüttung inflammatorischer Zytokine und durch oxidativen Stress erklärt wird.

KLINIK:

Die typische Klinik besteht aus Ruheschmerzen, welche meist als brennend, in der Tiefe lokalisiert, beschrieben werden. Die Schmerzen bestehen permanent und mildern sich bei Kühlung und Hochlagerung und betreffen meisten einen distalen Abschnitt einer ganzen Extremität. Hinzu kommt eine Symptomtrias mit sensiblen, motorischen und autonomen Störungen. So sind Allodynien, Hyperästhesien, Hyperalgesien, Dysästhesien und Hypästhesien häufig. Motorisch kommt es zu einer aktiven und passiven Bewegungseinschränkung der Extremität, wobei die aktive meistens deutlich über die passive Bewegungseinschränkung hinaus geht. Die grobe Kraft kann vermindert sein, ebenso können Dystonien oder ein Tremor auftreten. Autonom vermittelt kommt es zu Hyper- oder Hypothermien und zu meist scharf begrenzten Schwellungen und anderen Störungen der Trophik.

DIAGNOSTIK:

Das CRPS ist zunächst einmal eine klinische Diagnose, für das es zudem unterstützende apparative Befunde gibt. So weist ein Temperaturunterschied > 1,5 °C zwischen den Extremitäten einer Seite im Vergleich zur anderen Seite auf ein CRPS hin, ebenso eine deutliche Schmerzreduktion unter Blutleere (mit einer Blutdruckmanschette testen). Apparativ hilft zudem eine Skelettszintigraphie in Kombination mit konventionellem Röntgen weiter. Die betroffenen Extremitäten zeigen meist gelenknah eine Mehrbelegung in der Skelettszintigraphie und korrespondierend hierzu eine Kalksalzminderung (lokale Osteoporose) im Röntgenbild.

THERAPIE:

Die Therapie gestaltet sich oft schwierig. Neben der Anwendung von Allgemeinmaßnahmen wie körperlicher Schonung und Vermeidung der Schmerzauslösung, können häufig gute Behandlungsergebnisse mit regelmäßiger Physiotherapie, mit einer Sympathikolyse zum Beispiel durch eine Grenzstrangblockade, sowie mit einer Bisphosphonat-Gabe erzielt werden.

Phantomschmerz

DEFINITION UND KLINIK:

Als Phantomschmerzen bezeichnet man Schmerzen, die nach Amputation in den amputierten Teilen der Extremität wahrgenommen wird. Es kommt zu attackenartigen, mehrere Minuten bis Tage anhaltenden schneidenden-krampfartigen Schmerzen. Die Schmerzen treten spontan auf, können aber auch durch Berührung, Miktion, Sex usw. getriggert werden.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt symptomatisch mit Gabapentin (Neurontin) oder Pregabalin (Lyrica). Bei Therapieresistenz wird retardiertes Morphin eingesetzt.

PROPHYLAXE UND PROGNOSE:

Die Prophylaxe durch perioperative Regional- oder Spinalanästhesien hat zu keinen eindeutig positiven Studienergebnissen geführt. Nur in 10 bis 20% der Fälle kommt es zu einer Spontanremission.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS)

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Birklein F, Schlereth T. Aktuelles zur Therapie des komplex-regionalen Schmerzsyndroms. Nervenarzt 2013;84(12):1436–44.

Krumova E, Maier C, Tegenthoff M. Neues aus der Forschung zum Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom (CRPS). Akt Neurol 2013;40(09):478–85.

Müller-Vahl, H., Mumenthaler, M. (Hrsg): Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. Thieme Verlag, 10., überarbeitete und erweiterte Auflage, 2014.

Schäfers M, Tölle TR. Aktuelle Therapie neuropathischer Schmerzen. Nervenarzt 2013;84(12):1445–50.

Sommer C, Schäfers M. Was gibt es Neues beim neuropathischen Schmerz? Akt Neurol 2010;37(09):447–53.

Kapitel 11

Anfälle und andere Bewusstseinsstörungen

Epilepsien und epileptische Anfälle

Nicht-epileptische Anfälle

Schlafstörungen

Epileptische Anfälle und Epilepsien

Allgemeines zu Epilepsien

Vorbemerkungen:

Mit dem Thema Epilepsie und epileptische Anfälle verhält es sich etwas merkwürdig: Epileptische Anfälle machen einen großen Teil der neurologischen Notfälle aus, das in den Köpfen hierzu verankerte Wissen ist jedoch meistens rudimentär und besteht überwiegend aus einer Epilepsie-Klassifikation von 1981 und dem therapeutischen Ansatz im Zweifelsfall einfach Levetiracetam zu geben. Das Interessante (und vielleicht auch Traurige) daran ist, dass dieses Rudimentärwissen häufig beim Patientengut einer durchschnittlichen Akutneurologie vollkommen ausreichend ist. Dies mag sicher auch daran liegen, dass hier überwiegend ältere, häufig multimorbide, Patienten mit symptomatischen epileptischen Anfällen behandelt werden (und hier ein nebenwirkungsarmes und v.a. interaktionsarmes Präparat sowieso von Nöten ist) oder es sich um kurze stationäre Abklärungen nach einem erstmaligen Grand Mal bei jungen Menschen handelt (und hier oft noch gar keine Behandlung stattfindet).

Dennoch ist es mit der Epileptologie ein wenig so, wie mit den Muskelerkrankungen. Jenseits einer *Wald-und-Wiesen-Neurologie*, in spezialisierten Zentren, gibt es ein unglaublich viel differenzierteres, hochkomplexes Diagnostik- und Therapieregime und eine ganz eigene, vielen *Wald-und-Wiesen-Neurologen* völlig ungeläufige Nomenklatur. Da ich mich auch zu diesen Wald-und-Wiesen-Neurologen zähle, versuche ich mal (für mich und für den ein oder anderen Leser) diese Nomenklatur und Differenzierung zumindest ansatzweise verstehen und hier aufzuschreiben.

DEFINITION UND ÄTIOLOGIE:

Epileptische Anfälle sind episodenhafte Funktionsstörungen des Gehirns, mit synchronen Entladungen von großen Neuronengruppen. Grundsätzlich kann jedes Gehirn unter bestimmten Voraussetzungen oder Provokationen mit epileptischen Anfällen reagieren. Eine ***Epilepsie*** liegt definitionsgemäß vor, wenn

- mehr als zwei gesicherte, unprovozierte epileptische Anfälle aufgetreten sind
- oder nach einem ersten epileptischen Anfall Risikofaktoren für weitere Anfälle (cortexnahe Läsionen im MRT, epilepsietypische Potentiale im EEG) bestehen.

Man unterscheidet generell zwischen *symptomatischen Epilepsien* und einer Epilepsieform in der keine erkennbare Ursache für die epileptischen Anfälle gefunden werden kann (*idiopathische Epilepsie*). Typische strukturelle Schädigungen des Gehirns, die zu epileptischen Anfällen und damit zu einer symptomatischen Epilepsie führen

können sind: Entwicklungsstörungen des Gehirns, perinatal oder später erworbene Narben durch Hypoxie, Tumoren, Entzündungen und Abszesse und Durchblutungsstörungen.

Ebenso können metabolische Störungen wie Hypoglykämien, Elektrolytentgleisungen und toxische Substanzen wie zum Beispiel Alkohol epileptische Anfälle auslösen. Epileptische Anfälle, welche *nur* im Rahmen von Provokationsfaktoren, strukturellen Hirnerkrankungen o.ä. auftreten und welche beim Ausbleiben der Provokationsfaktoren oder nach Abheilen der Hirnerkrankung nicht mehr auftreten, werden ***Gelegenheitsanfälle*** genannt. Einer der häufigsten Gründe in Westeuropa für Gelegenheitsanfälle ist eine bestehende Alkoholabhängigkeit oder ein schädlicher Gebrauch von Alkohol. Interessanterweise ist das mit dem Alkohol dabei aber so: Alkohol selber wirkt antiepileptisch, ein fallender Blutalkoholspiegel senkt hingegen die *Krampfschwelle* des Gehirns drastisch. Daher gibt es auch eine Häufung epileptischer Anfälle in Zusammenhang mit Alkohol v.a. beim gewollten oder akzidentiellen Alkoholentzug.

EPIDEMIOLOGIE:

Epilepsien und epileptische Anfälle sind eine der häufigsten Erkrankungen des Nervensystems und machen nach den Schlaganfallerkrankungen in einer Notaufnahme den zweitgrößten Teil der neurologischen Notfälle aus. Dabei lassen sich sporadische epileptische Anfälle sich bei bis zu 5% der Bevölkerung nachweisen. Die Prävalenz von Epilepsien liegt wiederum bei *nur* 0,5-1% der Bevölkerung, was bedeutet, dass nur jeder fünfte Patient mit einem epileptischen Anfall überhaupt weitere Anfälle erleidet.

Bei den Epilepsien gibt es zwei Erkrankungsgipfel, im Kindes- und Jugendalter, sowie im Alter (> 60. Lebensjahr). Während bei Kindern und Jugendlichen idiopathische und genetische Ursachen epileptischer Anfälle dominieren, handelt es sich bei epileptischen Anfällen jenseits des 60. Lebensjahr ganz überwiegend um symptomatische und metabolisch bedingte epileptische Anfälle.

PROGNOSE:

Unbehandelt bekommen ungefähr 30% der Patienten mit einem ersten epileptischen Anfall weitere Anfälle. Während bei idiopathischen Epilepsien bis zu 70% aller Betroffenen mit einer medikamentösen Therapie anfallsfrei werden, ist die Ansprechrate bei strukturellen Hirnläsionen, wie einer Hippocampussklerose oder kortikalen Dysplasien deutlich geringer. Bei den *normalen* symptomatischen Anfällen, z.B. nach einem Schlaganfall, beträgt das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung ca. 60%.

Epilepsiepatienten haben ein statistisch höheres Risiko für Zahnverletzungen, Wirbelkörperfrakturen Verletzungen durch Verkehrsunfälle oder Verbrennungen und Ertrinkungsunfälle. Dies sind allesamt meistens direkte Folgen der Anfälle und erscheinen wohl jedem plausibel.

Aber auch die Suizidrate ist im Vergleich zur anfallsfreien Bevölkerung deutlich erhöht. Ein weiteres - noch schlecht verstandenes - Phänomen, welches immerhin mit einer Inzidenz von 1:200 bis 1:1000 auftritt ist der ***SUDEP*** (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients*). Risikokonstellation hierfür sind folgende Faktoren: Junger männlicher Erwachsener, niedrig dosierte oder fehlende antikonvulsive Behandlung, Kombinationstherapien bei Therapieresistenz, häufiger Therapiewechsel, hohe Anfallsfrequenz und das Auftreten generalisierter tonisch-klonischer Anfälle. Warum der SUDEP überhaupt auftritt, ist hingegen nicht verstanden. Diskutiert wird ein

multifaktorielles Zusammenspiel zentraler Apnoen und kardial-bedingter Arrhythmien.

Klassifikation von epileptischen Anfällen

ANSPRUCH UND WIRKLICHKEIT:

Die gängigste und weiterbreiteste Klassifikation epileptischer Anfälle stammt aus dem Jahr 1981 und hat viele Schwächen. Zumindest finden Epileptologen das. Immer wieder gab und gibt es Bestrebungen diese Klassifikation zu überarbeiten. Diese neuen Klassifikationssysteme konnten sich bislang allerdings im klinischen Alltag nicht wirklich durchsetzen, werden aber *offiziell* verwendet und haben ebenfalls *offiziell* die 1981-Nomenklatur abgelöst. Aus diesem Grund werden hier sowohl die Klassifikation epileptischer Anfälle von 1981 und die aktuellste Klassifikation von 2010 vorgestellt.

EPILEPSIE-KLASSIFIKATION VON 1981:

Die Epilepsie-Klassifikation von 1981 hat mehrere riesige Vorteile: Sie ist sehr einfach, leicht zu verstehend und ist immer noch die am meisten benutzte. Sie unterscheidet ganz banal

- generalisierte epileptische Anfälle und
- fokale epileptische Anfälle. Diese werden wiederum unterteilt in
  - einfach-fokale Anfälle und
  - komplex-fokale Anfälle.

Fokale epileptische Anfälle:

Bei einfach fokalen Anfällen bleibt das Bewusstsein erhalten, der Patient bekommt den Anfall mit, bei komplex fokalen Anfällen ist es zumindest getrübt. Fokale Anfälle sind immer verdächtig auf das Vorliegen einer symptomatischen Epilepsie.

Tabelle 11.1 Epilepsieklassifikationen, links die „alte“ Klassifikation, rechts die „neue“

Klassifikation von 1981	Klassifikation von 2010	
generalisiert	generalisiert	tonisch
		klonisch
		tonisch-klonisch
Absence	Absence	typisch
		atypisch
myoklonisch	myoklonisch	atonisch
		tonisch
fokal	fokal	
komplex-fokal		

Primäre vs. sekundär generalisierte epileptische Anfälle:

Jeder fokale Anfall kann in einen generalisierten übergehen, dann spricht man von einem sekundär generalisierten Anfall. Da der Ursprung des Anfalls aber ein fokaler Anfall war und man bei der medikamentösen Anfallsprophylaxe Anfälle nicht beenden, sondern das Auftreten verhindern will, ist die medikamentöse Prophylaxe von fokalen und sekundär generalisierten Epilepsien immer dieselbe. Beginnt das gesamte Gehirn sich – aus bisher noch nicht verstandenen Gründen – plötzlich synchron elektrisch zu entladen, handelt es sich um einen primär generalisierten Anfall.

EPILEPSIE-KLASSIFIKATION VON 2010:

Wichtigste Neuerung der Klassifikation von 2010 ist, dass die Unterteilung in einfach-fokale und komplex-fokale Anfälle aufgehoben

wurde. Es gibt jetzt generalisierte, tonisch-klonische, klonische, tonische, atonische Anfälle. Dann Absencen in verschiedenen Unterformen, myoklonische Anfälle in verschiedenen Unterformen und fokale Anfälle. Das ist zunächst einmal unübersichtlich, eine gewisse Ordnung und Vergleichbarkeit soll diese Tabelle ermöglichen. Da die Klassifikation nun nichts mehr über die Klinik sagt, sollen Anfälle nun in erster Linie *semiologisch* beschrieben werden. Was das bedeutet, findet sich weiter unten.

EINTEILUNG EPILEPTISCHER ANFÄLLE NACH IHRER ÄTIOLOGIE:

In der alten Klassifikation war die Einteilung der Ätiologie epileptischer Anfälle in folgende Kategorien üblich:

- idiopathische Anfälle
- symptomatische Anfälle
- kryptogene Anfälle

Mit kryptogenen Anfällen war gemeint, dass man eine symptomatische Epilepsie vermutet, diese aber nicht nachweisen kann.

In der neuen Nomenklatur ersetzt nun

- genetisch den Begriff idiopathisch (da die idiopathischen Epilepsien schlussendlich immer genetisch determiniert sind)
- strukturell / metabolisch den Begriff symptomatisch
- unbekannte Ursache den Begriff kryptogen

Ob das nun tatsächlich irgendeinen Unterschied macht, ob man einen kryptogenen Anfall nun Anfall unbekannter Ursache nennt oder einen symptomatischen Anfall jetzt metabolisch getriggerten Anfall sei dahingestellt.

Epileptologische Nomenklatur

Unter Epileptologen gibt es eine ganz eigene Nomenklatur mit Begriffen, die sonst im klinischen Alltag außerhalb einer Epileptologie kaum eine Rolle spielen, die aber hier erläutert werden, da zumindest ich immer wieder über diese Begriffe stolpere und mit Ihnen nichts anzufangen weiß:

SEMIOLOGIE:

Mit dem Begriff Semiologie beschreibt man schlussendlich die Klinik, den Ablauf des epileptischen Anfalls, da man hieraus (Semiologie heißt ungefähr so was wie „*erkennen durch Zeichen*“) auf den Ursprung des epileptischen Anfalls schließen kann. Um das tun zu können, muss man den Anfall entweder beobachtet haben oder eine gute Eigen- oder Fremdanamnese bekommen.

PROPAGATION

Der Begriff Propagation wiederum steht für das Sich-ausbreiten der epileptischen elektrischen Erregung im Gehirn. Schlussendlich gibt es nämlich offenbar typische *Propagations-Wege* und wenn man diese kennt, kann man auf den Ort des Abfallursprungs schließen. Beides, Propagation und Semiologie ist natürlich immer dann besonders wichtig, wenn eben keine klare symptomatische Anfallsursache besteht oder die Klinik und das Auftreten nicht typisch für eine idiopathische Epilepsie sind. Und da derart *kryptogene* Anfälle dann wieder in erster Linie in Epilepsie-Zentren behandelt werden und dort

nach kortikalen Dysplasien, Sklerosen und kortikalen Migrationsstörungen gesucht werden muss, erklärt sich auch, warum diese Begriffe zu wenig geläufig sind, in einer Wald-und-Wiesen-Neurologie.

DYSKOGNITIVE UND DIALEPTISCHE ANFÄLLE:

Hiermit meint man Anfälle, bei denen primär schon eine Bewusstseinsstörung vorliegt. Damit entsprechen diese Anfälle zumindest in Teilen komplex-fokalen Anfällen aus der alten Nomenklatur (s.u.). Aber auch Absencen und primär generalisierte epileptische Anfälle sind schlussendlich dyskognitive Anfälle.

VERSIVANFALL:

Der Begriff Versivanfall beschreibt eine unnatürliche, tonische Kopf- und oft begleitende Blickwendung. Der Ursprung des Anfalls liegt dabei kontralateral zum Ort der Blickwendung.

AUTOMOTORISCHE ANFÄLLE:

Damit meint man motorische Automatismen im Rahmen eines Anfalls (Schmatzen, repetitive Handbewegungen usw.). In der alten Nomenklatur waren diese Anfälle ebenfalls unter komplex-fokalen Anfällen zusammengefasst.

GELASTISCHE ANFÄLLE:

Automotorische Anfälle die aus einem itkal bedingten Lachen bestehen. Warum es dafür einen eigenen unverständlichen Begriff braucht, ist mir nicht klar.

Diagnostik epileptischer Anfälle

Vorbemerkung:

Bei Patienten mit bekannter Epilepsie muss nach einem stattgehabten epileptischen Anfall natürlich keine ausführliche Diagnostik vorgenommen werden. Wichtig ist das Thema Diagnostik beim erstmaligen epileptischen Anfall, hinter dem sich ein Gelegenheitsanfall, eine idiopathische aber auch eine symptomatische Epilepsie verbergen kann.

ANAMNESE:

Ohne eine entsprechende Fremdanamnese kann nur selten das Vorliegen eines epileptischen Anfalls bestätigt werden. Sie ist dementsprechend wichtig.

KLINISCHE UNTERSUCHUNG:

Geachtet werden muss v.a. auf Zeichen eines Grand-mal-Anfalls wie ein Zungenbiss oder Einnässen (es gibt natürlich auch Grand-mal-Anfälle ohne diese Zeichen) und auf fokal-neurologische Defizite, die auf eine symptomatische Epilepsie hinweisen.

LABOR:

Die Frage ob überhaupt ein generalisierter epileptischer Anfall vorlag kann zumindest be- oder entkräftet werden durch die Bestimmung der CK (Gefahr der Rhabdomyolyse) und mit der Bestimmung des Prolaktinspiegels, welcher in den ersten 20 Minuten postiktal oft deutlich erhöht ist. Durch die generalisierte Aktivierung des Gehirns kommt es nämlich zu einer Ausschüttung von hypophysären Hormonen, von denen sich besonders Prolaktin gut nachweisen lässt. Die CK erreicht ihr Maximum typischerweise 24 bis 48 h postiktal.

Empfohlen wird in den Leitlinien derzeit vor allem die CK-Bestimmung, die Prolaktinbestimmung (teuer, langsam, artefaktanfällig) eher bei der Differenzierung epileptische DD psychogene Anfälle.

EEG:

Ein Hauptdiagnostikum beim Thema Epilepsie ist natürlich das EEG. Mit ihm kann eine Unterscheidung zwischen generalisierter und fokaler Epilepsie erfolgen, v.a. wenn sich unter Provokationsbedingungen (Photostimmulation, Schlafentzug) epilepsietypische Potentiale oder ganze epileptische Anfälle erzeugen lassen.

MRT:

Bei jedem erstmaligen epileptischen Anfall muss ein MRT des Schädels durchgeführt werden, um eine symptomatische und damit gegebenenfalls kausal behandelbare Ursache auszuschließen.

LIQUOR:

Eine Lumbalpunktion muss bei V.a. ein entzündliches Geschehen als Epilepsieursache erfolgen, bei unauffälligem MRT-Befund ist sie hingegen nicht zwingend indiziert.

Therapie epileptischer Anfälle

AKUTTHERAPIE:

Die Akuttherapie des unkomplizierten akuten epileptischen Anfalls ist einfach: Die meisten epileptischen Anfälle sind selbstlimitierend. Der Patient sollte daher nur vor Verletzungen geschützt werden. Die Verwendung eines Zungenkeils, das Festhalten des Kopfes und anderer Quatsch sind obsolet.

Persistiert der Anfall länger als fünf Minuten sollte bei den meisten Patienten eine Benzodiazepingabe erfolgen, um den Anfall zu durchbrechen und um einen Status epilepticus oder eine Anfallsserie zu vermeiden.

Nach den aktuellen Leitlinien wird zudem die Dauer eines epileptischen Anfalls, ab der man von einem Status spricht von zehn auf fünf Minuten reduziert. So ist dann die Gabe von Benzodiazepinen nach fünf Minuten Anfallsdauer schon die Statusbehandlung.

MEDIKAMENTÖSE ANFALLSPROPHYLAXE:

Die meisten Patienten mit einer Epilepsie wird man antikonvulsiv medikamentös behandeln. Da dies sonst ein riesiger und unübersichtlicher Unter-Unterabschnitt werden würde, ist dieses Thema im nächsten Abschnitt ausführlich dargestellt.

EPILEPSIECHIRURGIE:

Prinzipiell besteht neben der gängigen medikamentösen Anfallsprophylaxe auch die Möglichkeit eines chirurgischen Eingriffs zur Therapie von Epilepsien. Dies beinhaltet natürlich symptomatische Epilepsien zum Beispiel bei Tumoren, aber auch bei idiopathischen Epilepsien gibt es bestimmte Konstellationen durch die die Indikation zur Operation gestellt werden sollte: Die Vorstellung beim Neurochirurgen sollte erfolgen wenn,

- > 5 Jahre pharmakoresistente epileptische Anfälle auftreten.
- Mit einer 2- bis 3-fach-Kombinationkeine Anfallsfreiheit erzielt werden kann,
- oder wenn eine Hippocampussklerose in der MRT diagnostiziert wird.

BERATUNG VON PATIENTEN MIT EPILEPSIE:

Allgemeinmaßnahmen:

Alle Patienten mit einem epileptischen Anfall sollten über die Vermeidung von Provokationsfaktoren – durch die sich das Auftreten von epileptischen Anfällen deutlich erhöht – wie unregelmäßiger und zu kurzer Nachtschlaf, Alkohol usw. aufgeklärt werden.

Fahrtauglichkeit:

Ein wichtiges Thema für die meisten Patienten mit einem epileptischen Anfall ist das Thema Fahrtauglichkeit. Generell gilt dabei, dass der Arzt der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt und so zwar den Patienten über die Fahruntauglichkeit aufklären kann, im Normalfall jedoch keine entsprechende Meldung an Polizei/ Staatsanwaltschaft geben darf. Als Richtlinien für die Fahrtauglichkeit gelten dabei folgende Anhaltswerte:

- Gelegenheitsanfall: Fahruntauglichkeit für sechs Monate, wenn Provokationsfaktoren gemieden werden (können), sonst länger.
- Einmaliger generalisierter Anfall: Fahruntauglichkeit für ein Jahr bei Gelegenheitsfahrern und für zwei Jahre bei Berufskraftfahrern.
- > 2 epileptische Anfälle: Fahrtauglichkeit nach zwei Jahren Anfallsfreiheit bei Gelegenheitsfahrern und fünf Jahren ohne medikamentöse Anfallsprophylaxe bei Berufskraftfahrern.

Generell ist die Fahrtauglichkeitsfrage immer eine Einzelfallentscheidung. Auf jeden Fall ist eine ambulante regelmäßige neurologische Mitbetreuung mit EEG-Kontrollen indiziert.

Epilepsie und Schwangerschaft:

Prinzipiell spricht natürlich überhaupt nichts dagegen, dass Patientinnen mit Epilepsie schwanger werden und Kinder bekommen. Das Risiko für Fehlbildungen erhöht sich jedoch im Vergleich zu Schwangeren ohne Epilepsie und zwar auf das

- 2 bis 3 fache, wenn eine Epilepsie vorliegt, die Mutter während der Schwangerschaft anfallsfrei ist.
- 2 bis 4 fache, wenn während der Schwangerschaft epileptische Anfälle auftreten.
- 1 bis 2 fache bei einer antiepileptischen Therapie mit Levetiracetam (Keppra).
- 2 bis 3 fache bei einer antiepileptischen Therapie mit Lamotrigin (Lamictal).
- ca. 4 fache bei einer antiepileptischen Therapie mit Topiramat (Topamax).
- 8 bis 9 fache bei einer antiepileptischen Therapie mit Valproat (Ergenyl).
- ca. 10 fache bei einer antiepileptischen Kombinationstherapie.

Daher sollte möglichst eine Monotherapie gewählt und Substanzen wie Valproat und übrigens auch Ethosuximid gemieden werden. Schwangere mit Epilepsie haben einen erhöhten Folsäurebedarf, der durch entsprechende Substitution gedeckt werden sollte. Stillen gilt als unbedenklich, wird die Mutter mit Benzodiazepinen oder Phenobarbital behandelt, wird in Einzelfällen eine vermehrte Müdigkeit des Säuglings beobachtet.

Medikamentöse Anfallsprophylaxe

INDIKATIONEN:

Indiziert ist eine medikamentöse Anfallsprophylaxe wenn mindestens zwei nicht provozierte Anfälle aufgetreten sind, da dann das Wiederholungsrisiko für weitere Anfälle 30 bis 80% beträgt. Ebenfalls sollte eine Anfallsprophylaxe erfolgen, wenn zum Beispiel die Berufsausübung durch epileptische Anfälle gefährdet ist (zum Beispiel Fahrtauglichkeit).

Nicht indiziert ist eine Antiepileptikagabe hingegen bei ausschließlich provozierten Gelegenheitsanfällen mit vermeidbarer Ursache (Schlafmangel, Alkoholentzug).

WIRKMECHANISMEN UND NEBENWIRKUNGEN:

Alle Antiepileptika erhöhen die Krampfschwelle des Gehirns. Dazu blockieren sie erregende Ionenkanäle, bzw. verstärken die Wirkung hemmender Ionenkanäle. Gängige Angriffspunkte sind daher die Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Kalziumkanäle, von Glutamat-Rezeptoren und die Verstärkung der Wirkung hemmender Neurotransmitter wie zum Beispiel GABA. Das Gehirn wird – pauschal gesagt – auf ein niedrigeres Aktivitätslevel gebracht. Hierdurch erklären sich auch die Standardnebenwirkungen der Antiepileptika: Fast alle Substanzen machen mehr oder weniger müde, führen zu Konzentrationsschwierigkeiten, Schwindel und Übelkeit. Zusätzlich kommt es häufig zu einer Gewichtszunahme.

WANN GIBT MAN WELCHES ANTIEPILEPTIKUM?

Eine schwierige Frage, die sich eigentlich nicht pauschal beantworten lässt. Wenn man die Frage dennoch beantworten will, würde die richtige Antwort lauten: Das Antiepliteptikum, bei dem der Patient mit einer Monotherapie anfallsfrei ist und welches im jeweiligen Fall das günstigste Nebenwirkungsprofil hat.

Diese Antwort bringt einen natürlich im Zweifelsfall, wenn von einem ein konkreter Medikamentenvorschlag erwartet wird, nicht weiter. Folgt man den aktuellen Leitlinien so ist das Mittel der ersten Wahl bei

- fokalen und sekundär generalisierten epileptischen Anfällen Lamotrigin (Lamictal) oder Levetiracetam (Keppra).

- primär generalisierten epileptischen Anfällen immer noch Valproat (Ergenyl).

Weitere Anhaltspunkte, wann welches Antiepileptikum sinnvoll ist, geben auch die folgenden Tabellen. Die in den Tabellen erwähnten Antiepileptika werden im Folgenden noch einmal gründlich vorgestellt.

Prinzipiell kann man die Antiepileptika in Universalsubstanzen, Mittel gegen primär generalisierte Anfälle und Mittel gegen fokale und sekundär generalisierte Anfälle einteilen. Hinzu kommt, dass es zwei absolute Oldtimer (Phenytoin und Phenobarbital) und zwei Klassiker (Valproat und Carbamazepin) gibt, von denen man schon einmal gehört haben sollte.

GENERIKUM ODER ORIGINALPRÄPARAT?

Über diese Frage wird bei Antiepileptika ausgiebig und gerne diskutiert. Aufgrund des Zulassungsmodus für Generika und der damit verbundenen möglichen Schwankungsbreite der Wirkstoffkonzentrationen wird folgendes empfohlen: Bei Neueinstellungen sollte – wenn verfügbar – ein Generikum verschrieben werden, Patienten die mit einem bestimmten Präparat

Tabelle 11.2 Universell einsetzbare Antikonvulsiva

Wirkstoff	Handelsname	Vorteile	Nebenwirkungen	Zieldosis (mg)	Startdosis (mg)
Valproat	Ergenyl	viel Erfahrung, schnell eindosierbar	Hepatotoxisch, Haarausfall, Gewicht ↑↑	1200 - 5000	2 x 500
Lamotrigin	Lamictal	gut verträglich, kaum Nebenwirkungen	Exanthem, Interaktion mit Valproat	150 - 300	1 x 12,5
Topiramat	Topamax	gut verträglich, Gewichtsabnahme	Gewicht ↓↓, Reaktionszeit ↑↑	100- 400	2 x 25
Levetiracetam	Keppra	Keine Interaktionen	Reizbarkeit / Aggressivität	750 - 3000	2 x 500

anfallsfrei eingestellt sind, sollten dieses Präparat aber unbedingt weiter bekommen, da ein Rezidivanfall zum Beispiel mit Verlust der Fahrtauglichkeit den Patienten auch mal ruckzuck den Arbeitsplatz kosten kann.

UNIVERSELL EINSETZBARE ANTIEPILEPTIKA:

Valproat (Ergenyl):

Valproat ist einer der beiden Klassiker der antiepileptischen medikamentösen Therapie und geht so gut wie immer: Es ist Mittel der ersten Wahl bei primär generalisierten Anfällen, bei Absencen, fokalen Anfällen usw.

Eine Anfallsfreiheit wird mit einer Valproat-Monotherapie in circa 60% der Fälle erreicht. Valproat wirkt zum einen über eine Verstärkung der GABA-Wirkung und zum anderen über eine Hemmung von Kalziumkanälen. Nebenwirkungen sind neben den Standardnebenwirkungen Schwindel, Erbrechen und Müdigkeit, Tremor, ein reversibles dementielles Syndrom und eine nicht zu unterschätzende Hepatotoxität bis hin zum Leberausfall-Koma. Zudem kommt es zu Haarausfall, Gewichtszunahme, polyzystischem Ovarial-Syndrom, Pankreatitis und selten zu Gerinnungsstörungen.

Aus diesen Gründen muss man während einer Valproat-Therapie Transaminasen, Lipase, Lebersynthese- und die Gerinnungsparameter kontrollieren. Valproat ist teratogen und sollte daher zumindest während der Schwangerschaft vermieden werden. Zudem gibt es statistisch signifikante Daten, die zeigen, dass Kinder von Müttern die während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben eine deutliche IQ-Minderung zeigen können. Die Wirkung der Pille wird allerdings nicht beeinträchtigt.

Lamotrigin (Lamictal):

Lamotrigin ist genau wie Valproat ein universell einsetzbares Antiepileptikum, in 40 bis 60% wird eine Anfallsfreiheit erreicht. Es blockiert spannungsabhängige Natrium- und Kalziumkanäle.

Das Bemerkenswerte an Lamotrigin ist, dass es eigentlich nur eine wichtige Nebenwirkung hat: Das Auftreten eines Arzneimittelexanthems, welches durchaus auch schwere Formen – bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom (der Majus-Form des Erythema exsudativum multiforme) – annehmen kann. Vermeiden lässt sich das Exanthem nur durch ein extrem langsames Eindosieren von Lamotrigin. Tritt in den ersten acht Wochen der Behandlung kein Exanthem auf, sind auch weiterhin keine Nebenwirkungen zu

erwarten. D.h. es müssen bei der Therapie mit Lamotrigin auch keine Laborparameter o.ä. im Auge behalten werden.

Lamotrigin interagiert mit anderen Antiepileptika. Bei der Kombination mit Valproat kommt es zu einer Verdoppelung des Lamotrigin-Spiegels mit entsprechend öfter auftretendem Exanthem, bei der Kombination mit Carbamazepin zu einer Halbierung der Serumspiegels. Die Pille wird wahrscheinlich nicht wesentlich beeinflusst.

Topiramat (Topamax):

Topiramat wirkt über eine Blockade glutamatabhängiger Rezeptoren, der Inhibition von spannungsabhängigen Natriumkanälen und einer Verstärkung der GABA-Wirkung. Auch Topiramat lässt sich universell einsetzen und ist in der Wirksamkeit (60% Anfallsfreiheit) mit Valproat vergleichbar.

Topiramat führt gegen jeden Trend der Antiepileptika zu einer Gewichtsabnahme, macht allerdings auch müde und setzt die Reaktionsfähigkeit erheblich herab und ist daher bei Patienten die Autofahren oder beruflich Maschinen o.ä. bedienen müssen mit Vorsicht einzusetzen. Zudem kann es in höherer Dosierung zu kognitiven Defiziten führen. Selten kann es zu Glaukomanfällen und Psychosen unter einer Topiramattherapie kommen.

Levetiracetam (Keppra):

Als letztes Universal-Antiepileptikum sei hier Levetiracetam vorgestellt. Der Wirkungsmechanismus ist unbekannt. Levetiracetam lässt sich prima mit anderen Antiepileptika kombinieren, weil es überhaupt keine Arzneimittelinteraktionen gibt. Es ist gut wirksam und führt auch bei Therapieversagen anderer Antiepileptika in 30 bis 45% zu einer Halbierung der Anfallshäufigkeit und in 5 bis 10% zur Anfallsfreiheit. Levetiracetam lässt sich extrem gut aufdosieren. Nebenwirkungen sind neben der obligatorischen Müdigkeit v.a. eine vermehrte Reizbarkeit/ Aggressivität, die allerdings wohl relativ häufig aufzutreten scheint.

ANTIEPILEPTIKA BEI PRIMÄR GENERALISIERTEN ANFÄLLEN:

Zonisamid (Zonegran):

Zonisamid ist ein seit 2005 in Deutschland zugelassenes Antiepileptikum und wirkt so ungefähr über die Blockade/Modulation jedes auch nur vorstellbaren Ionenkanals im ZNS. Das Medikament ist offiziell nur für die Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika zugelassen, es scheint aber auch als Monotherapie sehr gut zu wirken. Die Nebenwirkungen sind denen von Levetiracetam ähnlich, erwähnenswert ist vielleicht noch das sehr seltene Auftreten von Nierensteinen.

Phenobarbital (Luminal):

Phenobarbital ist sozusagen das genaue Gegenteil von Zonisamid und hat selbst den Einsatz in Euthanasie-Programmen im dritten Reich ohne Änderung des Handelsnamen überstanden. Luminal ist dabei der Handelsname des i.v.-Medikamentes.

Phenobarbital verstärkt v.a. die Wirkung von GABAA-Rezeptoren. Im klinischen Alltag ist es bis auf die Behandlung des Status epilepticus relativ bedeutungslos geworden. Phenobarbital ist zudem noch in seiner Vorstufe Primidon (Myelpsinum), welches dann im Körper in Phenobarbital umgewandelt wird, als oral verfügbares Antiepileptikum erhältlich.

Phenobarbital hat eine ganze Reihe schwerer Nebenwirkungen wie Dysarthrie, Ataxie, Nystagmus, Verwirrtheit, Hirnleistungsstörungen,

Tabelle 11.3 Antiepileptika bei primär generalisierten epileptischen Anfällen

Wirkstoff	Handelsname	Vorteile	Nebenwirkungen	Zieldosis (mg)	Startdosis (mg)
Zonisamid	Zonegran	wenig Nebenwirkungen	Reizbarkeit, Nierensteine	200 - 600	1 x 50
Phenobarbital	Luminal		Dysarthrie, Nystagmus, Vitamin K-Mangel	50 - 200	1 x 50
Phenytoin	Phenhydan		Gingivahyperplasie und vieles mehr	200 - 500	volle Dosis

Tabelle 11.4 Antiepileptika bei Absencen

Wirkstoff	Handelsname	Vorteile	Nebenwirkungen	Zieldosis (mg)	Startdosis (mg)
Ethosuximid	Petnidan	gut kombinierbar	Arzneimittelexanthem, Myelonsuppression	500 - 1500	1 x 250

Bindegewebserkrankungen, Impotenz, megaloblastäre Anämien durch Folsäuremangel und Blutungsneigung durch Vitamin-K-Mangel.

Phenytoin (Phenhydan):

Der teilweise gebräuchliche, sehr übersichtliche, Begriff Diphenylhydantoin beschreibt übrigens auch Phenytoin. Phenytoin wirkt über eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle.. Die Wirksamkeit entspricht übrigens exakt der von Carbamazepin, Phenytoin hat aber ungemein mehr Nebenwirkungen. Neben der fast schon legendären Gyngivahyperplasie führt Phenytoin zu so unschönen Nebenwirkungen wie einer irreversiblen Ataxie, Akne, Hirsutismus, Osteopathie, Diabetes mellitus, Lupus erythematodes, einer massiven Leberschädigung und macht darüber hinaus auch noch abhängig. Und zudem ist Phenytoin ein starker Enzyminduktor und interagiert mit fast jedem vorstellbaren Medikament.

Indiziert ist Phenytoin nahezu noch beim Status epilepticus und in sehr verzweifelten Fällen therapierefraktärer Epilepsien.

ANTIEPILEPTIKA BEI ABSENCEN:

Ethosuximid (Petnidan):

Ethosuximid als Standardmittel bei Absencen hat durch die neuen, universell einsetzbaren Antiepileptika enorm an Bedeutung verloren. Es wirkt über die Blockade spannungsabhängiger Kalziumkanäle und lässt sich recht gut mit anderen Antiepileptika kombinieren.

Nebenwirkungen sind v.a. Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, Singultus, Arzneimittelexanthem, Induktion eines systemischen Lupus erythematodes und Knochenmarksdepression. Ethosuximid ist teratogen.

ANTIEPILEPTIKA BEI FOKALEN UND SEKUNDÄR GENERALISIERTEN ANFÄLLEN:

Carbamazepin (Tegretal):

Carbamazepin ist der andere Antiepileptika-Klassiker neben Valproat und wenn man sich nur zwei Wirkstoffe merken kann, dann diese beiden.

Tabelle 11.5 Antiepileptika bei fokalen und sekundär generalisierten epileptischen Anfällen

Wirkstoff	Handelsname	Vorteile	Nebenwirkungen	Zieldosis (mg)	Startdosis (mg)
Carbamazepin	Tegretal	lange Erfahrung, hohe Wirksamkeit	Ataxie, Neutropenie, SIADH	600 - 1800	1 x 300
Oxcarbazepin	Trileptal	wenige Nebenwirkungen	Hyponatriämie	900 - 2700	2 x 150
Gabapentin	Neurontin	keine Interaktionen	unterschiedliche Resorption, Gewicht ↑↑	2400 - 4800	2 x 200
Pregabalin	Lyrica	keine Interaktionen	renale Elimination, Gewicht ↑↑	150 - 600	2 x 75

Carbamazepin blockiert – wie die mit ihm verwandten Substanzen – hochfrequente Entladungen spannungsabhängiger Natriumkanäle.

Es ist Mittel der Wahl bei fokalen und sekundär generalisierten Anfällen. Zudem wirkt es stimmungsstabilisierend und wird als Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen eingesetzt, wenn für Lithium Kontraindikationen bestehen.

Typische Nebenwirkungen sind neben den Standardnebenwirkungen Müdigkeit, Schwindel und Übelkeit, Nystagmus, Doppelbilder, Ataxien, Allergien, Leberschädigung, Leukopenien, Herzrhythmusstörungen und die Induktion eines SIADH.

Oxcarbazepin (Trileptal):

Oxcarbazepin ist ein neueres Antiepileptikum, dass bei fokalen und sekundär generalisierten epileptischen Anfällen eingesetzt wird.

Oxcarbazepin ähnelt in seinem Wirkspektrum und der Wirksamkeit sehr der – nicht nur namentlich verwandten – Substanz Carbamazepin, ist jedoch im Vergleich relativ nebenwirkungsarm. Wichtig ist jedoch, dass es unter Oxcarbarzepin vermehrt zu behandlungsbedürftigen Hyponatriämien kommt.

Gabapentin (Neurontin):

Gabapentin wirkt über praktisch alle zur Verfügung stehenden Mechanismen. Im Mittelpunkt steht jedoch die verstärkte GABA-Freisetzung.

Gabapentin wird zunehmend seltener in der Behandlung fokaler Epilepsien eingesetzt, dafür – bis zur Markteinführung von Pregabalin – v.a. in der Therapie neuropathischer Schmerzen.

Gabapentin wird sehr unterschiedlich stark resorbiert und ausschließlich renal eliminiert, vor allem die teilweise schlechte Resorption macht das Erreichen, bzw. das Halten antiepileptisch-therapeutischer Wirkspiegel schwierig. Dafür hat Gabapentin keine Arzneimittelinteraktionen, zu den üblichen Nebenwirkungen kommen vor allem Magenbeschwerden und Gewichtszunahme.

Pregabalin (Lyrica):

Pregabalin wird sehr erfolgreich als Gabapentin-Nachfolger vermarktet, wirkt v.a. über die Blockade spannungsabhängiger Kalziumkanäle und wird – anders als Gabapentin – sehr gut und linear resorbiert und – genau wie Gabapentin – ausschließlich renal eliminiert.

Interaktionen sind nicht bekannt, einzig relevante zusätzliche Nebenwirkung ist eine Gewichtszunahme. Auch Pregabalin wird v.a. in der Schmerztherapie eingesetzt.

KOMBINATIONSTHERAPIE:

Aufgrund möglicher und häufiger Interaktionen zwischen den verschiedenen Wirkstoffen sollte eine Kombinationstherapie erst bei Versagen mehrerer Monotherapien erwogen werden.

WIRKSAMKEIT:

Mit einer medikamentösen Anfallsprophylaxe werden > 80% aller Patienten mit einer idiopathischen Epilepsie anfallsfrei. Nicht selten müssen jedoch mehrere Präparate probiert werden, bis ein geeignetes gefunden ist. Bei fokalen Epilepsien gelingt eine medikamentös erzielte Anfallsfreiheit in circa 65%, in der Hälfte der Fälle ist jedoch eine Kombinationstherapie erforderlich.

Formen epileptischer Anfälle

Generalisierte epileptische Anfälle

GENERALISIERTE TONISCH KLONISCHE EPILEPTISCHE ANFÄLLE (GRAND MAL):

Definition:

Generalisierte tonisch-klonische epileptische Anfälle sind charakterisiert durch einen abrupten Bewusstseinsverlust, gefolgt von einer Phase tonischer Streckbewegungen und anschließenden generalisierten Kloni des ganzen Körpers. Sie sind die häufigste Form von epileptischen Anfällen.

Klinik:

Viele Patienten berichten von unspezifischen präiktalen Symptomen wie Reizbarkeit, Angstgefühlen, Konzentrationsstörungen Minuten bis Stunden vor dem Anfall. Auch unspezifische Auren wie ein retrosternales Wärmegefühl treten auf.

Der Anfall selber beginnt mit einem plötzlichen Tonusverlust (unter Umständen auch mit einem Aufschrei des Patienten durch das Pressen von Luft durch die geschlossene Stimmritze als Zeichen des Beginns der tonischen Phase), der dann sofort in die tonische Phase mit Überstreckung des Körpers und einer Zyanose in Folge eines Atemstillstandes einhergeht. Die tonische Phase dauert meist unter einer Minute und geht dann in die klonische Phase über. Im Rahmen der generalisierten klonischen Muskelzuckungen kommt es zum häufigen Zungenbiss am seitlichen Zungenrand und zum Urin- und/oder Stuhlabgang. Die klonischen Zuckungen dauern in der Regel zwischen zwei und fünf Minuten. Der Anfall endet mit einer Phase der Bewusstlosigkeit, die dann allmählich in die postiktale Verwirrtheit übergeht, die mehr als zehn Minuten andauern kann. Für die Zeit des Anfalls und der postiktalen Verwirrtheit besteht eine Amnesie.

Ätiologie:

Die Ätiologie von idiopathischen Epilepsien ist weitgehend unklar. Liegt ein Herdbefund vor, der dann sekundär generalisiert, lässt sich dieses auch im EEG nachvollziehen. Es gibt jedoch auch Lehrmeinungen, nach denen es keine primär generalisierten Anfälle gibt, sondern diese immer fokal beginnen und sich dann nur einfach sehr schnell auf das gesamte Gehirn ausbreiten.

Schwangerschaft:

Treten erstmals epileptische Anfälle in der Schwangerschaft, vor allem zwischen der 26. und 36. Woche p.m. auf, ist das hochverdächtig auf das Vorliegen einer Eklampsie und damit ein geburtshilflicher Notfall.

ABSENCEN (PETIT MAL):

Definition und Epidemiologie:

Absencen gehören zu den generalisierten Anfallstypen. Sie führen zu einer abrupt beginnenden Bewusstseinsstörung mit ebenso abruptem Ende.

Absencen treten vor allem bei Kindern zwischen dem 2. und dem 14. Lebensjahr auf. Nach der Pubertät werden 1/4 der Betroffenen anfallsfrei. Mehr als 50% der Jugendlichen mit Absencen haben zudem noch generalisierte, tonisch-klonische Anfälle. Mädchen sind häufiger als Jungen betroffen.

Klinik:

Die meisten Absencen dauern weniger als 30 Sekunden und gehen mit diskreten motorischen Entäußerungen wie Lidflattern oder facialen Myoklonien einher.

Die seltenen länger dauernden Absencen (< 10% aller Absencen) können mit Automatismen einhergehen. Gelegentlich werden Absencen als Zerstreutheit fehldiagnostiziert.

Absencen können sich durch Hyperventilaton provozieren lassen. Im Gegensatz zum Grand Mal sind Tonusverlust und damit einhergehende Stürze sehr selten.

Abbildung 11.1 Absencen-EEG



Diagnostik:

Das EEG zeigt spezifische Veränderungen. Diese werden als 3 bis 4/s Spikes and Waves bezeichnet. Sie treten bei normaler Grundaktivität plötzlich generalisiert über allen Ableitungen auf. Unter Hyperventilation lassen sich bei über 90% der Patienten mit Absencen diese Phänomene im EEG reproduzieren. Dauern die EEG-

Veränderungen weniger als drei Sekunden, manifestiert sich die Absence nicht klinisch.

Myoklonische Anfälle

Myoklonische Anfälle sind kurze, rasche Muskelzuckungen, die uni- oder bilateral auftreten können. Das Anfallsspektrum reicht von feinen Muskelzuckungen bis hin zu massiven bilateralen Spasmen. Auch sie kommen vor allem altersgebunden zum Beispiel als Impulsiv-Petit Mal vor. Myoklonische Anfälle lasen sich in aller Regel mit Valproat (Ergenyl) therapieren.

Fokale epileptische Anfälle

EINTEILUNG:

Fokale epileptische Anfälle werden in einfach-fokale, komplex-fokale und spezielle fokale Anfallsformen unterteilt. Die speziellen fokalen Anfallsformen wiederum werden v.a. nach ihrer Lokalisation benannt.

EINFACHE FOKALE EPILEPTISCHE ANFÄLLE:

Definition:

Einfache fokale Anfälle sind das Korrelat einer umschriebenen epileptogenen Entladung des Gehirns.

Klinik:

Praktisch jedes neurologische Phänomen oder Symptom kann infolge eines fokalen (manchmal auch partiell genannten) epileptischen Anfalls vorkommen.

Bei sensorischen Ausfallserscheinungen ist der Anfall nur subjektiv wahrnehmbar. Fokale Anfälle gibt es als rein motorische Anfälle (Jackson-Anfall), ein- oder beidseitigen Gefühlsstörungen, Halluzinationen und Wahnwahrnehmungen. Die Dauer einfach-fokaler Anfälle beträgt zwischen wenigen Sekunden und mehreren Tagen.

Jackson-Epilepsie:

Motorische Jackson-Anfälle beginnen mit motorischen Störungen, die sich langsam, entlang der Homunculus über den motorischen Kortex ausbreiten (march of convulsion). Jackson-Anfälle münden oft in einem Grand Mal. Genau wie motorische gibt es auch sensible Jackson-Anfälle.

KOMPLEX-FOKALE EPILEPTISCHE ANFÄLLE:

Nomenklatur:

Historisch bedingt existieren für komplex-fokale epileptische Anfälle mehrere Namen. Zum Einen werden sie auch komplex-partielle Anfälle genannt, zum Anderen auch psychomotorische Anfälle, was die Klinik eigentlich am Besten beschreibt:

Klinik:

Komplex fokale Anfälle gehen immer mit einer Bewusstseinstrübung und einer Amnesie einher. Diese entsteht durch eine Anfallsaktivität im limbischen System.

Daneben kommt es bei komplex fokalen epileptischen Anfällen meist zu Automatismen, wie der stereotypen Wiederholung einer bestimmten Geste, Kaubewegungen, Schmatzen oder abnormen Atmen. Komplex fokale Anfälle dauern in der Regel ein bis drei Minuten.

POSTTRAUMATISCHE EPILEPSIE:

Posttraumatische Epilepsien beginnen meist fokal am Ort der Hirnschädigung, generalisieren dann aber in fast 90% der Fälle.

Spezielle epileptische Anfallsformen

TEMPORALLAPPEN-EPILEPSIE:

Temporallappenepilepsien treten gehäuft bei Patienten mit komplizierten Fieberkrämpfen im ersten Lebensjahr oder einer familiären Häufung von epileptischen Anfällen auf.

Bei der Temporallappenepilepsie tritt fast immer vor dem Anfall eine epileptische Aura mit epigastrischen Missempfindungen, aber auch Angstattacken auf. Auch berichten Patienten mit Temporallappenepilepsie von überdurchschnittlich häufigen Déja-vue-Erlebnissen.

Während des Anfalls kommt es zu einem Verharren mit starrem Blick und v.a. oralen ipsilateralen Automatismen. Wenn der laterale Temporallappen mitbetroffen ist, kommt es zu meist auditiven Halluzinationen. Bei rechtsseitigen Anfällen können die Patienten unter Umständen auf Ansprache usw. reagieren, bei linksseitigen – bzw. auf der sprachdominanten Hemisphäre lokalisierten Anfällen – ist eine postiktale Aphasie typisch.

FRONTALLAPPEN-EPILEPSIE:

Bei der Frontallappen-Epilepsie kommt es zu überwiegend nächtlichen, kurz andauern- den Anfällen mit hoher Anfallsfrequenz aber rascher postiktaler Reorientierung.

Ein Bewusstseinsverlust fehlt häufig. Je nach Lokalisation kommt es zu Lautäußerungen, oralen Automatismen und bei Einbeziehung des Gyrus cinguli auch zu komplexen hypermotorischen Automatismen. Frontallappen-Anfälle werden häufig als psychogene Anfälle fehldiagnostiziert.

Tabelle 11.6 Einfache und komplizierte Fieberkrämpfe

	einfacher Fieberkrampf	komplizierter Fieberkrampf
Alter	1-5 Jahre	< 1 oder > 5 Jahre
Dauer	< 15 min	≥ 15 min
Anzahl	einmal in 24 h	mehrmals in 24 h

PARIETALLAPPEN-EPILEPSIE:

Bei der Parietallappen-Epilepsie sind wandernde Parästhesien (analog zum march of convulsion) typisch. Seltener kommt es zu visuellen Halluzinationen oder zu Schmerzen der kontralateralen Extremitäten.

Ob und wie eine Parietallappenepilepsie von einem sensiblen Jackson-Anfall zu unterscheiden ist, ist mir ehrlich gesagt nicht klar (und es ist auch rein akademisch).

OCCIPITALLAPPEN-EPILEPSIE:

Typisch sind visuelle Fehlwahrnehmungen mit bunten sich bewegenden Punkten, Kugeln usw. Postiktal kommt es häufig zu Kopfschmerzen und Übelkeit.

Epilepsien im Kindesalter

Fieberkrämpfe

KLINIK:

Als Fieberkrampf bezeichnet man generalisierte Anfälle die bis zum sechsten Lebensjahr im Rahmen fieberhafter Erkrankungen – meistens während des schnellen Fieberanstiegs bei Krankheitsbeginn – auftreten.

KLASSIFIKATION UND PROGNOSE:

Tabelle 11.7 Epilepsien im Kindesalter

Alter	Anfallstyp	EEG-Veränderungen
Säuglinge	West-Syndrom	Hypsarrhythmie
Kleinkinder	Myoklonus-Epilepsie	spike-slow-wave-Komplexe
Schulkinder	Häufige Absencen	general. spike-wave Komplexe
Pubertät	Absencen	general. Polyspike-wave-Gruppen

Fieberkrämpfe werden in einfache und komplizierte Anfälle eingeteilt (siehe Tabelle). Grundsätzlich handelt es sich bei einem Fieberkrampf um einen generalisierten epileptischen Anfall, der auch ohne Fieber wieder auftreten kann.

Bei den einfachen Fieberkrämpfen ist die Prognose meist gut und nach dem sechsten bis siebten Lebensjahr treten keine Anfälle mehr auf.

Kinder mit komplizierten Fieberkrämpfen haben ein erhöhtes Risiko eine generalisierte Epilepsie zu entwickeln. Meistens findet sich bei diesen Kindern eine familiäre Disposition oder eine frühkindliche Hirnschädigung.

THERAPIE:

Akut wird meist Diazepam 10 mg rektal appliziert. Ab dem dritten Fieberkrampf ist in der Regel eine Langzeitbehandlung mit Valproat (Ergenyl) indiziert.

West-Syndrom

DEFINITION:

Als West-Syndrom oder BNS-Krämpfe (Blitz-Nick-Salaam) wird eine spezielle Epilepsieform die im ersten Lebensjahr auftritt bezeichnet.

Abbildung 11.2 EEG bei West-Syndrom mit Hypsarrhythmie



Im EEG ist die sogenannte Hypsarrhythmie typisch.

KLINIK:

Die Anfälle selbst dauern nur kurz und sind durch Myoklonien oder tonische Verkrampfungen mit ruckartigen nach vorne gerichteten Bewegungen charakterisiert, treten aber bis zu 100 Mal in einer Stunde auf.

PROGNOSE:

Die Prognose dieser Anfälle ist ausgesprochen schlecht. Die Mortalität liegt bei 25%, von den überlebenden tragen mehr als die Hälfte schwere psychomotorische Retadierungen davon.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

Literatur:

Berg A, Berkovic S, Brodie M, et al. Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005–2009. Akt Neurol 2010;37(03):120–30.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Gellner AK, Fritsch B. Semiologie und Propagation epileptischer Anfälle. Nervenarzt 2013;84(6): 747–61.

Nicht-epileptische Anfälle

Transiente globale Amnesie (TGA)

ALLGEMEINES UND EPIDEMIOLOGIE:

Die transiente globale Amnesie (TGA) kann man wohl als Phänomen bezeichnen: Sie ist eine klinisch sehr eindrückliche und dennoch harmlose Erkrankung, innerhalb von 24 Stunden ist die gesamte Symptomatik komplett rückläufig, die Betroffenen behalten für das Ereignis eine retrograde Amnesie. Diese wilde Kombination (und es wird auch bei der Pathogenese gleich wild) ist wohl ziemlich einmalig in der Neurologie.

Man weiß, dass 3 bis 8 /100.000 Einwohner und Jahr von einer TGA betroffen sind, Männer und Frauen gleichermaßen häufig, ein weiteres Phänomen ist die statistische sehr eindrückliche Häufung der TGA am Vormittag. Nachmittags und Abends treten die Symptome nahezu nie auf, ebenso sind fast nie Menschen unter 40 Jahren betroffen. 6 bis 10% der Betroffenen erleiden im Verlauf ein Rezidiv.

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Klinisch kommt es zu einem - wie erwähnt und wie auch im Namen enthalten - passageren Verlust des Kurzzeitgedächtnisses mit häufig einhergehender zeitlicher und situativer Desorientierung bei normaler Orientierung zur Person. Die Merkfähigkeitsspanne beträgt meist nicht mehr als 30 Sekunden (Definitionsgemäß maximal 180 Sekunden), es kommt dementsprechend zum Stellen repetetiver Fragen durch die Betroffenen, die oft sehr verunsichert sind, sich aber leider nicht merken können, dass sie keine schlimmer Erkrankung haben. Alte Gedächtnisinhalte, die vor dem Beginn der TGA erworben wurden, sind ungestört. Wie erwähnt bilden sich die Beschwerden innerhalb von 24 Stunden bis auf eine retrograde Amnesie für das Ereignis komplett zurück.

Bei typischem Befund ist die TGA eine klinische Diagnose. Eine CCT wird häufig angefertigt, dient aber nur dem Ausschluss gegebenenfalls zu erwägender großer rechtshirniger Prozesse und Ursachen für symptomatische komplex-fokale epileptische Anfälle. In der MRT (die in der Regel nicht wirklich notwendig ist) zeigen sich häufig punktförmige Diffusionsstörungen meist beidseitig im hinteren Teil des Hippocampus.

PATHOGENESE:

Die Pathogenese der TGA ist weiterhin - trotz der beschriebenen MRT-Auffälligkeiten - unklar. Direkt vor Beginn einer TGA finden sich häufig bestimmte Lebensereignisse, bzw. Situationen wie ausgeprägte körperliche Belastungen, stark emotional besetzte oder psychisch belastende Ereignisse, Geschlechtsverkehr oder (auch eher kurios) ein Sprung ins kalte Wasser.

Die beschriebenen Diffusionsstörungen sind a.e. mit Migräne-Aura-Residuen oder kleinen Embolien oder Diffusionsstörungen nach venöser Kongestion vereinbar. Mittlerweile geht man davon aus, dass die Pathogenese der TGA ein multifaktorielles Geschehen ist und man drei Untergruppen mit unterschiedlichen *Haupt-Auslösern* identifizieren kann:

- bei Frauen treten TGA a.e. in Kombination mit einem vorausgehenden emotionalen Ereignis und einer ängstlichen Persönlichkeitsstruktur auf,
- bei Männern findet sich vor einer GA häufig starke körperliche Aktivität in Kombination mit einem Valsalva-artigen Manöver (Emboliequelle, bzw. venöse Kongestion),
- bei jüngere Betroffenen kann regelmäßig eine Migräne-Anamnese erfragt werden.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Eine Therapie ist bis auf gegebenenfalls eine symptomatische Therapie nicht erforderlich. Auch wenn die Klinik sich innerhalb von maximal 24 Stunden komplett zurückbildet, lassen sich bei fast allen Betroffen noch Wochen nach einer TGA subklinische neuropsychologische Defizite finden. Nach einem ausreichend langen Beobachtungszeitraum lassen sich aber auch diese Defizite nicht mehr nachweisen.

Synkopen

DEFINITION:

Synkopen sind sehr kurz andauernde, anfallsartige, Störungen mit Verlust des Haltetonus der Muskulatur, die durch eine kurzzeitige zerebrale Minderperfusion verursacht werden.

KLINIK:

Typisch sind Vorboten, wie das Schwarzwerden vor den Augen, Übelkeit, Schweißausbruch, Schwindel und das Gefühl der Leere im Kopf. Die Synkope selber besteht aus einem kurzen Bewusstseinsverlust mit Tonusverlust und gegebenenfalls Sturz.

Das Bewusstsein und die Orientierung werden postsynkopal innerhalb von maximal 30 Sekunden wiedererlangt. Gelegentlich treten kurzzeitige bilaterale Myoklonien auf, dann spricht man von einer konvulsiven Synkope

Klassifikation von Synkopen

Vorbemerkung:

Es hat sich eine Einteilung nach gesicherter oder vermuteter Ätiologie der Synkope durchgesetzt.

ORTHOSTATISCHE SYNKOPE:

Durch einen Volumenmangel und/oder eine fehlerhafte orthostatische Regulation kommt es insbesondere bei bei Patienten mit antihypertensiver Medikation und bei Parkinson-Patienten zu einer kurzzeitigen zerebralen Minderperfusion mit einer orthostatischen Synkope.

KARDIOGENE SYNKOPE:

Über 50% aller synkopalen Ereignisse beruhen auf einer kardialen Ursache, meistens einer Herzrhythmusstörung. Bei jeder Synkope unklarer Genese muss daher eine kardiale Diagnostik erfolgen.

VASOVAGALE SYNKOPE:

Verschiedenste Impulse können über eine starke Parasympathikusaktivierung zu einer Bradykardie und einer Vasodilatation und damit zu einem Kollaps führen. Starke Emotionen (Blut sehen, Ekel), Schmerzen, Hitze oder Kälte können Synkopen bewirken. Das Wissen um die Neigung zu Synkopen verstärkt die Angst vor dem Ereignis und triggert es dadurch meistens auch noch. Mit einem Kipptischversuch lassen sich bei 2/3 der Betroffenen artifiziell Synkopen reproduzieren.

REFLEKTORISCHE SYNKOPE:

Eine gesteigerte Empfindlichkeit des Karotissinus zum Beispiel bei Arteriosklerose, Hypertonie, Diabetes mellitus führt zu einer überschießenden Reaktion bei lokaler Druckapplikation, zum Teil sogar beim Kopfdrehen (Karotissinussyndrom). Es kommt dann zu einer Herzfrequenzsenkung von > 50% oder einer Senkung des systolischen Blutdruckes um mehr als 40 mmHg. Betroffen sind meist ältere Männer. Auch durch eine intrathorakale Druckerhöhung, zum Beispiel beim Husten, beim Stuhlgang oder beim Lachen, kann es durch die Übertragung über das spinale Venensystem zu einer intrakraniellen Drucksteigerung und damit zu einer arteriellen Minderperfusion des Gehirns kommen, bis hin zu einem kurzzeitigen Stillstand der zerebralen Perfusion. Nach circa zehn Sekunden fehlender Durchblutung verliert ein Mensch das Bewusstsein. Mit Eintritt der Bewusstlosigkeit erschlafft auch der Muskeltonus und intrathorakaler und intrakranieller Druck sinken wieder, die Durchblutung steigt. Dadurch sind reflektorische Synkopen selbstlimitierend.

Drop Attacks

DEFINITION:

Drop Attacks sind ein Oberbegriff für verschiedene nicht-epileptische Erkrankungen die alle mit einem schlagartigen Verlust des Muskeltonus einhergehen.

KLINIK:

Die Patienten stürzen ohne Warnsymptome aus dem Gehen oder Stehen meist nach vorne zu Boden. Typischerweise fehlt ein Bewusstseinsverlust oder eine amnestische Lücke. Als Auslöser wird häufig eine Kopfdrehung oder -reklination angeschuldigt.

ÄTIOLOGIE:

Die meisten Drop Attacks bleiben ungeklärt, in jeweils circa 10% der Fälle kann jedoch eine Synkope oder eine vertebrobasiläre Perfusionsstörung als Ursache gefunden werden.

Hyperventilationstetanie

PATHOPHYSIOLOGIE:

Bei Hyperventilation kommt es zu einer vermehrten Abatmung von CO2 und damit zu einem Verlust von Protonen. Diese konkurrieren im Blut jedoch mit Ca2+-Ionen um Bindungsplätze an Plasmaproteinen (v.a. Albumin). Durch die Hyperventilation und den Protonenverlust werden an den Proteinen Bindungsplätze frei und die freien Ca2+-Ionen aus dem Plasma können diese Plätze einnehmen. Hierdurch kommt es zu einer Hypokalziämie und deutlichen Veränderungen des Membranpotentials.

KLINIK:

Zunächst treten bei Hyperventilation Kribbelparästhesien der Finger und der Mundregion auf, danach imponieren tonische Muskelkontraktionen. Die Finger werden stark aneinandergepresst, die Daumen adduziert (Geburtshelferstellung), Handgelenke und Ellenbogengelenke werden gebeugt (Pfötchenstellung), die Beine werden gestreckt, die Lippen gespitzt. Teilweise kommt es zu einer Bewusstseinsstörung, die von außen wie ein Bewusstseinsverlust imponieren kann, der Betroffene bekommt jedoch das Geschehen noch mit.

THERAPIE:

Das *In-die-Tüte-atmen* führt meistens zu einer raschen Erhöhung des CO2-Partialdruckes und zu einem Verschwinden der Symptome. Reicht dies nicht aus werden Benzodiazepine gegeben.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Transiente globale Amnesie (= amnestische Episode)

DGN-Leitlinie: Synkopen

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Reuter S, Bartsch T. Bildgebung und klinische Syndrome bei akuten Hippocampusläsionen. InFo Neurologie 2013;15(3):42–9.

Rollnik JD, Traitel B, Dietrich B, Lenz O. Der hippokampale Schlaganfall. Nervenarzt 2015;86(2): 174–8.

Szabo K, Gass A. Neue Aspekte zur Pathophysiologie der transienten globalen Amnesie. Akt Neurol 2015;42(04):185–90.

Schlafstörungen

Allgemeines zu Schlafstörungen

EPIDEMIOLOGIE:

In Industrieländern beklagen circa 20 bis 30% der Menschen Schlafstörungen, in etwa 50% der Fälle liegt dem eine behandlungsbedürftige Erkrankung zu Grunde.

Man unterscheidet

- In-, bzw. Dyssomnien (Ein- oder Durchschlafstörungen),
- Hypersomnien (Tagesschläfrigkeit),
- Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen
- und Parasomnien (Unerwünschte motorische oder erlebnisbezogene Störungen im Schlaf).

DER PHYSIOLOGISCHER SCHLAF:

Der Schlaf beim gesunden Menschen besteht aus sich wiederholden Zyklen bestimmter Schlafstadien, die von *Rechtschaffen und Kales* anhand von EEG-Kriterien benannt wurden. Darüber hinaus teilt man den Schlaf in Phasen mit raschen horizontalen Augenbewegung (REM-Schlaf) und ohne diese Augenbewegungen (Non-REM-Schlaf) ein.

Ein gesunder Schlafzyklus sieht in etwa so aus: Nach wenigen kommt es zum Non-REM-Schlaf Stadium I, das meistens weniger als 7 Minuten andauert. Darauf folgt Stadium II mit einer Dauer von 10 bis 25 Minuten. Beide Stadien gehören zum Leichtschlaf. Danach folgen 20 bis 40 Minuten Tiefschlaf, aufgeteilt in Stadium III und IV, welche nur durch den jeweiligen Anteil hochamplitudiger Delta- Wellen unterschieden werden. Häufig folgt dann eine erneute kurze Phase eines Stadium II-Leichtschlafs, bevor die erste REM-Periode auftritt. Diese dauert meist zwischen 4 und 8 Minuten und tritt etwa 80 Minuten nach Schlafbeginn auf. Im REM-Schlaf findet sich ein niedrigamplitudiges, hochfrequentes EEG. Der Muskeltonus ist während des REM-Schlafs niedrig, wird aber gelegentlich von kurzen Muskelzuckungen unterbrochen.

Non-REM- und REM-Schlaf treten abwechselnd 4 bis 6 Mal über die gesamte Nacht auf, wobei in der ersten Nachthälfte meist mehr Tiefschlaf und in der zweiten Nachthälfte mehr REM-Schlaf auftritt. Erwachsene haben einen REM-Schlaf-Anteil von bis zu 25%. Der Tiefschlaf ist im Kindesalter am ausgeprägtesten und nimmt bis zum 50. Lebensjahr kontinuierlich ab. Bei älteren Menschen kommt es dann häufig zum *fragmentierten Schlaf* mit vielen Schlafstadienwechseln und häufigem Aufwachen. Das Schlafbedürfnis nimmt in der Regel mit steigendem Alter ab, bis es irgendwann bei 5 bis 6 Stunden/Nacht liegt.

SCHLAFDIAGNOSTIK:

Die übliche Schlafdiagnostik besteht in einer ausführlichen Fremdanamnese, Fragebogen-gestützten Untersuchungen und einer Schlaflaboruntersuchung (Polysomnographie). Hierbei werden in der Regel folgende Parameter erfasst: EEG, Augenbewegungen, EKG, Atmung, Muskeltonus, Sauerstoffsättigung, Extremitätenbewegungen, Schnarchen und die Körperlage.

Ein- oder Durchschlafstörungen (Insomnien und Dyssomnien)

Pschychophysiologische Insomnie

Hierunter versteht man eine erlernte Schlafstörung, welche auf Grund pathopschyologischer Mechanismen eine Ein- und Durchschlafstörung verursacht. Betroffen sind meistens Frauen zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr. Die Patienten klagen über ein frühes Erwachen, einen nicht erholsamen Schlaf und ein tagsüber gemindertes Wohlbefinden.

Die Therapie sollte in erster Linie nicht-pharmakologisch mittels Verhaltenstherapie, Biofeedback, Entspannungstechniken und Schlafhygiene. erfolgen und nur in besonders schweren Fällen durch kurzzeitige Benzodiazepin- oder Z-Substanzen-Gabe. Ist eine längerfristige medikamentöse Behandlung notwendig, so bieten sich niedrig dosierte schlafanstoßende Antidepressiva an und mit etwas schlechterer Evidenz auch niedrig potente Neuroleptika. Gegebenenfalls kann eine Zusatzdiagnostik mittels Schlaftagebuch und Schlaflabor erfolgen, in den meisten Fällen ist dies jedoch nicht notwendig.

Schlafwahrnehmungsstörungen

Die Patienten klagen über die selben Beschwerden wie bei der pschyophysiologischen Insomnie, der Schlafrhythmus ist aber objektiv nicht gestört. Hier sollte möglichst immer eine nicht-pharmakologische Therapie erfolgen.

Sekundäre Insomnien

Viele neurologische (z.B. Parkinson-Syndrome) und viele psychiatrische Erkrankungen (z.B. affektive Störungen) gehen mit einer begleitenden Insomnie einher. Gerade bei psychiatrischen Erkrankungen ist die Schlafstörung oft das zuerst berichtete Symptom.

Parasomnien

Schlafwandeln (Somnambulismus)

Das Schlafwandeln (Somnambulismus) beschreibt das Auftreten von komplexen Verhaltensmustern während des Tiefschlafes.

Es sind v.a. Kinder betroffen, die Prävalenz liegt zwischen 1 und 15%. Schlafwandeln tritt zumeist im ersten Drittel des Nachtschlafes auf. Schlafwandeln sollte nur bei eigen- oder fremgefährdenden Handlungen behandelt werden. Hier zeigen nicht-medikamentöse Verfahren in der Regel einen guten Effekt, nur in Ausnahmefällen sollten Benzodiazepine oder trizyklische Antidepressiva gegeben werden.

Pavor nocturnus (Schlafterror)

Hierunter versteht man das plötzliche Erwachen mit einem lauten Schrei begleitet von extremer Furcht. Ein Pavor nocturnus tritt bei etwa 3% der Kinder und 1% der Erwachsenen auf. Eine Therapie

erfolgt in der Regel psychotherapeutisch, gegebenenfalls auch mit der Gabe von trizyklischen Antidepressiva.

REM-Schlaf-Parasomnien

EPIDEMIOLOGIE:

REM-Schlaf-Störungen sind stark mit neurodegenerativen Erkrankungen (insbesondere Synucleinopathien) assoziiert und gehen diesen oft Jahre voraus. Bei der Multisystematrophie leiden mindestens 90% der Betroffenen auch an REM-Schlaf-Störungen. Eine Einteilung in idiopathische und symptomatische Formen der REM-Schlaf-Störungen ist weitestgehend verlassen worden, da sich bei nahezu allen Patienten mindestens im Verlauf neuropsychologische Defizite nachweisen lassen und mittlerweile davon ausgegangen wird, dass nahezu alle REM-Schlaf-Verhaltensstörungen symptomatischer Natur sind.

KLINIK:

REM-Schlaf-Störungen zeichnen sich meist durch lebhafte Albträume aus. Parallel ist der Muskeltonus nicht wie bei Gesunden herabgesetzt, so dass es zum *motorischen Ausagieren* der Träume mit Schlagen, Treten und Umherlaufen kommen kann. Häufig rufen und schreien die Betroffenen in ihren Träumen (und in der Realität), wachen angsterfüllt auf und haben oft große Schwierigkeiten, wieder einzuschlafen. REM-Schlaf-Störungen werden oft als sehr belastend empfunden und führen sehr häufig dazu, dass die Betroffenen aus einem gemeinsamen Schlafzimmer *ausquartiert* werden.

THERAPIE:

REM-Schlaf-Störungen sprechen in der Regel gut auf niedrig dosiertes Clonazepam (0,5 bis 1 mg) zur Nacht an. Ein Gewöhnungseffekt oder eine Suchtentwicklung wird hierbei nicht beobachtet. Mittel der zweiten Wahl sind Dopamin-Agonisten, welche ebenfalls zur Nacht gegeben werden (Pramipexol 0,5 bis 1 mg).

Hypersomnien

Narkolepsie

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Die Narkolepsie ist eine relativ seltene neurologische Erkrankung. Mit einer Prävalenz von 30 bis 50/100.000 Einwohner ist sie jedoch häufiger als die Chorea Huntington, die Myasthenie oder die ALS und etwa genauso häufig wie der NPH. Frauen sind genauso häufig wie Männer betroffen, die Narkolepsie tritt - wenn sie auftritt - um das 20. Lebensjahr herum auf. Assoziiert ist die Narkolepsie mit bestimmten HLA-Konfigurationen. Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine chronische, lebenslange Erkrankung, die Mortalität ist gegenüber der Normalbevölkerung jedoch nicht erhöht, die Prognose nicht eingeschränkt.

Die Narkolepsie wird als *zentrale Hypersomnie mit REM-Schlaf und Non-REM-Schlaf assoziierten Symptomen* eingeordnet.

KLINIK:

Leitsymptome der Narkolepsie sind einmal die für die Diagnose obligatorische vermehrte Tagesmüdigkeit und die in 70-90% der Fälle auftretenden Kataplexien. Die vermehrte Tagesmüdigkeit führt auch bei nicht-eintönigen Situationen (Essen, Gespräche) zu einem imperativen Schlafdrang des Betroffenen. Nach einem kurzen Nickerchen kommt es zu einer Erholung, die mehrere Stunden, in der Regel circa 1 bis 2 anhält. Problematisch an der vermehrten Tagesmüdigkeit sind außer psychosozialen Komplikationen das

Auftreten automatischer Handlungen, zum Beispiel dass Patienten während einer Schlafattacke durchaus weiter rauchen, Autofahren usw.

Bei ***Kataplexien*** handelt es sich um einen plötzlich eintretenden Tonusverlust der Rumpf- und Haltemuskulatur bei erhaltenem Bewusstsein des Betroffenen. Kataplexien sind in der Regel triggerbar und zwar durch Emotionen (positive mehr als negative). Von der Kataplexie können verschiedene Muskelgruppen betroffen sein, niemals jedoch die Atemmuskulatur.

Hierüber hinaus gibt es noch mit der Narkolepsie assoziierte Symptome: Das Auftreten von kurzzeitigen Lähmungen beim Erwachen oder Einschlafen (ca. 50%) und meist unangenehm besetzten taktilen, visuellen oder akustischen Halluzinationen beim Einschlafen oder Erwachen (ca. 50%). Des Weiteren kommt es bei ebenfalls circa 50% der von Narkolepsie betroffenen Menschen zu einem fragmentierten nicht erholsamen Nachtschlaf.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Die Pathogenese der Narkolepsie ist schlussendlich unklar. Ebenfalls ist unklar, ob es sich - wie auf Grund der HLA-Assoziation vermutet wird - um eine Autoimmunerkrankung handelt.

Bekannt ist, dass bei Patienten mit einer Narkolepsie mit Kataplexie nahezu regelhaft der Hypokretin-Spiegel im Liquor erniedrigt ist. Hypokretin wiederum dient im posterolateralen Hypothalamus als lokaler Botenstoff von ins ganze Gehirn - insbesondere aber von aktivierenden in die Formatio reticularis - projizierenden Neuronen.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Zusätzlich zur typischen Klinik sind eine Schlaflaboruntersuchung und der *multiple sleep latency test* in der Regel weiterführend. Hierbei zeigen sich ***SOREM-Phasen (sleep onset REM)***, also das direkte Auftreten von REM-Schlaf nach dem Einschlafen und sehr kurze Einschlaflatenzen. Bei nicht eindeutiger Klinik kann zudem die Hypokretin-Bestimmung im Liquor und eine HLA-Bestimmung erfolgen. Beide Parameter sind aber regelhaft nur bei Patienten mit Narkolepsie mit Kataplexien eindeutig. Bei diesen Patienten ist ihre Bestimmung aber auf Grund der schon zielführenden Klinik und der klar pathologischen Einschlaflatenzen oft gar nicht notwendig.

Therapeutisch stehen lediglich symptomatische Maßnahmen zur Verfügung. Neben Allgemeinmaßnahmen mit geplantem Tagesschlaf können die Narkolepsie-Symptome auch medikamentös behandelt werden. Gegen die Tagemüdigkeit werden in der Regel Stimulanzien, meist Modafinil (Vigil) eingesetzt, gegen Kataplexien noradrenerg wirksame Medikamente, entweder Gamma-Hydroxybuttersäure (Xyrem) oder SSRI und NSRI, zum Beispiel Venlafaxin (Trevilor).

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)

DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist die häufigste Ursache einer erhöhten Tagesschläfrigkeit. Circa 4% der Männer und 2% der Frauen sind betroffen. Formal liegt ein OSAS vor, wenn es zu 5 bis 10 Schlafapnoe-Episoden pro Stunde mit mit einem Abfall der SO2 um mehr als 4% und/oder einer Aufwachreaktion kommt.

Ätiologisch liegt meist eine mechanische Veränderung der oberen Atemwege mit Tonusverlust der Pharynxmuskulatur oder eine lokale Fettinfiltration vor. So kommt es zu einer obstruktiven Apnoe mit

einem Abfall der Sauerstoffsättigung und einem verstärkten Atemantrieb mit Weckreaktion.

KLINIK:

Die Patienten klagen über eine erhöhte Tagesmüdigkeit und einen nicht-erholsamen Schlaf, über morgendliche Kopfschmerzen und kognitiven Leistungsstörungen wie Konzentrationsstörungen. Fremdanamnestisch wird von einem Schnarchen mit Atempausen berichtet.

KLASSIFIKATION:

Hierzu wird die Anzahl der Apnoe/Hypopnoe-Phasen pro Stunde gemessen, der ***Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)***. Bei einem AHI < 15 spricht man von einem leichten, bei einem AHI von 15 bis 30 von einem mittelgradigen und ab einem AHI > 30 von einem schweren Schlafapnoe-Syndrom.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Die Diagnostik erfolgt in der Regel im Schlaflabor. Neben Allgemeinmaßnahmen wie Gewichtsreduktion hat sich v.a. die nächtliche Beatmung mittels CPAP-Maske bewährt. Ohne Behandlung haben die Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Insomnie

DGN-Leitlinie: Narkolepsie

DGN-Leitlinie: Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) bei neurologischen Erkrankungen

Literatur:

Baier PC. Diagnostik und Behandlung der Narkolepsie. InFo Neurologie 2013;15(12):42–50.

Baumann C, Bassetti C. Der Neurotransmitter Hypokretin. Nervenarzt 2004;75(4):317–23.

Bierbrauer J, Heidenreich T, Nessen von S, et al. Narkolepsie. Nervenarzt 2000;71(10):807–12.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Bunten S, Happe S. Aktuelle Therapie der Narkolepsie. Akt Neurol 2008;35(5):225–33.

Kotterba S. Schlafstörungen bei neurologischen Erkrankungen. Nervenarzt 2015;86(6):759–71.

Mayer G. Neurophysiologie der Kataplexie. Nervenarzt 2005;76(12):1464–9.

Mayer G. Narkolepsie. Nervenarzt 2014;85(1):26–34.

Oertel WH, Depboylu C, Krenzer M, et al. REM-Schlaf-Verhaltensstörung als prodromales Stadium von α-Synukleinopathien. Nervenarzt 2014;85(1):19–25.

Schredl M. Wenn der Schlaf am Tag zum Zwang wird. 2011;:1–10.

Kapitel 12

Neurologische Intensivmedizin

Bewusstseinsstörungen

Hirndruck, Herniationen, hypoxische Enzephalopathie und Hirntod

Neurologische intensivpflichtige Erkrankungen

Bewusstseinsstörungen

Allgemeines zu Bewusstseinsstörungen

GLASGOW COMA SCALE (GCS):

Die allgemeine Beurteilung des Bewusstseinsniveau erfolgt meistens mit Hilfe der ***Glasgow Coma Scale***. Beurteilt werden Motorik, verbale Äußerungen und Augenöffnen. Es wird jeweils die beste Leistung gewertet. Für die einzelnen Items werden Punkte vergeben, wie in der Tabelle aufgeführt. Hierbei können minimal nicht 0, sondern 3 Punkte und maximal 15 Punkte erzielt werden.

Tabelle 12.1 Glasgow Coma Scale

Motorik	Verbal	Augenöffnen	Punkte
Aufforderungen			6
gezielt	orientiert		5
ungezielt	desorientiert	spontan	4
Beugen	inadäquat	auf Ansprache	3
Strecken	unverständlich	auf Schmerzreiz	2
keine Bewegung	keine Äußerung	keine Reaktion	1

KLASSIFIZIERUNG VON VIGILANZMINDERUNGEN:

Das Bewusstseinsniveau (synonym für Bewusstseinslage) lässt sich allgemein anerkannt in folgende Stufen unterteilen:

- ***Bewusstseinsklar***: Der Patient ist örtlich, zeitlich und zur Person orientiert.
- ***Benommen***: Der Patient ist wach, zeigt jedoch verlangsamte Reaktionen auf verbale Reize.
- ***Somnolent***: Der Patient ist schläfrig und apathisch, jedoch leicht erweckbar. Es werden auf verbale Reize nur verzögerte Reaktionen geboten, jedoch prompte und gezielte Reaktionen auf Schmerzreize.
- ***Soporös***: Der Patient befindet sich in einem tiefschlafähnlichen Zustand, er ist allenfalls durch Schmerzreize kurz erweckbar, auf die jedoch eine gezielte Abwehrreaktion erfolgt.
- ***Komatös, Grad I***, GCS ≥ 9: Der Patient ist nicht erweckbar, auf Schmerzreize erfolgt eine gezielte Abwehrreaktion, vestibulookulärer Reflex (VOR) und Pupillenreaktion sind erhalten.
- ***Komatös, Grad II***, GCS 7 bis 8: Der Patient ist nicht erweckbar, auf Schmerzreize erfolgt eine ungezielte Abwehrreaktion, VOR und Pupillenreaktion sind erhalten.
- ***Komatös, Grad III*** (Mittelhirnsyndrom), GCS 5 bis 6: Der Patient ist nicht erweckbar, auf Schmerzreize erfolgt keine Abwehrreaktion,

jedoch reizinduzierte Automatismen (Strecken, Beugen), der VOR ist pathologisch, die Pupillenreaktion nur schwach.

- *Komatös, Grad IV* (Bulbärhirnsyndrom), GCS ≤ 4: Der Patient ist nicht erweckbar, er zeigt fehlende motorische Reaktionen, allenfalls noch Streckautomatismen, die Hirnstammreflexe sind ausgefallen, evtl. besteht noch eine Spontanatmung.

SOFORTMASSNAHMEN BEI BEWUSSTSEINSGESTÖRTEN PATIENTEN:

Im Notfall müssen bei bewusstseinsgestörten Patienten zunächst die Funktion von Kreislauf und Beatmung gesichert werden, was bei einer GCS < 9 in der Regel Intubation und Beatmung bedeutet. Weiterhin muss bei Traumen nach einer initialen Oberbauchsonographie so schnell wie möglich eine Ganzkörper-CT durchgeführt werden, um schwere knöcherne Verletzungen und Weichteilbeteiligungen auszuschließen. Eine Blutzuckermessung wird standardmäßig immer durchgeführt, weiterhin ist bei der Möglichkeit einer Wernicke-Enzephalopathie eine sofortige Thiamin-Gabe indiziert. Bei Verdacht auf eine Opioid-Überdosierung gibt man Naloxon, bei Verdacht auf eine Benzodiazepinüberdosierung Flumazenil.

DIFFERENTIALDIAGNOSEN BEI VIGILANZMINDERUNGEN:

Delir:

Das Delir wird weiter unten ausführlich vorgestellt.

Akinetische Mutismus:

Der akinetische Mutismus bezeichnet eine extreme Antriebsstörung, die zum Teil sogar komatös imponieren kann, die motorisch-exekutiven Funktionen sind jedoch allesamt erhalten. Die Patienten fixieren und folgen mit den Augen, sprechen jedoch nicht und machen auch keinerlei Spontanbewegungen. In der Regel bestehen zusätzlich erhebliche kognitive Einschränkungen. Zugrunde liegt meist eine bilaterale Frontalhirnschädigung, zum Beispiel nach beidseitigem A. cerebri anterior-Verschluss.

DURCHFÜHRUNG DER NEUROLOGISCHEN UNTERSUCHUNG BEI BEWUSSTSEINSGESTÖRTEN PATIENTEN

Wichtigstes Ziel der neurologischen Untersuchung ist es, fokale von globalen Hirnfunktionsstörungen zu trennen. Dabei sind folgende Untersuchungen besonders wichtig:

Hirnnerven:

Enge, normal reagierende Pupillen deuten auf eine Opioidintoxikation hin, nur einseitig reagierende auf eine Hirnnervenschädigung und enge Pupillen, die keine Reaktion auf Lichtreize zeigen, deuten eine Ponsschädigung an. Der vestibulookuläre Reflex ist auch bei komatösen Patienten erhalten. Bei hoch liegenden Hirnstammschädigungen ist der vestibulookuläre Reflex unauffällig, bei mittleren Schädigungen zeigt sich eine passive INO, bei weit unten liegenden Hirnstammschädigungen fehlt der vestibulookuläre Reflex. Der Kornealreflex ist nur bei Hirnstammläsionen gestört.

Motorik:

Beurteilt wird zunächst die Körperhaltung. Liegt der Patient wie ein Schlafender, ist dies ein prognostisch günstiges Zeichen. Nur einseitige Spontanbewegungen können Ausdruck einer Hemiparese sein. Myoklonische Zuckungen treten vor allem bei metabolisch oder toxisch bedingtem Koma auf. Wichtige differentialdiagnostische Körperhaltungen sind die Dekortikations- und die Dezerebrationshaltung:

- *Dekortikationshaltung*: Eine Schädigung oberhalb des Hirnstammes führt zu einer Körperhaltung, die mit Adduktion der Arme, Beugung der Unterarme und Streckung der unteren Extremität imponiert.

- *Dezerebrationshaltung*: Eine Schädigung von dieencephalen oder rostralen Hirnstammstrukturen führt zu einer Streckhaltung von Armen und Beinen.

Prognostisch ist eine Dezerebrationshaltung schlechter anzusehen als eine Dekortikationshaltung.

Sensibilität und Reflexe:

Weiterhin werden Abwehrbewegungen auf Schmerzreize beurteilt, welche einen wacheren Zustand widerspiegeln als die Dezerebration- und Dekortikationshaltung. Pyramidenbahnzeichen können bei jedem Koma auftreten und verschwinden in der Regel bei der Wiedererlangung des Bewusstseins wieder. Ein einseitiges Auftreten von Pyramidenbahnzeichen und ähnliches deutet auf ein fokales Geschehen hin.

Atmung:

Im Koma kann es zu verschiedenen Atemstörungen kommen:

- Cheynes-Strokes-Atmung: Oszillatorische Abfolge Hyperpnoe - Apnoe, bei diffuser Hemiphärenschäden oder dienzephalen Läsionen.

- Apneusis: Kurz dauernder Respirationskrampf bei voller Inspiration, bei Schädigung des Pons.

- Ataktisches Atmen (Biot-Atmung): Regelloses Abwechseln von oberflächlicher und tiefer Atmung mit unregelmäßigen Pausen, bei Schädigung der Medulla oblongata.

- Zeitweiliger Verlust der automatischen Atmung (Undines Fluch): Normale Atemtätigkeit im Wachzustand, aber Sistieren im Schlaf oder bei Ablenkung, bei Läsionen retikulospinaler Bahnen in der Medulla oblongata.

Meningismus:

Bei Meningismus besteht neben einem Meningitisverdacht der Verdacht auf eine stattgehabte SAB, eine Tonsillenherniation oder ein Wirbelsäulentrauma.

Allgemeine körperliche Untersuchung:

Körpertemperatur, Untersuchung der Augen inclusive Funduskopie, der Ohren einschließlich Otoskopie, des Mundes (Zungenbiss?), der Haut (Nadelstiche, Prellmarken) und der orientierenden Untersuchung von Herz, Lunge und Abdomen.

Fremdanamnese:

Die Fremdanamnese ist bei bewusstlosen Patienten besonders wichtig, um einen Anhalt für die Symptome und deren Beginn zu bekommen, ebenso um etwas über Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und ähnliches zu erfahren. Hier helfen manchmal auch die persönlichen Gegenstände wie Portemonnaie usw. weiter.

Spezielles zu Bewusstseinsstörungen

Delir

DEFINITION UND VERORTUNG:

Der Begriff *Delir* ersetzt zunehmend die Verhaltens- und Bewusstseinszustände, die bislang als *hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS), Durchgangssyndrom* oder *Verwirrtheit* bezeichnet wurden.

In der Literatur wird vorgeschlagen, das Delir als Bewusstseinsstörung in der Kette der quantitativen Bewusstseinsstörungen *Koma - Sopor - vegetativer Status - minimal-bewusster Status - Vollbewusstsein* einzuordnen und zwar zwischen minimal-bewusstem Status und Vollbewusstsein. Mir erscheint dies plausibel, also habe ich den Abschnitt Delir hier im Kapitel Bewusstseinsstörungen eingeordnet.

EPIDEMIOLOGIE:

Ein Delir tritt betont bei betagten und kritisch kranken Patienten auf, kann aber auch bei jungen Menschen im Rahmen einer Akuterkrankung oder eines Substanzentzuges symptomatisch werden. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung wird auf immerhin 1% geschätzt, in Seniorenheimen auf bis zu 30%, in Notaufnahmen liegt die Häufigkeit zwischen 15 und 30% der dort behandelten Patienten. Postoperativ kommt es in 10 bis 70% der Fälle zu einem Delir und auf Intensivstationen leiden mindestens 50% der dort behandelten Patienten an einem Delir, teilweise werden auch Werte bis 85% angegeben.

In Fachrichtungen, die sich nicht primär mit dem Gehirn und seinen Funktionen befassen (also so ziemlich alle außer der Neurologie, der Psychiatrie und der Geriatrie) gilt das Delir als massiv unterdiagnostiziert.

PATHOGENESE:

Dem Delir liegt mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ein multifaktorielles, interindividuell sehr unterschiedliches Zusammenwirken verschiedener Ursachen zu Grunde. Als akzeptiert gilt jedoch, dass die verschiedenen Pathomechanismen in eine gemeinsame Endstrecke münden, in der es zu einem Überwiegen von dopaminergen Neuronen und einem relativen Acetylcholinmangel kommt. Zudem scheint ein Mangel an Melatonin delirante Symptome zu verstärken.

KLINIK:

Das Delir beginnt meistens relativ akut und erscheint im Tagesverlauf meist fluktuierend. Zwingend sehen die Diagnosekriterien das Vorhandensein einer organischen Ursache, die das Delir ausgelöst haben kann, vor. Beim Delir kommt zu einer Wahrnehmungs-, Denk- und Aufmerksamkeitsstörung mit einer Einschränkung des Kurzzeitgedächtnisses und/oder einer Orientierungsstörung. Typisch sind eine vermehrte Ablenkbarkeit, ein *Verlieren des roten Fadens* und eine vermehrte Suggestibilität. Psychomotorisch kommt es häufig zu raschen und unvorhersehbaren Wechseln von psychomotorischer Verlangsamung und einer deutlichen Antriebssteigerung. Im Rahmen der Antriebssteigerung sind fremdaggressives Verhalten und Stationsflüchtigkeit relativ häufig. Zudem besteht nahezu immer eine Schlafstörung mit einer Störung des Tag-Nacht-Rhythmus und/oder mit Alpträumen, die sich als Halluzinationen oder illusionäre Verkennungen in den Tag fortsetzen können.

Hypoaktives Delir:

Das hypoaktive, bzw. hypomotorische Delir bezeichnet eine Delir-Form, bei der eine ausgeprägte Antriebsstörung im Vordergrund steht

und nur intermittierend vegetative Unruhezustände auffallen. Hierdurch ist das hypoaktive Delir deutlich unterdiagnostiziert, was problematisch ist, weil das hypoaktive Delir eine deutlich schlechtere Prognose zu haben scheint, als das häufigere *gemischte* Delir.

DIAGNOSTIK:

Das Delir ist zunächst eine klinische Diagnose, für das ICD10-Diagnosekriterien existieren, die ziemlich gut die Klinik wiedergeben. Darüber hinaus gibt es zwei Testskalen, die sich insbesondere in der Intensivmedizin durchgesetzt haben. Dies ist die ***Richmond Agitations-Sedierungs-Skala (RASS)*** und die ***Confusion Assessment Method für Intensivstationen (CAM-ICU)***. Beide Skalen finden sich zum Beispiel hier.

Zum Anderen muss ein Delir schlussendlich immer Anlass sein, nach einer zu Grunde liegenden, behandelbaren organischen (insbesondere neurologischen) Ursache zu suchen.

DIFFERENTIALDIAGNOSEN:

Differentialdiagnostisch müssen ein nonkonvulsiver Status epilepticus und eine Exazerbation einer Demenz erwogen werden. Wobei ersteres eine Sisyphusarbeit darstellen kann (weil nämlich ein allgemeinverändertes EEG mit Zeichen einer Enzephalopathie, was man beim Delir häufig sieht, einen Status gar nicht ausschließen kann) und zweiteres oft gar nicht möglich ist, da eine Exazerbation einer Demenz durchaus ein *Delir bei Demenz* sein kann. Für diese recht häufige Kombination existieren auch die sehr umgangssprachlichen Bezeichnungen *Aufgepfropftes Delir* oder *Doppel-D-Syndrom*. Auch die Lewy-Körperchen-Demenz mit ihrer fluktuierenden Klinik kann eine relevante Differentialdiagnose sein.

THERAPIE:

Nicht-medikamentöse Delir-Behandlung:

Eine ganze Reihe an relativ einfachen nicht-medikamentösen Maßnahmen kann Delirien vorbeugen, bzw. deren Intensität, Dauer und Mortalität senken. Zum Einen gilt eine ***Pharmakohygiene*** zur Vermeidung einer Polypharmazie als wichtig, da man so direkte anticholinerge Wirkungen minimieren kann, aber auch die Interaktion von Medikamenten untereinander, so dass auch indirekt möglichst keine anticholinergen Wirkmechanismen auftreten. Zum Anderen ist sowohl für eine frühzeitige Mobilisation auf Intensivstationen, als auch für eine frühzeitige geriatrische Komplexbehandlung die Wirksamkeit in der Senkung von Dauer und Mortalität des Delirs belegt.

Zudem gibt es ein ganzes Maßnahmenbündel, für das positive Effekte belegt werden konnten. Dazu zählen: Sichtbare Uhren, eine Tag/Nacht-Wechselbeleuchtung, geduldiges Wiederholen des Aufenthaltsgrunds, von Ort/Zeit/Datum und eine Mitbetreuung durch Angehörige. Tatsächlich wirken nächtliche Ohrenstöpsel auf Intensivstation und vertraute Musik Delir-präventiv. Generell scheint eine rasche Normalisierung des Tag-Nacht-Rhythmus die wirksamste nicht-medikamentöse Maßnahme in der Delir-Behandlung zu sein. Bett-Alarme wie Klingelmatten und Fixierungsmaßnahmen erhöhen dagegen die Wahrscheinlichkeit eines Delirs, verlängern es zudem und sind daher möglichst zu vermeiden.

Medikamentöse Delir-Behandlung:

An erster Stelle der medikamentösen Behandlung steht die Neuroleptika-Gabe. Erfahrungsgemäß haben sich atypische Neuroleptika, wie Risperidon und Quetiapin, am besten bewährt. Für Haloperidol existiert allerdings die bessere Studienlage. Zudem ist es

besser steuerbar, gerade weil es unter intensivmedizinischen Bedingungen auch parenteral gegeben werden kann.

Mittel der zweiten Wahl sind Alpha2-Rezeptor-Agonisten, wobei diese in der Regel nur im Rahmen einer Monitorüberwachung gegeben werden können. Relativ viel Erfahrung gibt es für Clonidin als kontinuierliche Gabe über einen Perfusor. Kürzer wirksam und dadurch besser steuerbar ist das nur für die Delir-Behandlung auf Intensivstationen zugelassene Dexmedetomidin.

Sehr häufig werden Benzodiazepine gegeben, der Erfahrung nach mit gutem Erfolg. Hinsichtlich des Pathomechanismus des Delirs muss man aber einwenden, dass mit Benzodiazepinen ein Delir nur *zugedeckt* wird (Ausnahme sind Entzug-Delire) und nicht kausal behandelt wird.

PROGNOSE:

Das Auftreten eines Delirs stellt einen relevanten Risikofaktor dar, innerhalb der nächsten 6 Monate zu versterben, bei älteren Patienten erhöht es das Risiko sogar um das 1,5fache. Darüber hinaus gibt es zunehmende Hinweise, dass ein Delir sich nicht immer komplett zurückbildet, sondern dass es relativ häufig zu persistierenden kognitiven Defiziten kommt, bzw. ein vorbestehender demenzieller Prozess sich hierdurch verschlechtern kann und schneller voranschreitet. Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Restitution gerade bei älteren, multimorbiden, Patienten sehr lange dauern kann und somit Aussagen wie oben immer sehr vom Beobachtungszeitraum abhängen. Generell gilt die Faustregel: *Je älter und kränker ein Patient, desto länger dauert auch das Delir*.

Minimally conscious state (MCS)

Als minimally conscious state, also *Minimalbewusstsein* versteht man einen Zustand, in dem es im Rahmen einer schweren Hirnschädigung zu einer eingeschränkten Kommunikationsmöglichkeit und auch häufig zu schweren qualitativen Bewusstseinsstörungen kommt, aber insgesamt eine klinisch nachweisbare gezielte Reagibilität auf äußere Reize besteht. Diese kann gering ausgeprägt sein und stark fluktuieren, aber sie grenzt den minimally conscious state vom apallischen Syndrom ab.

Dies klingt zunächst einmal furchtbar abstrakt und mutet selten und Spezialfällen vorbehalten an, schlussendlich ist aber dies die korrekte Bezeichnung für den Zustand vieler Patienten nach schweren Schlaganfällen, epileptischen Status, aber auch rein deskriptiv am Ende einer Demenzerkrankung. Somit sieht man in einer *Wald-und-Wiesen-Neurologie* vermutlich sehr viele Patienten mit einem Minimalbewusstsein. In der neurologischen Frührehabilitation beschreibt der Begriff sogar den qualitativen Bewusstseinszustand der meisten Patienten.

Apallisches Syndrom / persistierender vegetativer Status

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Der Begriff apallisches Syndrom oder *Wachkoma* ist - anders als der des minimally conscious state (Erstbeschreibung 1995) - seit den 1940er Jahren in Verwendung. Die korrekteste Namensgebung ist sicherlich persistierender vegetativer Status, der diesen Zustand am besten beschreibt.

Genaue und aktuelle epidemiologische Daten sind nicht bekannt, 2005 wurde von einer Inzidenz von 0,5 bis 2,5/100.000 Einwohner in

den USA ausgegangen, das Bundesgesundheitsministerium schätzt die Gesamtzahl der Patienten im persistierenden vegetativen Status in Deutschland auf 8.000 bis 10.000.

PATHOGENESE:

Auch der persistierende vegetative Status wird durch eine massive Schädigung des Großhirns ausgelöst. Circa 70% der persistierenden vegetativen Status sollen im Rahmen kardiopulmonaler Reanimationen entstehen. Aber auch hier kommen prinzipiell alle schädigenden Mechanismen als Ursache in Frage: Traumata, Ischämien, entzündliche Erkrankungen und degenerative Prozesse.

KLINIK UND ABGRENZUNG:

Der persistierende vegetative Status ist definiert als:

> *Vollständiger Verlust des Bewusstseins über sich selbst oder die Umwelt und der Fähigkeit zu Kommunikation. Verlust der Fähigkeit zu willkürlichen oder sinnvollen Verhaltensänderungen infolge externer Stimulation. Verlust von Sprachverständnis und -produktion. Harnblasen- bzw. Darminkontinenz. Gestörter aber grundsätzlich erhaltener Schlaf- / Wachrhythmus. Weitestgehend erhaltene Reflexe des Hirnstamms, des Rückenmarks und des vegetativen Nervensystems.*

Dabei ist insbesondere die Abgrenzung zum Minimalbewusstsein schwierig, insbesondere wenn dieses fluktuiert und in den meisten Beobachtungsphasen der Eindruck eines persistierenden vegetativen Status besteht.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose sowohl des persistierenden vegetativen Status, als auch des Minimalbewusstseins wird nach ausführlicher neurologischer und neuropsychologischer Testung gestellt. Hierfür haben sich zum Einen Beurteilungsskalen, wie die FOUR-Skala, die SMART-Skala oder die CRS-R-Skala bewährt. Zum Anderen zeigen sich in den apparativen Untersuchungsverfahren in der Regel im EEG Allgemeinveränderungen, teilweise rhythmische Entladungen. Bildgebend finden sich die Residuen des initialen Schädigungsmechanismus. In den ***späten ereigniskorrelierten Potenzialen*** (N400 nach 5-Wort-Sätzen) findet sich in der Regel keine Reaktion, laborchemisch eine NSE-Erhöhung. Allerdings gibt es keinerlei apparativen *Bestätigungstest*, so dass die Diagnose eines persistierenden vegetativen Status immer mit einer gewissen Restunsicherheit behaftet bleibt.

PROGNOSE:

Der Begriff persistierender vegetativer Status schließt ja ein Ende des Wachkomas eigentlich aus. Allerdings gibt es einen Prozentsatz von Patienten, bei denen sich nach einer gewissen Zeit im vegetativen Status doch noch ein - meist diskretes - Bewusstsein wieder ausbildet und damit dann ein *Minimalbewusstsein* vorliegt. Die Prognose des vegetativen Status hängt dabei ganz erheblich von der Genese der Hirnschädigung aus. Während bis zu 50% der Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma auch nach einer längeren Phase eines Komas wieder ein Bewusstsein ausbilden, liegt der Prozentsatz bei Bewusstseinsstörungen nach Reanimationen nur bei 10%.

Isolierte Schädigungen des Hirnstamms: Locked-In-Syndrom

Bei isolierten Schädigungen des Hirnstamms zum Beispiel auf Grund einer Basilaristhrombose kommt es zu entsprechenden Ausfallserscheinungen, wie dem Locked-in-Syndrom.

Das Locked-in-Syndrom ist extrem selten, in Hamburg kommen circa ein bis zwei Fälle pro Jahr vor. Durch eine isolierte Schädigung des Hirnstamms kommt es zu einem kompletten Tetraparese, einer Parese der Gesichtsmuskulatur und einem Ausfall praktisch aller anderen Hirnnervenfunktionen. Das Bewusstsein ist jedoch erhalten, ebenso die Sensibilität.

Da die Fasern für die vertikalen Augenbewegungen oberhalb des Pons abgehen, ist dies die einzig verbleibende motorische Funktion.

Die Letalität ist sehr hoch, es sind jedoch Fälle beschrieben, in denen einzelne Patienten mit dem Locked-in-Syndrom überlebt haben und in einem Fall sogar nur durch einen Blinzel-Code ein Buch diktiert haben.

Weiterführendes

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Erbguth F, Dietrich W. Gibt es bewusste Wahrnehmung beim apallischen Syndrom? Akt Neurol 2013;40(08):424–32.

Hüfner K, Sperner-Unterweger B. Delir in der Neurologie. Nervenarzt 2014;85(4):427–36.

Müllges W. Ätiologie und Therapie des Delirs. Akt Neurol 2015;41(10):586–96.

Rosengarten B, Heneka M, Axer H. Aktuelle Therapie der Sepsis auf der neurologischen Intensivstation. Akt Neurol 2015;42(03):148–55.

Hirndruck, Herniationen, hypoxische Enzephalopathie und Hirntod

Intrakranielle Drucksteigerung (Hirndruck)

DEFINITION:

Als Hirndruck wird eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes (ICP) auf > 20 bis 25 mmHg verstanden. Für eine derartige Druckerhöhung gibt es viele Ursachen. In den meisten Fällen liegt der ICP-Erhöhung ein Hirnödem zu Grunde, welches wiederum durch Ischämien, Blutungen, traumatische Hirnverletzungen, Tumoren oder im Rahmen metabolischer Erkrankungen auftritt. Da anhaltende Druckerhöhung über 25 mmHg meist nicht mit dem Leben vereinbar sind, handelt es sich um eins der schwerwiegendsten Krankheitsbilder in der Neurologie.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Grundlage der Pathophysiologie ist die allen aus der Vorklinik noch bekannte *Monroe-Kellie-Doktrin*. Unter der Annahme das der Schädelinhalt mit Hirngewebe (85%), Liquor (10%) und Blut (5%) ausgefüllt ist und es nahezu keine Möglichkeit bei Raumforderungen gibt *auszuweichen*, führen Raumforderungen kompensatorisch zur Verdrängung eines anderen Schädelinhaltes. Dies ist in der Regel zunächst eine Liquorverdrängung in die spinalen Liquorkompartimente. Diesem Kompensationsmechanismus sind jedoch Grenzen gesetzt, nur 40 bis 80 ml Liquor lassen sich auf diese Weise *wegschaffen*. Danach führt jede Raumforderung unweigerlich zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes und zur Kompression des Hirngewebes. Zudem wird durch die Hirndruckerhöhung der zerebrale Perfusionsdruck verringert, in der Folge stellen sich die Gefäße weit, es strömt mehr Blut in das Hirngewebe, der Hirndruck steigt noch weiter. Mathematisch lässt sich dieser Teufelskreis wie folgt darstellen:

$$CPP = MAP - ICP$$

Dabei steht CPP für den zerebralen Perfusionsdruck, MAP ist der mittlere arterielle Blutdruck. Eine Erhöhung des ICP führt also immer und zwangsläufig zu einer Erniedrigung des zerebralen Perfusionsdruck.

Hirnödem

Das der ICP-Erhöhung zu Grunde liegende Hirnödem kann sich auf zwei Arten entwickeln, wobei in der Mehrzahl der Erkrankungen eine Kombination beider Versionen vorliegt.

- Das vasogene Hirnödem entsteht durch vermehrten Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen bei Störungen der Blut-Hirn-Schranke (Entzündungen, Kontusionen usw.),

- das zytotoxische Hirnödem durch den Untergang von hypoxischen Zellen mit anschließender Nekrose und Schwellung des betroffenen Gewebes.

KLINIK:

Bei einem intrakraniellen Druck von 20 bis 30 mmHg kommt es zu v.a. morgens auftretenden Kopfschmerzen, welche sich bei Husten/ Niesen/Valsalva-Manövern usw. verstärken und zu schwallartigem Erbrechen, teilweise ohne vorangehende Übelkeit. Weitere Symptome sind Hypertonie und Bradykardie, sowie bei chronischem Hirndruck Sehstörungen durch eine Vergrößerung des blinden Flecks. Dem aufmerksamen Leser fällt auf, dass dies auch die Klinik der idiopathischen intrakraniellen Hypertension darstellt, einfach weil die idiopathische intrakranielle Hypertension die - wer hätte das gedacht - *idiopathische* Erkrankungsform des Hirndruckes ist und hier nun die symptomatische Form vorgestellt wird.

Zwischen einem ICP von 30 bis 40 mmHg kommt es zu einer soporösen Bewusstseinsstörung, ab einem ICP von circa 40 bis 50 mmHg zu einem Koma mir Cheynes-Strokes-Atmung, weiten lichtstarren Pupillen, einer Atemlähmung und anderen Einklemmungssyndromen, wie Strecksynergismen. Die verschiedenen - eher akademisch interessanten - Einklemmungssyndrome werden weiter unten vorgestellt-

ÜBERWACHUNG UND HIRNDRUCKMESSUNG:

Nicht-invasiv kann die Diagnose einer ICP-Erhöhung durch die Augenhintergrundspiegelung (Funduskopie) erfolgen. Nachteil dieses Verfahrens ist, dass sich eine Stauungspapille erst nach mehreren Tagen ICP-Erhöhung ausbildet. Deshalb ist sie bei der idiopathischen intrakraniellen Hypertension auch ausgebildet, bei einem akuten Hirndruck-Syndrom aber nicht. Zudem werden mit der Funduskopie ICP-Druckspitzen nicht erfasst.

Die CCT zeigt das Ausmaß des Hirnödems, die Ballonierung der Seitenhörner und die Abgrenzbarkeit der basalen Zisternen als Zeichen einer drohenden Einklemmung.

Auch mit dem Farbdoppler kann der Hirndruck überwacht werden, hierzu wird der ***Pulsatilitätsindex*** benutzt. Hierbei handelt es sich um das Verhältnis zwischen systolischem Blutfluss (als Maß des systemischen Blutdrucks) und intrakraniellem diastolischen Fluss (durch den ICP bestimmt). Bei sehr starken ICP-Erhöhungen kann im Doppler ein retrograder diastolischer Fluss, also ein *Pendelfluss* detektiert werden. Dies ist Zeichen eines zerebralen Perfusionsstillstandes und wird für die Hirntoddiagnostik benutzt.

Invasiv wird der Hirndruck mittels Ventrikel- oder intraparenchymaler Hirndrucksonde überwacht. Beide Verfahren bedürfen jedoch zunächst eines neurochirurgischen Eingriffs. Bei der kontinuierlichen Messung des ICP gibt es neben der *normalen* atemmodulierten ICP-Pulswelle verschiedene speziell bezeichnete Druckwellen zu beobachten. Die ***A-Wellen (Plateauwellen)*** sind ein plötzlicher Anstieg des ICP auf 50 bis 80 mmHg für ca. 5 bis 20 Minuten, danach fällt der Hirndruck wieder auf sein Ausgangsniveau. Sie werden mittlerweile als Ausdruck einer Vasodilatation durch eine Perfusionsdruck-Abfall verstanden. A-Wellen sind immer pathologisch und häufig Vorboten einer Herniation. Die ***B-Wellen*** sind schon von der Pathophysiologie des Normaldruckhydrocephalus bekannt. Es handelt es sich um rhythmisch auftretende ICP-Erhöhungen mit einer Frequenz von 0,5 bis 2 pro Minute. Der ICP beträgt dabei nie mehr als 30 mmHg, die Amplitude 5 bis 10 mmHg. B-Wellen sind wahrscheinlich Ausdruck rhythmischer

Schwankungen des CO2-Partialdrucks und des zerebralen Blutvolumens. Salven von B-Wellen können wiederum A-Wellen vorausgehen. Zudem sind noch ***C-Wellen*** beschrieben. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um physiologische ICP-Schwanken mit einer Frequenz von 4 bis 8 pro Minute. Der ICP steigt dabei nie auf mehr als 20 mmHg. C-Wellen haben keinerlei Krankheitswert.

THERAPIE:

Allgemeinmaßnahmen der ICP-Therapie sind eine Oberkörperhochlagerung (15 bis 30°), eine strenge Normovolämie (ZVD 6 bis 12 mmHg), Normotonie (RR bei Werten > 200 mmHg nur langsam senken), Normoglykämie (BZ < 120 mg/dl) und die Normothermie. Muss die Therapie eskaliert werden, kommen folgende Maßnahmen zum Einsatz:

- Tiefe Sedierung und Analgesie, da ein aktives Gegenatmen gegen das Beatmungsgerät den ICP erhöht,
- Hypervolämie zur notfallmäßigen Aufrechterhaltung des CPP,
- Hyperventilation, da eine Senkung des PCO2 auf 30 bis 34 mmHg den ICP schon nach 30 Sekunden effektiv senkt. Dieser Effekt hält aber nur zwischen 2 und maximal 96 Stunden an.

Die Gabe von Steroiden, wie Dexamethason, kann bei Tumoren, Entzündungen und Blutungen den ICP senken. Weitere Möglichkeiten der ICP-Senkung sind die Osmotherapie mit zum Beispiel Mannit, Barbiturat-Narkosen, die Hypothermie und die Dekompressionskraniotomie.

Intrakranielle Massenverschiebungen und Herniationen

Mit steigendem intrakraniellen Druck wird auch Hirngewebe verdrängt. Wie weiter oben erwähnt sind verschiedene Einklemmungsmechanismen und Einklemmungs-Syndrome beschrieben worden. Dabei bezeichnet man mit Einklemmungsmechanismen die Pathophysiologie, die Einklemmungs-Syndrome sind sozusagen die klinische Präsentation.

PATHOPHYSIOLOGIE DER HERNIATIONEN:

Cinguläre Herniation:

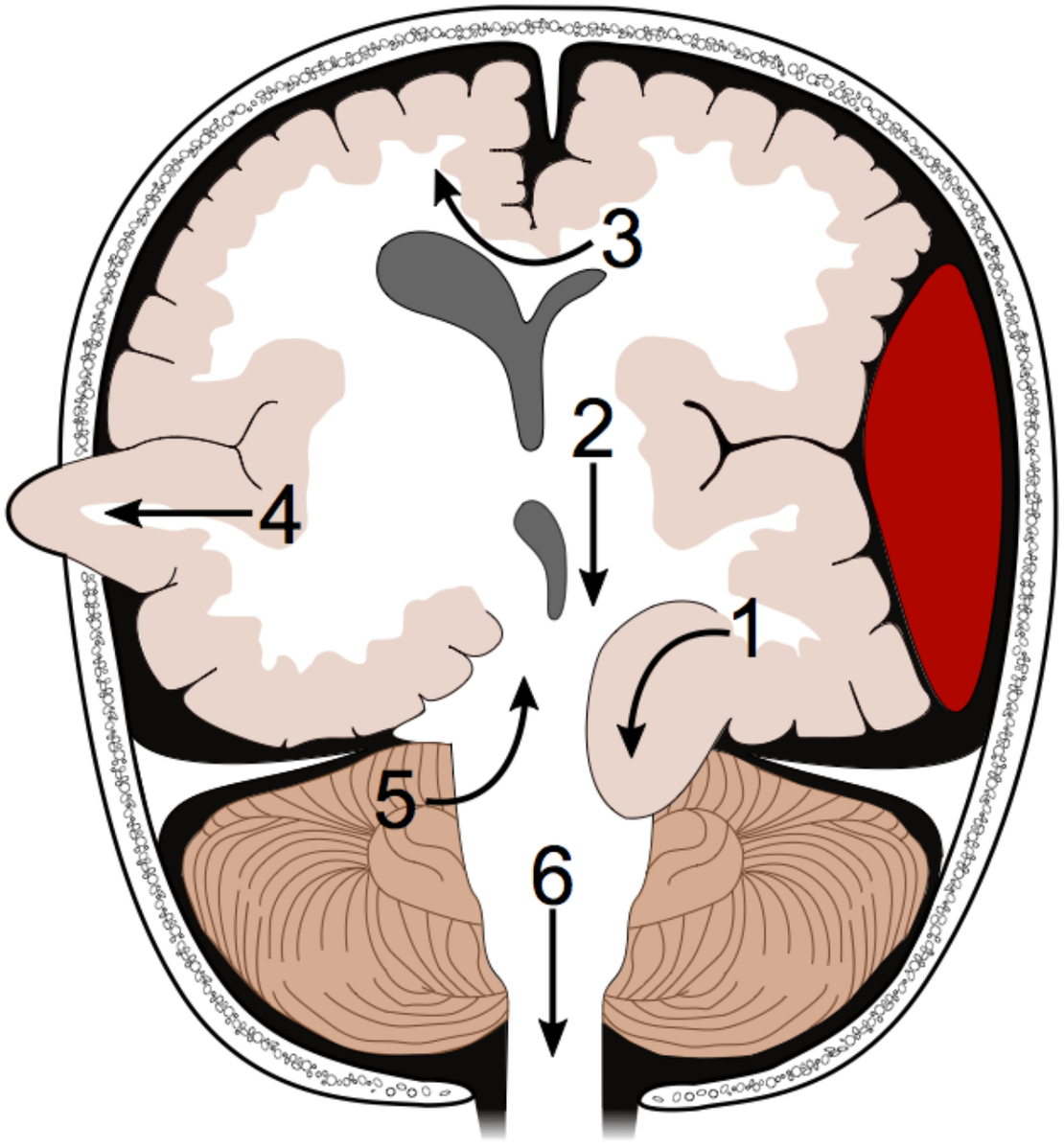
Große supratentorielle Raumforderungen verdrängen Hirngewebe auf die kontralaterale Seite. Dabei klemmt der Gyrus cinguli unter der Falx cerebri ein. Mit zunehmender Mittellinienverlagerung kommt es zu einer Bewusstseinseintrübung. Bei 3 bis 5 mm Mittellinienverlagerung wird ein Patient in der Regel somnolent, bei 5 bis 8 mm soporös, bei mehr als 8 mm komatös. Diese Faustregel stimmt allerdings nur bedingt, da sehr langsame Massenverschiebungen vom Gehirn erstaunlich lange kompensiert werden können und sich diese Werte eher auf akute, rasch progrediente, Raumforderungen beziehen.

Transtentorielle Herniation:

Gibt es weitere Massenverschiebungen wird der mediobasale Temporallappen nach infratentoriell verlagert. Dabei wird der Hippocampus zwischen Tentorium cerebelli und Hirnstamm eingeklemmt und es kommt zur Schädigung beider Strukturen.

Da dort auch der N. oculomotorius verläuft, kommt es zu einer Dilatation der Pupille. Die parasympathischen Fasern verlaufen nämlich am Außenrand des N. oculomotorius, es resultiert also eine

Abbildung 12.1 Verschiedene Einklemmungssyndrome. Im Text erwähnt sind 3 (cinguläre Herniation), 1 (transtentorielle Herniation) und 6 (foraminale Herniation)



Ophtalmoplegia interna. Eine Seitenzuordnung der Druckschädigung ist klinisch jedoch nicht sicher möglich, da entweder der Nerv direkt geschädigt werden kann, andererseits aber auch auf der kontralateralen Seite der gesamte Hirnstamm gegen das Tentorium gedrückt werden kann.

Foraminale Herniation:

Bei infratentoriellen Drucksteigerungen klemmen die Kleinhirntonsillen den Hirnstamm im Foramen Magnum ein. Dies führt zu Atemstörungen und zu einem Blutdruckabfall.

EINKLEMMUNGS-SYNDROME:

Klinisch werden (zum Teil auch historisch bedingt) folgende Einklemmungs-Syndrome unterschieden:

Frühes dienzephales Syndrom:

Das frühe dienzephale Syndrom soll das erste Anzeichen einer Zwischenhirnschädigung sein und präsentiert sich zunächst einmal mit einer Verhaltensänderung und einer zunehmenden Vigilanzminderung. Meist fallen Konzentrations- und Orientierungsstörungen auf, gelegentlich zeigt sich als Erstsymptom ein ein- oder beidseitiges Horner-Syndrom.

Spätes dienzephales Syndrom:

Beim späten dienzephalen Syndrom kommt es zu einer schwereren Bewusstseinsstörung. Schmerzreize lösen Beugesynergismen der Arme und Strecksynergismen der Beine und des Rumpfes aus. Dies wird auch als ***Dekortikationshaltung*** bezeichnet. Meist lässt sich eine zentrale Atemstörung, wie eine Cheynes-Strokes-Atmung, beobachten. Die Okulomotorik ist intakt, die Pupillen eher eng.

Mesenzephales Syndrom:

Das mesenzephale Syndrom zeichnet sich durch eine Störung der Lichtreaktion und eine Okulomotorikstörung aus. Auf Schmerzreize reagieren die Patienten mit Strecksynergismen aller Extremitäten. Es bestehen eine Maschinenatmung und eine Kreislauf- und Temperaturdysregulation.

Pontines Syndrom:

Das pontine Syndrom ist sozusagen die *Fortsetzung* des Mittelhirn-Syndroms. Klinisch steht der Ausfall weiterer Hirnstammreflexe (Kornealreflex, okulozephaler Reflex) im Vordergrund. Auf Schmerzreize erfolgt nur noch eine geringe Streckreaktion, die Atmung wird flacher.

Medulläres Syndrom:

Das medulläre Syndrom ist das Vollbild der Einklemmung mit einem Ausfall sämtlicher Hirnstammreflexe, dem Absinken von Blutdruck und Körpertemperatur, einer fehlenden Reaktionen auf Schmerzreize, sowie einer Schnappatmung und dann eines Atemstillstandes. Entsprechend kommt es rasch zum Versterben.

PROBLEMFALL HINTERE SCHÄDELGRUBE:

Die Strukturen der hinteren Schädelgrube sind durch die dort extrem beengten Platzverhältnisse und der unmittelbaren Nähe zu Pons und Hirnstamm besonders anfällig für ICP-Erhöhungen. Eine infratentorielle Läsion führt daher im Vergleich zu einer supratentoriell gelegenen Läsion deutlich früher zu Hirnnervenausfällen und Atemstörungen. Auch im Alter, wenn durch eine zunehmende Hirnvolumenminderung supratentoriell Einklemmungs- und Raumforderungs-Syndrome seltener werden, bleibt die hintere Schädelgrube extrem vulnerabel.

Hypoxischer Hirnschaden

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Geschätzte 100.000 kardiopulmonale Reanimationen gibt es im Jahr in Deutschland. Dabei gelingt es - nach optimistischen Literaturquellen - in circa 50% der Fälle, wieder einen stabilen Kreislauf herzustellen, es finden sich aber auch Angaben, bei denen es eher um eine Größenordnung von circa 10% geht. Bei mindestens 50% der Patienten mit erfolgreicher Reanimation kommt es zu einem hypoxischen Hirnschaden, der in seiner Ausprägung, Klinik und Prognose sehr unterschiedlich sein kann.

Begründet ist dieses in der sehr hohen Vulnerabilität der Neurone gegenüber einer Hypoxie. Nach circa zehn Sekunden Sauerstoffzufuhrunterbrechung wird ein Mensch nämlich schon bewusstlos, nach vier bis fünf Minuten gehen die ersten Neuronen zu Grunde. Besonders vulnerabel ist der Hippocampus, besonders resistent der Hirnstamm (daher kommt es auch zum Beispiel zum apallischen Syndrom).

Natürlich ist es so, dass die hypoxischen Hirnschäden um so geringer ausfallen, je rascher und effektiver reanimiert wird. Die absolute Reanimationsdauer hat hingegen offenbar nur einen untergeordneten Effekt, viel wichtiger sind Alter, Komorbiditäten usw.

Nach einer Reanimation sind nahezu alle Patienten komatös, dies fällt erst einmal gar nicht auf, da während der Reanimation ja normalerweise sehr rasch intubiert wird.

THERAPIE:

Neben der sehr kardiologischen und anästhesistischen Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Kreislaufes nach erfolgreicher Reanimation mittels Katecholaminen usw. hat sich in den letzten Jahren die Hypothermie-Behandlung als sehr effektiv erwiesen. Bei dieser werden die Patienten mittels kalter NaCl-Lösungen auf eine Körperkerntemperatur von 33° für 24 Stunden heruntergekühlt und dann über 16 Stunden langsam wieder erwärmt. Sinn und Zweck ist es

den Sauerstoffverbrauch des Gewebes massiv zu reduzieren. Patienten bei denen diese Hypothermie-Behandlung durchgeführt wurde haben ein signifikant besseres Outcome als Patienten ohne diese Behandlung.

UND DANN?

Genau das ist nun meistens das Problem. Auch nach dem Wiedererwärmen persistiert häufig eine schwere Bewusstseinsstörung, andererseits weiß man, dass die meisten Patienten einfach einige Zeit brauchen, um sich zu erholen.

Da zum Einen immer mehr Menschen (verständlicherweise) in Patienten-Verfügungen festlegen, dass sie eben nicht dauerhaft in einem vegetativen Status *dahinvegetieren* möchten und es zum Anderen natürlich auch für Angehörige und Behandlungsteam ganz wesentlich ist, möglichst früh zu wissen, bei welchem Patienten eine Chance auf Erholung besteht und bei welchem nicht, wurden in der Vergangenheit mehrere Prognoseparameter entwickelt. Diese sind durch die Hypothermiebehandlung in ihrer Evidenz zum großen Teil aber wieder unsicherer geworden. Im Einzelnen sind es:

1. Neurologische Untersuchung am dritten Tag nach Reanimation
2. Erloschene kortikale Medianus-SEP drei Tage nach Reanimation
3. Status epilepticus in den ersten 24 Stunden
4. Serum-Konzentration der Neuronen-spezifischen-Enolase (NSE) im Serum drei Tage nach Reanimation

Hieraus kann man zu allererst schlussfolgern, dass man eigentlich allen Patienten zunächst einmal drei Tage Zeit zugestehen muss, da vorher eigentlich kein Prognoseparameter aussagekräftig ist.

Neurologische Untersuchung am dritten Tag nach Reanimation:

Hierbei wird beim nicht sedierten Patienten (wichtig, da sonst witzlos) die Reaktion auf Schmerzreize (und zwar massive) geprüft, meistens entweder durch das Eindrücken des Nagelbettes mit dem Reflexhammer oder aber durch massive intranasale Schmerzreize durch das Stimulieren dort zum Beispiel mit einer Kanüle. Zudem werden Pupillen- und Kornealreflex beurteilt.

Klassischerweise war es so, dass fehlende motorische Reaktionen auf Schmerzreize und erloschene Hirnstammreflexe auch am dritten Tag nach Reanimation als prognostisch äußerst schlechtes Zeichen gewertet wurden, bei hypotherm behandelten Patienten lässt sich dieses aber offenbar nicht so verallgemeinern, wobei die erloschenen Hirnstammreflexe aber deutlich sensitiver für eine schlechte Prognose zu sein scheinen.

Kortikale Medianus-SEP:

Fehlende kortikale Antwortpotentiale im Medianus-SEP (also die Komponente N20) am dritten Tag nach Reanimation gelten immer noch als prognostisch bester Parameter, um ein schlechtes Outcome vorherzusagen.

Nicht mehr verwertbar: Status epilepticus und NSE-Konzentration

Das Auftreten eines myoklonischen Status epilepticus (nicht das Auftreten einzelner Myoklonien, die finden sich bei dem überwiegenden Teil aller hypoxischen Patienten) und eine erhöhte

NSE-Konzentration im Serum gelten bei Patienten mit Hypothermiebehandlung nicht mehr als schlechter Prognoseparameter. Dies liegt daran, dass durch die Hypothermie-Behandlung eben auch Patienten eine gute Prognose haben, die ohne diese Behandlung unweigerlich gestorben wären.

Bildgebung:

Ein generalisiertes Hirnödem, eine aufgehobene Mark-Rinden-Grenze und hyperdense Stammganglien (siehe Abbildung) gelten als klinisch erprobter (aber offenbar nicht ausreichend evidenzbasierter) Prognoseparameter. Dennoch ist es so, dass ein Patienten mit einem CT ähnlich dem abgebildeten sehr wahrscheinlich eine infauste Prognose hat.

ISOLIERTE SCHÄDIGUNGEN DES ZEREBRALEN CORTEX:

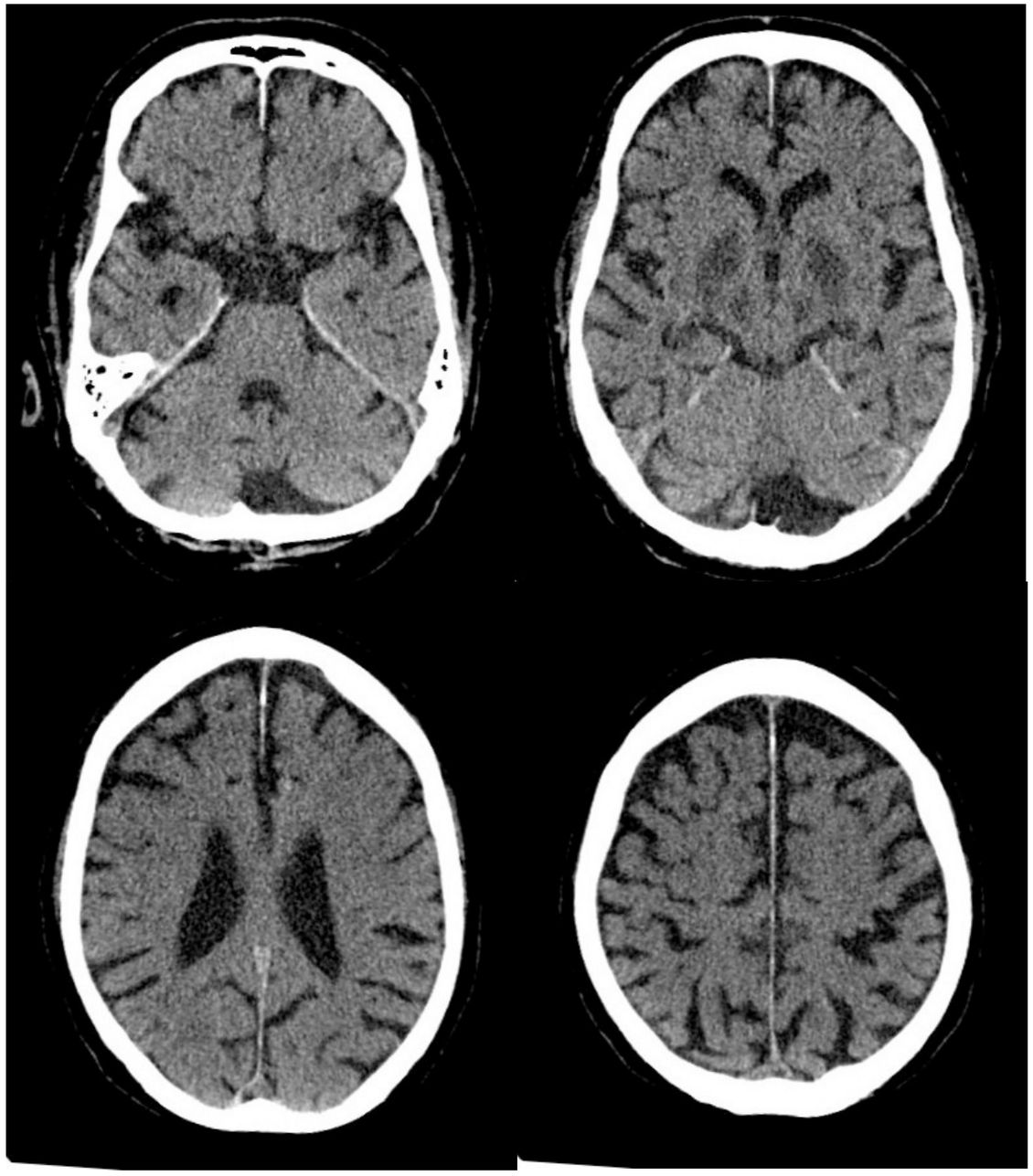
Da der Hirnstamm gegenüber Ischämien bedeutend unempfindlicher ist als der Cortex, kann es bei Hypoxien zu einem Ausfall der Großhirnfunktionen bei erhaltenen Hirnstammfunktionen kommen, häufiger sicherlich aber zu einem generalisierten hypoxischen Hirnschaden. Ein Beispiel für die Affektion des Großhirns bei erhaltenen Hirnstammfunktionen ist das ***apallische Syndrom***. Die Patienten scheinen komatös zu sein, sind durch die erhaltenen Aktivierungsfunktionen der Formation reticularis jedoch wach. Auf Schmerzreize reagieren sie zum Beispiel mit vegetativen Symptomen.

Hirntod

DEFINITION:

Der Hirntod ist dann eingetreten, wenn die Funktion von Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm irreversibel erloschen ist. Herz- und Kreislauffunktion werden dabei durch eine Beatmung und ggfs. eine

Abbildung 12.2 Hypoxischer Hirnschaden im CCT. Während Pons und Kleinhirn relativ unbeeinträchtigt erscheinen, fallen die bds. hyodensen Stammganglien und die aufgehobene Mark-Rinden-Differenzierung im Großhirn auf.



Katecholamingabe aufrechterhalten. So gesehen ist der Hirntod ein *Produkt* der modernen Intensivmedizin. Ohne sie gäbe es dieses Syndrom gar nicht, der Hirntod würde immer auch zum Herztod führen und anders herum.

ÄTIOLOGIE:

Der Hirntod ist nahezu immer das Resultat einer massiven Hirndruck-Steigerung. Diese kann entweder ischämisch, entzündlich, raumforderungsbedingt oder im Rahmen einer Hypoxie entstanden sein.

Die in Deutschland zur Organspende angemeldeten Patienten hatten zu einem überwiegenden Teil zuvor eine intrakranielle Blutung oder eine Hypoxie im Rahmen einer Reanimation erlitten. Sicherlich gibt es auch noch die erwähnten vielen anderen Gründe für den Hirntod, in der Anzahl der Fälle scheinen sie jedoch weniger bedeutsam zu sein.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Die zunehmende ICP-Steigerung führt wie oben erwähnt zu einer Abnahme des zerebralen Perfusionsdruckes und damit irgendwann zu einem zerebralen Zirkulationsstillstand. Folge sind große Ischämien (schlussendlich ein Gesamtinfarkt des Gehirns) und ein globaler Verlust der Hirnfunktionen. Dabei fallen die Hirnfunktionen klinisch früher aus, als elektrophysiologisch. Dabei ist noch einmal wichtig zu betonen, dass der Hirntod nur dann bescheinigt werden kann, wenn wirklich alle Hirnfunktionen irreversibel ausgefallen sind. Alle (relativ häufigen) Formen schwerster hypoxischer Hirnschäden, die so was wie einen *Fast-Hirntod* darstellen und sicherlich eine sehr schlechte Prognose haben, sind aber eben *kein* Hirntod.

KLINIK:

Klinisch imponiert ein völliger Ausfall der Hirnnerven, eine schlaffe Tetraparese, ein Fehlen der Hustenreaktion beim Absaugen und bei Manipulationen am Tubus und eine Temperaturregulationsstörung.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose des Hirntods ist immer, wenn eine Organspende angestrebt wird, an formale Kriterien gebunden, die zum Beispiel hier nachgesehen werden können. Hauptbestandteil der Diagnostik ist die klinische Untersuchung, die durch apparative Verfahren untermauert werden kann.

Im EEG findet sich beim Hirntod ein ***Nulllinien-EEG***, in der Dopplersonographie der weiter oben erläuterte zerebrale Perfusionsstillstand. Sowohl AEP, als auch SEP sind zudem ausgefallen.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Intrakranieller Druck

DGN-Leitlinie: Hypoxische Enzephalopathie (HE)

Literatur:

Bösel J, Möhlenbruch M, Sakowitz OW. Neuigkeiten und Perspektiven der Neurointensivmedizin. Nervenarzt 2014;85(8):928–38.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Hamann G, Bender A, Voller B, Bühler R, Scheidt von W, Hansen H. Hypoxische Enzephalopathie (HE). Akt Neurol 2012;39(06):309–21.

Kuramatsu J, Huttner H, Staykov D. Was gibt es Neues zum Thema invasives Neuromonitoring? Akt Neurol 2015;42(03):130–40.

Leithner C, Storm C, Hasper D, Ploner C. Prognose der Hirnfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation und therapeutischer Hypothermie. Akt Neurol 2012;39(03):145–54.

Rosengarten B, Heneka M, Axer H. Aktuelle Therapie der Sepsis auf der neurologischen Intensivstation. Akt Neurol 2015;42(03):148–55.

Rosengarten B, Mayer K, Lichtenstern C. Aktuelle Therapie der Sepsis auf der neurologischen Intensivstation Teil 1: generelle Aspekte der Sepsistherapie. Akt Neurol 2014;41(03):156–61.

Staykov D. Neues in der neurologischen Intensivmedizin. Akt Neurol 2013;40(05):249–57.

Welschehold S, Boor S, Reuland K, et al. Apparative Zusatzverfahren bei der Hirntoddiagnostik. Dtsch Arztebl Int 2012;109(39):624–30.

Neurologische intensivpflichtige Erkrankungen

Status epilepticus

GENERELLES, DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Ein Status epilepticus kann im Rahmen jeder Epilepsie-Form auftreten. Klinisch unterscheidet man vor allem zwischen einem konvulsiven und einem nicht-konvulsiven Anfallstatus.

Bei generalisierten epileptischen Anfällen gilt nach neuer Definition jeder Anfall der länger als fünf Minuten dauert als Status epilepticus. Ebenso bezeichnet man eine Serie von Anfällen bei denen der Patient zwischen den einzelnen Anfällen nicht mehr das volle Bewusstsein erlangt als Status epilepticus. Bei fokalen Anfällen oder Absencen gilt ein Anfall von 20 bis 30 Minuten erst als Status, da hier die Letalität deutlich geringer ist.

PATHOPHYSIOLOGIE UND PROGNOSE:

Lebensbegrenzend beim Status epilepticus ist neben einer Hypoxie eine Elektrolytentgleisung auf Grund der massiven Muskelarbeit und der insuffizienten Atmung. Der generalisierte epileptische Anfallstatus, welcher mit einer Inzidenz von immerhin 16/100.000 und Jahr auftritt ist ein lebensbedrohlicher Notfall mit immerhin einer Letalität zwischen 5 und 20% (sehr abhängig vom Allgemeinzustand und der Grunderkrankungen).

THERAPIE:

Beim Status epilepticus wird eine Stufentherapie eingesetzt, die eigentlich auf der Intensivstation zu erfolgen hat. Im klinischen Alltag werden die meisten Patienten mit einem Status sicherlich auf der Notaufnahme behandelt und der Status dort durchbrochen. Spätestens nach 30 Minuten undurchbrochenem Status epilepticus muss der Patient jedoch intubiert, beatmet und muskelrelaxiert werden.

1. Der Status epilepticus wird zunächst mit einem Benzodiazepin, zum Beispiel Lorazepam (Tavor) behandelt.

2. Bei anhaltenden Konvulsionen werden Antikonvulsiva gegeben. Ganz klassisch (und immer noch leitliniengerecht) wird der Status epilepticus mit Phenytoin durchbrochen, wegen der schwerwiegenden Nebenwirkungen und der komplizierten Applikation (separate Venenverveilkanüle, Paravasate sind extrem Gewebe-schädigend), werden im klinischen Alltag eher Valproat und Levetiracetam eingesetzt (Dosierung siehe hier).

3. Bleibt es weiterhin beim Therapieversagen wird eine Intubationsnarkose durchgeführt, klassischerweise als Barbituratnarkose mit Phenobarbital (Luminal, bis es im EEG zum Auftreten eines burst-suppression-Musters kommt. Offensichtlich

Abbildung 12.3 Stufentherapie des Status epilepticus. Beispiel eines Behandlungsprotokolls

1. Stufe: Benzodiazepine

Dosierung Lorazepam (Tavor i.v. 2 mg, im Kühlschrank)											
Gewicht	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Dosis	5	6		7		8		9		10	
Lorazepam	Dosierung: 0,1 mg/kg KG										
	2 mg/min, max. 10 mg										
Diazepam	*10 mg/min, max. 30 mg*										
Clonazepam	*1 mg/min, max. 13 mg*										
Midazolam	*2 mg/min, max. 7,5 mg*										

2. Stufe: Antikonvulsiva

Dosierung Valproat (Ergenyl Infusionslösung 400 mg)											
Gewicht	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1. Bolus	1500	1700	1800	2000	2100	2300	2400	2600	2700	2900	3000
2. Bolus	500	600		700		800		900		1000	
Dosierung	1. Bolus 30 mg/kg KG über 5-10 min										
	2. Bolus 10 mg/kg KG										

Dosierung Levetiracetam (Levetiracetam Infusionslösung 500 mg)											
Gewicht	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
30 mg/kg KG	1500	1700	1800	2000	2100	2300	2400	2600	2700	2900	3000
60 mg/kg KG	3000	3300	3600	3900	4200	4500	4800	5100	5400	5700	6000
Dosierung	30-60 mg/kg KG über 15 min										

Dosierung Phenytoin (Phenhydan Infusionslösung 250 mg)											
Gewicht	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Gesamt	*1000*	*1100*	*1200*	*1300*	*1400*	*1500*	*1600*	*1700*	*1800*	*1900*	*2000*
Bolus	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
Infusion	750	850	950	1050	1150	1250	1350	1450	1550	1650	1750
Dosierung	20 mg/kg KG										
	250 mg als Bolus über 5 min -> 50 mg/min, Rest über 20-30 min										
	Nicht mischen mit anderen i.v.-Medikamenten, darf nicht para laufen										

3. Stufe: ITN-Narkose

Anästhesie anrufen (5517) & Intensiv (1510)
Barbiturat-Narkose:
4-7 mg Thiopental als Bolus
500 mg/h Erhaltungsdosis

Zeitdokumentation				
Beginn Status				
Übergabezeit				
Ankunft Arzt				
Benzodiazepine				
Antikonvulsivum				
Anästhesie				
Durchbrochen				
Dauer				

Medikamente (1., 2., 3. ...)	
Benzodiazepine	
Lorazepam	
Diazepam	
Clonazepam	
Midazolam	
Antikonvulsiva	
Valproat	
Levetiracetam	
Phenytoin	
ITN-Narkose	
Thiopental	

sind nach aktueller Datenlage eine tiefe Propofol-Narkose und die hochdosierte Midazolam-Gabe genauso wirksam.

Zusätzlich sollen laut Leitlinien bei jedem Status epilepticus 100 mg Thiamin und 50 ml 50%ige Glucose infundiert werden.

Nonkonvulsiver Status epilepticus

Nonkonvulsive Status sollen 25 bis 50% aller Status epilepticus ausmachen. Die Diagnosestellung eines nonkonvulsiven Status ist klinisch ziemlich schwierig und gelingt in der Regel nur mittels EEG. Dies ist auch einer der Gründe, warum in der Neurologie in der Regel bei jedem bewusstseinsgetrübten Patienten ein EEG angefertigt wird (dies und die Herpes-Enzephalitis). Die gängigen nonkonvulsiven Status sind folgende:

ABSENCENSTATUS:

Der Abscencenstatus macht nur 1 bis 6 % aller Status epilepticus aus, ist aber aus einem Grund interessant: Er tritt in der Regel - insbesondere - bei Erwachsenen nur als symptomatischer und getriggerter Status epilepticus auf. Diagnostiziert wird er mittels EEG, in dem sich dann die Absencen-typischen Spike-Wave-Komplexe zeigen. Da durch einen Absencenstatus keine Hirnschädigung zu erwarten ist, wird von einer zu aggressiven Therapie abgeraten.

STATUS EPILEPTICUS KOMPLEX-FOKALER ANFÄLLE:

Auch der komplex-fokale Anfallstatus - der bis zu 44% aller Status epilepticus ausmachen soll und somit der häufigste nonkonvulsive Status epilepticus ist - macht wahrscheinlich keine dauerhafte Hirnschädigung. Andererseits treten komplex-fokale epileptische Anfälle insbesondere als symptomatische Epilepsie bei vorerkrankten Gehirnen auf, so dass diese Hypothese schlecht überprüfbar und umstritten ist. Auch hier lässt sich die Diagnose klinisch meist nicht von einem Delir o.ä. differenzieren, das EEG ist somit unverzichtbar. Die Therapie entspricht der Therapie eines generalisierten Status epilepticus.

SUBTLE STATUS:

Hiermit ist der Zustand einer elektromechanischen Entkopplung der Motorik nach längerem generalisierten Anfallstatus gemeint. Verkompliziert wird die Diagnosestellung dadurch, dass Patienten im Rahmen eines längeren epileptischen Anfalls / eines Status epilepticus häufig irgendwann intubiert und beatmet werden und so sozusagen iatrogen elektromechanisch entkoppelt werden, das Gehirn aber *weiterkrampft*. Auch hier ist die Diagnosestellung klinisch kaum möglich, die Prognose auf Grund der langen generalisierten Anfallsdauer schlecht.

Malignes Neuroleptika-Syndrom

DEFINITION:

Beim malignen Neuroleptika-Syndrom handelt es sich um die schwerste bekannte Nebenwirkung der Therapie mit typischen Neuroleptika. Prädisponierende Faktoren sind Dehyrdatation, Agitiertheit, Psychosen, Eisenmangel und hirnorganische Vorerkrankungen.

KLINIK:

Durch die ja eigentlich therapeutisch gewollte Blockade von Dopaminrezeptoren kommt es durchschnittlich fünf Tage nach Neuroleptikaeinnahme zu einer überschießenden Muskeltonuserhöhung (Parkinson-Syndrom), einer Hyperthermie (Fieber) und zu Blutdruckregulationsstörungen. Weitere typische klinische Befunde sind Tachykardie, Tachypnoe, starkes Schwitzen, übermäßige Speichelproduktion, Koma.

THERAPIE:

Die Therapie besteht in sofortigem Absetzen des Neuroleptikums, intensivmedizinischer Überwachung und gegebenenfalls Gabe von Dopamin-Agonisten wie Amantadin.

PROGNOSE:

Die Erkrankung bildet sich circa 14 Tage nach Absetzen wieder zurück. Die Mortalität beträgt aber immerhin 22%.

Bei Wiederaufnahme der Neuroleptikamedikation sind Rezidive häufig. Muss aus medizinischen Gründen zwingend ein Neuroleptikum gegeben werden sollten atypische Neuroleptika wie Clozapin (Leponex), Olanzapin (Zyprexa) oder Quetiapin (Seroquel) gegeben werden.

Myasthenische Krise

DEFINITION:

Bei der myasthenischen Krise handelt es sich um eine meist durch Myasthenie-verstärkende Medikamente hervorgerufenen akute Exazerbation einer Myasthenia graves. Zu den auslösenden Medikamenten gehören Muskelrelaxantien, Antibiotika, Lokalanästhetika, Antiarrhythmika, Lithium, β-Blocker, Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva usw.

KLINIK:

Es kommt zu einer progredienten Muskelschwäche mit Dyspnoe, Sekretstau in den Bronchien (und hierdurch häufig einer Pneumonieentwicklung), Tachykardie und starkem Schwitzen. Die Klinik entwickelt sich akut innerhalb weniger Tage.

THERAPIE:

Die Therapie besteht in intensivmedizinischer Überwachung, gegebenenfalls Intubation und Beatmung, dem sofortigen Absetzen aller anzuschuldigender Medikamente, einer Cholinesterasehemmer-Gabe über einen Perfusor, Atropingabe und einer Immunsuppression mit Steroiden und Azathioprin (Imurek) nach Stabilisierung des Patienten. Seltener ist die Durchführung einer Plasmapherese nötig.

DIFFERENTIALDIAGNOSE:

Wichtigste Differentialdiagnose ist die cholinerge Krise durch Cholinesterasehemmer-Überdosierung. Diese geht jedoch v.a. mit Unruhe, Durchfällen und Muskelkrämpfen einher.

Rhabdomyolyse

DEFINITION UND ÄTIOLOGIE:

Als Rhabdomyolyse versteht man eine ausgedehnte Nekrose der Muskulatur mit Freisetzung von Myoglobin, CK, Kalium, Phosphat und Harnsäure. Die Ätiologie kann vielfältig sein, zum Beispiel durch Traumen, Ischämien, exzessive Muskelaktivität (epileptische Anfälle), Medikamente usw. Viele Muskelerkrankungen sind disponierend für eine Rhabdomyolyse.

KLINIK:

Die Patienten zeigen eine akute generalisierte Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Muskelschwellungen und hierdurch zum Teil Kompartment-Syndrome. Kopf und Hals sind praktisch nie mitbetroffen. Durch die Kaliumfreisetzung kann es zu einer Hyperkaliämie mit all ihren Folgen wie Herzrhythmusstörungen usw. kommen, durch die Myoglobinfreisetzung zu einer Tubulusnekrose und hierdurch zu einem akuten Nierenversagen.

Bei Patienten mit einer Rhabdomyolyse ist das Risiko einer disseminierten intravasalen Koagulopathie deutlich erhöht.

DIAGNOSTIK:

Die CK ist meistens auf > 10.000 U/l erhöht, Myoglobin lässt sich nur für wenige Stunden im Urin nachweisen. Wichtig ist die regelmäßige Kontrolle von Elektrolyten (inkl. Kalzium und Phosphat) und der Nierenretentionsparameter. Im EMG findet sich in den betroffenen Muskeln nach 10 bis 14 Tagen pathologische Spontanakitivtät.

THERAPIE:

Eine ausgeprägte Rhabdomyolyse ist eine intensivpflichtige Erkrankung. Prinzipiell erfolgt der Ausgleich von Elektrolytstörungen und eine Steigerung der Diurese. Zusätzlich kann der Urin durch Bicarbonat-Gabe auf einen pH von 7 bis 8 angehoben werden. Bei Bedarf muss eine Dialyse durchgeführt werden.

Botulismus

ÄTIOLOGIE:

Beim Botulismus handelt es sich um eine durch die Toxine A, B und E von Clostridium botulinum hervorgerufene Vergiftung. Man unterscheidet

- den klassischen Botulismus, welcher durch den Verzehr verdorbener und toxinhaltiger Lebensmittel hervorgerufen wird,
- den Säuglingsbotulismus, bei welchem vom Säugling aufgenommene Clostridium botulinum-Sporen im Darm keimen und dort das Toxin bilden
- und den in Deutschland extrem seltenen Wundbotulismus.

PATHOPHYSIOLOGIE UND KLINIK:

Botulinumtoxin blockiert irreversibel die Ausschüttung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte und an autonomen Nervenendigungen. Vorbote der Erkrankung ist v.a. Übelkeit, welche in der Latenzzeit von 12 bis 36 Stunden auftritt. Dann kommt es in der Regel zunächst zu Hirnnervenausfällen und einer absteigenden Tetraparese. Zudem bilden sich vegetative Symptome, wie Mydriasis, Blasen- und Darmlähmungen, Tachykardien und Mundtrockenheit aus. In 10% der Fälle kommt es zu einer Bewusstseinstrübung, deren Pathogenese nicht geklärt ist.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose erfolgt klinisch und im Tierversuch (Injektion von Patientenserum) als Bestätigungstest. Neurographisch können erniedrigte SAP bei normaler NLG auftreten, im Liquor finden sich oft eine Eiweißvermehrung und eine Pleozytose.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Alle Patienten mit einem Botulismus müssen auf die Intensivstation aufgenommen werden. Es erfolgt die Einlage einer Magensonde mit Spülung, zudem wird versucht, den Patienten zum Abführen zu bringen. Bei respiratorischer Insuffizienz erfolgt die Intubation und Beatmung. Zudem gibt man Botulismus-Antitoxin.

Bei Wundbotulismus wird die Gabe von Penicillin i.v empfohlen.

Die Letalität beträgt etwa 10%, bei Überleben entwickeln sich die Symptome meist folgenlos zurück. Der Verdacht auf Botulismus, die Erkrankung, Tod und Toxinnachweis sind meldepflichtige Ereignisse.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Status epilepticus im Erwachsenenalter

DGN-Leitlinie: Botulismus

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Holtkamp M. Status Epilepticus. Akt Neurol 2012;39(08):429–36.

Rosenow F, Knake S, Hamer HM. Nonkonvulsiver

Status epilepticus. Nervenarzt 2012;83(12):1551–8.

Schumm F, Henze T. Symptomatische Therapie bei Myasthenia gravis und anderen neuromuskulären Übertragungsstörungen. Akt Neurol 2011;38(04):178–89.

Kapitel 13

Neurotraumatologie

Schädel-Hirn-Trauma

Traumatische Hirnblutungen

Wirbelsäulen-Verletzungen

Schädel-Hirn-Trauma

Allgemeines zum Schädel-Hirn-Trauma

DEFINITION UND KLASSIFIKATION:

- Als S*chädel-Trauma* oder Schädelprellung versteht man eine Kopfverletzung ohne Bewusstseinsstörung,

- als ***Schädel-Hirn-Trauma (SHT)*** eine Kopfverletzung mit zumindest einer Bewusstseinstrübung.

Das SHT wird aktuell eigentlich ziemlich übersichtlich und gut verständlich nach der initialen Glasgow Coma Scale in drei Schweregrade eingeteilt. Dennoch werden die *alten* Begrifflichkeiten im klinischen Alltag auch weiterhin verwendet, so dass sie hier kurz vorgestellt werden sollen:

- Commotio cerebri (Gehirnerschütterung): SHT mit Bewusstseinsverlust (< 1 Stunde), Amnesie (< 8 Stunden) und evtl. mit postcommotionellem Verwirrtheitszustand über mehrere Stunden.

- Contusio cerebri: SHT mit traumatischer Hirnsubstanzschädigung. Entweder nachgewiesen durch Bewusstlosigkeit (> 1 Stunde) oder Amnesie (> 8 Stunden) und Verwirrtheitszustand (> 24 Stunden) oder durch fokal neurologische Ausfälle auch ohne Bewusstseinsverlust oder durch Darstellung frischer Schädigung mittels Bildgebung.

Tabelle 13.1 Einteilung des Schädelhirntraumas

Grad	GCS	Klinik
I leicht	13 - 15	Bewusstlosigkeit/Bewusstseinstrübung < 1 h, EEG-Veränderungen für maximal 24 h, vollständige Wiederherstellung.
II mittelschwer	9 - 12	Bewusstlosigkeit/Bewusstseinstrübung < 24 h.
III schwer	3 - 8	Bewusstlosigkeit > 24 h und/oder Hirnstammzeichen.

- Compressio cerebri: SHT mit sekundärer Hirnsubstanzschädigung durch Hirndrucksymptomatik. D.h. nach Commotio oder Contusio kommt es im Verlauf zu einer erneut einsetzenden Bewusstseinsstörung.

- Postkontusionelles Syndrom / Posttraumatische Enzephalopathie: Unscharf definierter Symptomkomplex mit Hirnleistungsstörungen (Konzentration, Aufmerksamkeit), Antriebsstörungen und z.T auch Wesensveränderungen. Das postkontusionelle Syndrom geht oft mit posttraumatischen Kopfschmerzen einher.

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Schädel-Hirn-Traumen treten mit einer Inzidenz von 200 bis 300 Fällen / 100.000 Einwohner auf. 50% der Patienten sind jünger als 25 Jahre,

15% sind Kinder unter fünf Jahren. 30% der Patienten mit SHT werden intensivpflichtig, 70% aller Polytraumen gehen mit einem SHT einher. Die Verteilung der SHT auf die Schweregrade sieht in Europa wie folgt aus: 8:1:1 (leicht / mittelschwer / schwer).

70% der SHT entstehen bei Verkehrsunfällen, circa 10% im Haushalt, 8% bei Arbeitsunfällen, 5% bei Sportverletzung, davon 20% unter Alkoholeinfluss.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Beim SHT können verschiedene Verletzungsmechanismen identifiziert werden. Direkt durch das Trauma entstehen Kontaktverletzungen und Dezelerationsverletzungen.

Kontaktverletzungen:

Als Kontaktverletzung bezeichnet man Gewebeschäden, die durch den abrupten Zusammenprall von Gehirnparenchym und Schädelknochen kommt. Hieraus resultieren vor allem fokale, oft hämorrhagische, Verletzungen, typischerweise mit ***Coup*** und ***Contre-Coup***.

Dezelerationsverletzungen:

Bei Dezelerationsverletzungen kommt es zu einer *Abscherung* von Axonen. Es resultiert das ***diffuse axonale Trauma (DAI)*** mit zum Teil hochgradigen Funktionsstörungen des Gehirns. In der Bildgebung finden sich höchstens diffuse, kleine Blutungen, bei maximal beeinträchtigtem klinischen Zustand, oft mit Bewusstseinsverlust. Diese Inkongruenz zwischen klinischem Befund und radiologischem Bild ist wegweisend für die Diagnose.

Sekundäre traumatische Hirnschädigungen:

Im Rahmen eines posttraumatischen Blutdruckabfalls in der Schocksituation bei gleichzeitig steigendem intrazerebralen Druck durch ein Hirnödem kommt es zu einer Abnahme des zerebralen Perfusionsdruckes und einer Hypoxie des Gehirns mit dem Untergang von Neuronen. Für Patienten mit einer initialen GCS < 8 bedeutet eine Hypotension von < 90 mmHg eine Zunahme der Letalität um 150%.

SOFORTMAßNAHMEN:

Initial sollte eine stabile Seitenlage erfolgen, bei HWS-Verletzungen ist die Überstreckung des Kopfes allerdings nicht empfehlenswert. Der Transport in die Klinik erfolgt in der Regel mittels Vakuummatratze und stiff neck, der Effekt der spinalen Immobilisation ist allerdings fraglich.

Bei stabilem Kreislauf verbessert eine Oberkörperhochlagerung den venösen Abfluss, bei instabiler Kreislaufsituation verursacht man so genau das Gegenteil, und verringert den zerebralen Perfusionsdruck. Mittels Gabe von 6 l O2 über eine Maske, bzw. 3 l über eine Nasensonde sollte die SO2 bei über 95% gehalten werden. Eine Intubation ist bei einer initialen GCS < 9 indiziert oder bei Verletzungen die eine rasche Verschlechterung der Spontanatmung befürchten lassen (hohe Querschnittslähmung, Mittelgesichtsfrakturen).

Durch die großzügige Gabe isotoner kolloidaler Lösungen soll der systolische Blutdruck möglichst über 120 mmHg gehalten werden. Hypotone Lösungen (Glucose 5% oder Ringer-Lactat) sind wegen der Gefahr der Verstärkung eines Hirnödems kontraindiziert.

DIAGNOSTIK:

Eine erste Diagnostik erfolgt direkt am Unfallort mittels kurzer neurologischer Untersuchung (Bewusstseinszustand, Beurteilung der Pupillen, Bewegung der Extremitäten) und durch die Einschätzung mit Hilfe der Glasgow Coma Scale.

Die weitere Diagnostik erfolgt in der Klinik. Hierzu gehört eine Überwachung der Vitalfunktionen, eine Inspektion im Hinblick auf Hämatome (Monokelhämatom sind nahezu beweisend für Schädelbasisfrakturen), Blutungen aus Ohr oder Nase oder Liquorrhoe (ebenfalls hochgradiger V.a. Schädelbasisfraktur) und Enophtalmus. Kalotte und Gesichtsschädel (insbesondere Orbitaränder und Jochbein) müssen palpatorisch auf Frakturverdacht untersucht werden. Zudem werden Stabilität von Schulter, Thorax und Becken, sowie eine evtl. Klopfschmerzhaftigkeit der Wirbelsäule geprüft. Erneut muss die Bewusstseinslage überprüft und die Pupillen beurteilt werden. Eine einseitige Pupillenerweiterung oder Einschränkung der Lichtreaktion spricht für eine Bedrängung des N. oculomotorius durch eine Einklemmung im Tentorium.

Indikationen für die CT:

Unabhängig vom Schweregrad des SHT ist die CT indiziert: Bei Schädelfrakturen oder sekundärer Eintrübung, fokal-neurologischen Aus- oder Anfällen, sowie einer geplanten Sedierung/Intubation, da der Patienten dann klinisch-neurologisch nur noch äußerst eingeschränkt zu beurteilen ist. Indiziert ist eine CT zudem zum Ausschluss einer neurochirurgisch interventionsbedürftigen Läsion, wenn die GCS zwei Stunden nach dem Trauma < 15 ist, wenn der Verdacht auf eine offene oder eine Impressionsfraktur des Schädels besteht, bei Hinweisen auf eine Schädelbasisfraktur (s.o.), bei ≥ zweimaligem Erbrechen oder einem Lebensalter > 65 Jahre.

Ebenfalls indiziert ist eine CT bei einer retrograden Amnesie > 30 Minuten, bei gefährlichen Unfallmechanismen (Fußgänger, welcher vom Auto erfasst wurde, aus dem Fahrzeug geschleuderte Autoinsassen, Sturz aus > 1 m Höhe, bzw. mehr als fünf Treppenstufen.

Eine CT ist ***nicht indiziert***, wenn der Patient keine Kopfschmerzen hat, nicht Erbrochen hat, jünger als 65 Jahre ist, keine Intoxikation oder Störung des Kurzzeitgedächtnis oder Verletzungen oberhalb der Klavikula vorliegen.

Vom konventionellen Schädelröntgen mit Dens-Zielaufnahmen sollte Abstand genommen werden. So beträgt die Sensitivität zur Detektion von SHT nur 38%, von Schädelfrakturen 85%. Indiziert ist das Schädelröntgen natürlich weiterhin bei der Ventilüberprüfung eines ventrikuloperitonealen Shunts.

Weitere apparative Diagnostik:

Ein konventionelles Röntgen der HWS kann bei Nackenschmerzen, einer eingeschränkten Beweglichkeit oder entsprechender radikulärer Symptomatik angefertigt werden. Eine MRT kann sehr gut das diffuse axonale Trauma durch die Darstellung der disseminierten Ödeme nachweisen. Das EEG hat außer bei komatösen Patienten keine praktische Bedeutung bei der direkten Traumadiagnostik mehr. SEP können eine Querschnittssymptomatik verifizieren. Die Doppler- und Duplexsonographie dient dem Nachweis von Dissektionen und bei einer SAB der Detektion von Gefäßspasmen. Die Angiographie ist bei Sinusverlezungen, Dissektionen oder traumatischen Carotis-Cavernosus-Fisteln indiziert.

Leichtes Schädel-Hirn-Trauma

KLINIK:

Die Patienten sind oft initial bewusstlos. Die Bewusstlosigkeit kann jedoch auch fehlen. Eine kurze anamnestische Lücke kommt regelhaft vor, meistens besteht eine retrograde Amnesie bis kurz vor den Unfallhergang und im Rahmen des ebenso fast regelhaft auftretenden posttraumatischen Verwirrtheitszustands eine anterograde Amnesie.

VORGEHEN:

Bei Risikopatienten (siehe CT-Indikationen) sollte eine stationäre Aufnahme für mindestens 24 Stunden erfolgen, bei allen anderen Patienten kann auch eine ambulante Weiterbehandlung erfolgen. In diesem Fall sollte der Patient jedoch über Hirndrucksymptome aufgeklärt und dies schriftlich dokumentiert werden.

Mittelschweres und schweres Schädel-Hirn-Trauma

KLINIK:

Hier bestehen oft längere Bewusstseinsstörungen. Es kann direkt zu fokalen Ausfällen oder epileptischen Anfällen kommen. Hirnnervenausfälle, Hirndruck- oder Einklemmungszeichen direkt am Unfallort sind ein prognostisch ungünstiger Faktor.

SOFORTMAßNAHMEN UND THERAPIE:

Die Gabe von 250 ml NaCl 7,5% verbessert bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg die Prognose deutlich. Für Mannitol, Steroide, Hyperventilation oder Hypothermie ist die Datenlage nicht so eindeutig. Als positiv haben sich Normothermie und strenge Blutzuckereinstellung erwiesen. Die prophylaktische Gabe von Antiepileptika hat sich nicht bewährt.

Als Faustregel für eine chirurgische Intervention bei Kalottenfrakturen gilt, dass eine operative Korrektur einer Schädelfraktur erfolgen sollte, wenn eine Verschiebung von Knochenfragmenten > einer Kalottenbreite vorliegt, da dann das Risiko einer symptomatischen Epilepsie signifikant erhöht ist. Bei schwerem SHT oder bei Raumforderungen mit einer Mittellinienverlagerung > 5 mm ist die Anlage einer Hirndrucksonde indiziert.

KOMPLIKATIONEN:

Ein Hirnödem tritt meistens innerhalb der ersten 24 Stunden auf und erreicht nach zwei bis drei Tagen sein Maximum. Circa 20% der Patienten erleiden epileptische Frühanfälle, bei circa 10 bis 15% gehen diese in eine posttraumatische Epilepsie über.

Weitere Komplikationen sind nach intrazerebraler Blutung die Entwicklung eines Hydrozephalus, bei Duraverletzungen (Lufteinschlüsse im CCT) Meningitiden, Carotis-Cavernosus-Fisteln und allgemeine Komplikationen wie Druck- und Magenulcera, Pneumonien usw.

PROGNOSE:

Die Letalität hängt vor allem von der Punktzahl auf der GCS ab, bei Werten zwischen 5 und 7 liegt sie bei circa 42%, bei 3 bis 4 sogar bei 81%. Schädelbasisfrakturen gelten vor allem deshalb als schwere Verletzung weil sie das Korrelat eines schwersten Traumas darstellen. Das Felsenbein ist nämlich mit der härteste Knochen des Menschen. Selbst bei guter klinischer Erholung ist nach einem schweren oder mittelschweren SHT in über 50% der Fälle eine berufliche

Wiedereingliederung nicht möglich. Ursache hierfür sind meist persistierende Kopfschmerzen oder Konzentrationsstörungen.

Weiterführendes

Literatur:

Bösel J, Möhlenbruch M, Sakowitz OW. Neuigkeiten und Perspektiven der Neurointensivmedizin. Nervenarzt 2014;85(8):928–38.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Etgen T, Höcherl C, Gsottschneider L, Freudenberger T. Vasospastischer asymptomatischer Mediateilinfarkt nach traumatischer Subarachnoidalblutung. Nervenarzt 2013;84(6):720–2.

Kuramatsu J, Huttner H, Staykov D. Was gibt es Neues zum Thema invasives Neuromonitoring? Akt Neurol 2015;42(03):130–40.

Staykov D. Neues in der neurologischen Intensivmedizin. Akt Neurol 2013;40(05):249–57.

Steinhoff BJ, Weyerbrock A, Staack AM, Zentner J. Chronisch subdurales Hämatom als vital bedrohliche Mimikry einer Absencenhäufung. Nervenarzt 2014;85(8):1001–3.

Traumatische Hirnblutungen

Epidurales Hämatom (EDH)

ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Bei epiduralen Hämatomen handelt es sich in 80% um arterielle Blutungen, meist aus der A. meningea media. In 15% sind epidurale Hämatome venöser Genese, dann gehen sie von Duravenen oder Verletzungen des Sinus sagittalis oder -transversus aus.

Fast immer findet sich als Auslöser eines EDH ein Schädel-Hirn-Trauma mit umschriebener Gewalteinwirkung auf den Schädel. Epidurale Hämatome gehen regelmäßig mit Schädelfrakturen einher. Der Frakturspalt ist meist sehr klein und der Bruch reponiert sich selbst, aufgrund der enormen Scherkräfte – die zum Bersten des Schädelknochens nötig sind – ist die Gewebeverletzung meist sehr groß. Der Knochen *schnappt* sozusagen in seine Ausgangsposition zurück, nachdem er zuvor *eingedellt* wurde.

LOKALISATION:

70% der EDH finden sich temporal, 17% frontal und 13% parietal. Praktisch nie (< 5%) sind sie infratentoriell lokalisiert. EDH sind in der Regel eiförmig und gehen nicht über die Suturen hinaus, da dort die Dura mater fest mit dem Schädelknochen verbunden ist.

KLINIK:

Die typische Klinik besteht in schweren zunehmenden Kopfschmerzen und Halbseitenzeichen (davon immerhin > 10% ipsilateral, also klinische keine sichere Seitenzuordnung möglich), Störungen der Pupillomotorik und epileptischen Anfällen. Bei 1/3 der Patienten kommt es erst nach einem symptomfreien Intervall von fünf bis sechs Stunden zu einem EDH. Daher müssen Risikopatienten für diese Zeit engmaschig überwacht werden.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose erfolgt mittels CCT. Zu Beginn kann die Einblutung im CT inhomogen erscheinen, da sie noch nicht vollständig koaguliert ist, oftmals ist die Blutung bei schnellem Transport ins Krankenhaus zum Diagnosezeitpunkt noch sehr klein, daher müssen gegebenenfalls zeitlich versetzte Kontrollaufnahmen angefertigt werden.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Therapie erfolgt mittels Entlastung über eine Kraniotomie. Die Letalität liegt auch mit Therapie bei einer GCS von 3-5 bei etwa 36%, lässt sich jedoch auf 10% senken, wenn eine Entlastung innerhalb von vier Stunden nach dem Unfall durchgeführt wird. Unbehandelt führt ein epidurales Hämatom innerhalb weniger Stunden zum Tod des Patienten.

Subdurales Hämatom (SDH)

ÄTIOLOGIE:

Subdurale Hämatome gehen von einer Verletzung kortikaler Arterien oder Venen aus, meistens von einer Ruptur von Brückenvenen, die das venöse Blut aus dem Gehirnparenchym in die venösen Sinusse (das ist wirklich die grammatikalisch korrekte Form) transportieren. SDH sind meistens ein Hinweis auf schwerere Kopfverletzungen, die Raumforderungen sind meistens erheblich größer als beim EDH und stellen zum Teil eine Indikation zur sofortigen Entlastungs-OP dar.

LOKALISATION:

SDH bilden sich meistens sichelförmig frontobasal aus. Auch SDH finden sich so gut wie nie (< 2%) infratentoriell. In 15% der Fälle findet sich ein bilaterales SHD, dann handelt es sich fast immer um ein chronisches Subduralhämatom.

DIAGNOSTIK:

Wie bei allen Blutungen im Kopfbereich ist die CCT das Mittel der ersten Wahl.

Akutes Subduralhämatom

ÄTIOLOGIE, PATHOGENESE UND KOMPLIKATIONEN:

Vor allem bei akuten SDH finden sich die oben beschriebenen schweren traumatischen Kopfverletzungen. Beim akuten SDH kommt es fast regelhaft zu begleitenden Kontusionsblutungen oder zu einer traumatischen SAB.

Hauptkomplikation – die auch das Lebensbedrohliche am SDH darstellt – ist der erhöhte Hirndruck, welcher durch die intrakranielle Raumforderung zu Stande kommt. Diese Drucksteigerung verschließt die venösen Gefäße, es kommt zu einem Hirnödem und dadurch zu einer weiteren Steigerung des intrakraniellen Druckes. Hieraus kann eine Einklemmung resultieren. Weiterhin neigen die flussbehinderten Venösen Gefäße zur Ruptur und damit zu einer großen Hirnmassenblutung.

KLINIK:

Typisch sind eine progrediente Bewusstseinsstörung, Pupillenstörungen, Halbseitenzeichen und epileptische Anfälle. Im Gegensatz zum EDH kommt es fast nie zu einem symptomfreien Intervall nach dem Trauma, sondern zu einer progredienten Befundverschlechterung.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Aufgrund des lebensbedrohlichen Krankheitsbildes erfolgt eine sehr rasche operative Entlastung durch ein Bohrloch mit Anlage einer Drainage. Wird mit der Entlastung zu lange gewartet, kann es zu riesigen Infarkten mit allen Komplikationen und Spätfolgen (Koma, Langzeitpflege) kommen.

Die Letalität liegt bei einer GCS von drei bis fünf und Behandlung bei circa 70%. Nach einer Entlastung – zum Teil auch noch während der Operation – kommt es regelhaft zu massiven Hirnschwellungen (durch die venöse Stauung aufgrund des Hirndrucks kommt es zu einem reaktiven Ödem). So dass überlegt werden muss, den entnommenen Schädelknochen erst später wieder einzusetzen und eine Dura-Erweiterungs-Plastik durchzuführen.

Chronisches Subduralhämatom

ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Chronische Subduralhämatome sind meistens bilateral lokalisiert und finden sich vor allem Patienten, die sehr jung oder sehr alt (oder sehr dement) sind oder aus anderem Grunde eine Hirnatrophie haben (z.B. Alkoholkonsum). Aufgrund eines kleinen Gehirns in einem relativ zu großem Schädel resultiert ein nicht unerheblicher Bewegungsspielraum und es kommt zu Scherverletzungen.

Oft findet sich zwar ein Trauma in der Anamnese, im Gegensatz zu akuten SDH handelt es sich dabei meistens um ein Bagatelltrauma oder um häufige Stürze in der häuslichen Umgebung. Bei Kindern mit chronischem SDH liegt meistens eine Kindesmisshandlung (***shaken baby***) zu Grunde.

KLINIK:

Die Klinik bei chronischen SDH ist eher langsam progredient, im Mittel beträgt die Zeit zwischen Trauma und manifester Klinik 50 Tage. Es kommt v.a. zu psychischen Veränderungen (der Patienten erscheint Angehörigen auf einmal *komisch*), Kopfschmerzen und seltener zu fokal-neurologischen Defiziten.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Therapie erfolgt analog zum akuten SHD mittels Bohrlochtrepanation und Drainageanlage. Die Prognose ist auf Grund des geringeren Traumas besser, 90% der Patienten erholen sich gut, bei 15% kommt es jedoch zu Rezidivblutungen.

Traumatische Subarachnoidalblutung (SAB)

ÄTIOLOGIE:

Die traumatische SAB entsteht im Gegensatz zur spontanen SAB nicht durch eine Aneurysmaruptur, sondern durch ein SHT. Eine traumatische SAB findet sich bei 20 bis 40% aller Patienten mit schwerem SHT. Sie entsteht durch die Ruptur von Arterien oder Brückenvenen oder durch diffuse Blutungen aus Kontusionsherden.

KLINIK:

Die Klinik ist meistens weniger ausgeprägt als bei spontaner SAB. Es finden sich v.a. eine sekundäre Bewusstseinseintrübung und seltener fokal-neurologische Defizite.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose erfolgt mittels CCT. Dort findet sich im Gegensatz zur spontanen SAB meistens eine kortexnahe Blutansammlung im Liquorraum. Mittels LP und Nachweis eines xanthochromen Liquors kann zwar die Diagnose SAB gestellt werden, die Zuordnung traumatisch – spontan logischerweise jedoch nicht erfolgen.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Im Gegensatz zur spontanen SAB ist das Nachblutungsrisiko natürlich weitaus geringer. Dennoch ist auch die traumatische SAB ein schwerwiegendes Krankheitsbild, die Mortalität verdreifacht sich im Vergleich zu einem SHT ohne SAB. Ob Patienten mit einer traumatischen SAB von der Gabe von Nimodipin (Nimotop) profitieren ist umstritten, aktuelle Studien deuten jedoch darauf hin, insbesondere da Vasospasmen zwar seltener auftreten als bei spontaner SAB, jedoch nicht ausgeschlossen sind.

Weiterführendes

Literatur:

Bösel J, Möhlenbruch M, Sakowitz OW. Neuigkeiten und Perspektiven der Neurointensivmedizin. Nervenarzt 2014;85(8):928–38.

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Etgen T, Höcherl C, Gsottschneider L, Freudenberger T. Vasospastischer asymptomatischer Mediateilinfarkt nach traumatischer Subarachnoidalblutung. Nervenarzt 2013;84(6):720–2.

Kuramatsu J, Huttner H, Staykov D. Was gibt es Neues zum Thema invasives Neuromonitoring? Akt Neurol 2015;42(03):130–40.

Staykov D. Neues in der neurologischen Intensivmedizin. Akt Neurol 2013;40(05):249–57.

Steinhoff BJ, Weyerbrock A, Staack AM, Zentner J. Chronisch subdurales Hämatom als vital bedrohliche Mimikry einer Absencenhäufung. Nervenarzt 2014;85(8):1001–3.

Wirbelsäulen-Verletzungen

Wirbelsäulen-Trauma

ÄTIOLOGIE:

Die meisten Wirbelsäulentraumen entstehen durch Verkehrsunfälle, weit seltener folgen Sportverletzungen.

DIAGNOSTIK:

Als Diagnostikum der ersten Wahl dient das CT, insbesondere mit Sagittal-Rekonstruktionen. MRT-Untersuchungen erfolgen bei progredientem Verlauf um zum Beispiel Ödeme im Rückenmark sehen zu können.

KLINIK:

Schwere Wirbelsäulen-Traumen weisen oft Querschnittssymptomatiken wie Para- oder Tetraplegien auf. Das *SCIWORA-Syndrom (spinal cord injury without radiologic abnormality)* findet sich in erster Linie bei Kindern. Prinzipiell gilt, dass bei über 24 Stunden bestehenden Para- oder Tetraplegien so gut wie keine Chance auf eine weitgehende Remission bestehen, egal wie schnell eine Entlastung des Traumas erfolgen konnte.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt in der Regel operativ, durch Stabilisierung der entsprechenden Traumen. Dabei gilt das *Dennis-Schema*. Danach gibt es drei Stabilitäts-Säulen: Vorderer Wirbelkörper, hinterer Wirbelkörper, Bandapparat. Sind zwei der drei Säulen betroffen, ist eine Operationsindikation gegeben. Konservativ kann traumanah eine Hochdosis Prednisolontherapie gegeben werden.

Distorsionstrauma der HWS

ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Das Distorsionstrauma der HWS – Synonym: Beschleunigungstrauma der HWS – entsteht durch eine plötzliche Retro- oder seltener Anteflexionsbewegung der HWS. Ursache hierfür ist in über 95% der Fälle ein Auffahrunfall mit dem PKW. Wiederum circa 95% der HWS-Distorsionstraumen sind als leicht einzustufen.

Die auftretenden Kräfte belasten die Muskulatur v.a. der oberen HWS, den Bandapparat und in schweren Fällen auch die Gelenke und das Skelett. Häufig treten aber auch Beschwerden wie Hörstörungen, Schwindel, Tinnitus, Kopfschmerz, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Dysphagie und eine Schmerzhaftigkeit der Kiefergelenke auf, die durch den direkten Unfallmechanismus nicht erklärt werden.

In Studien mit simuliertem Aufpralltrauma klagten bis zu 20% der Probanden über o.g. Beschwerden, ohne dass das auslösende Trauma überhaupt stattgefunden hätte. Daher ist ein psychologischer Faktor bei der Entstehung der Symptomatik nicht zu unterschätzen.

Tabelle 13.2 Einteilung HWS-Distorsionstrauma

Grad	Klinik
0	Keine Beschwerden
I	Nur HWS-Beschwerden (Schmerzen, Steifigkeitsgefühl, Überempfindlichkeit), keine neurologischen Ausfälle
II	HWS-Beschwerden und muskuloskeletale Symptome (Bewegungseinschränkung)
III	HWS-Beschwerden und neurologische Befunde (abgeschwächte MER, Paresen, sensible Defizite)
IV	HWS-Beschwerden und HWS-Fraktur oder HWS-Dislokation

KLINIK UND KLASSIFIKATION:

Gängige Klassifikationsskala ist die Quebec-Task-Force-Klassifikation. Diese und die entsprechende Klinik sind in der Tabelle aufgeführt. Innerhalb jedes Schweregrades können akute und chronische (> 6 Monate) Krankheitsbilder auftreten. Daneben treten auch die o.g. eher psychopathologisch zu wertenden Symptome auf.

DIAGNOSTIK:

Neben gründlicher Anamneseerhebung, osteomuskulärer und neurologischer Untersuchung gehört ein konventionelles Röntgen der HWS in zwei Ebenen und spezielle Dens-Ziel- Aufnahmen (leider, leider) zur leitliniengerechten Diagnostik. Bei Weichteilverletzungen oder bei Stadium III oder IV muss eine CT oder eine MRT von Kopf und Neuroachse erfolgen.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt fast immer konservativ. Wichtig ist die ausreichende, aber zeitlich befristete, Schmerzmedikation. Bei Chronifizierung sollten SSRI gegeben werden. Für maximal 14 Tage können Muskelrelaxantien gegeben werden. Eine Immobilisation der HWS ist eigentlich gar nicht mehr, in Einzelfällen für wenige Tage indiziert, dann muss eine physiotherapeutische Mobilisation erfolgen.

PROGNOSE:

Die mittlere Rückbildungszeit der Beschwerden liegt bei etwa einem Monat. Nach sechs Monaten sind circa 12% der Patienten nicht beschwerdefrei, bei ihnen liegt dann per Definition ein chronisches HWS-Leiden vor.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Beschleunigungstrauma der Halswirbelsäule

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Obermann M. HWS-Beschleunigungsverletzungen. InFo Neurologie 2015;17(4):44–51.

Kapitel 14

Erkrankungen von Rückenmark und Wirbelsäule

Erkrankungen des Rückenmarkes

Erkrankungen der Wirbelsäule

Erkrankungen des Rückenmarks

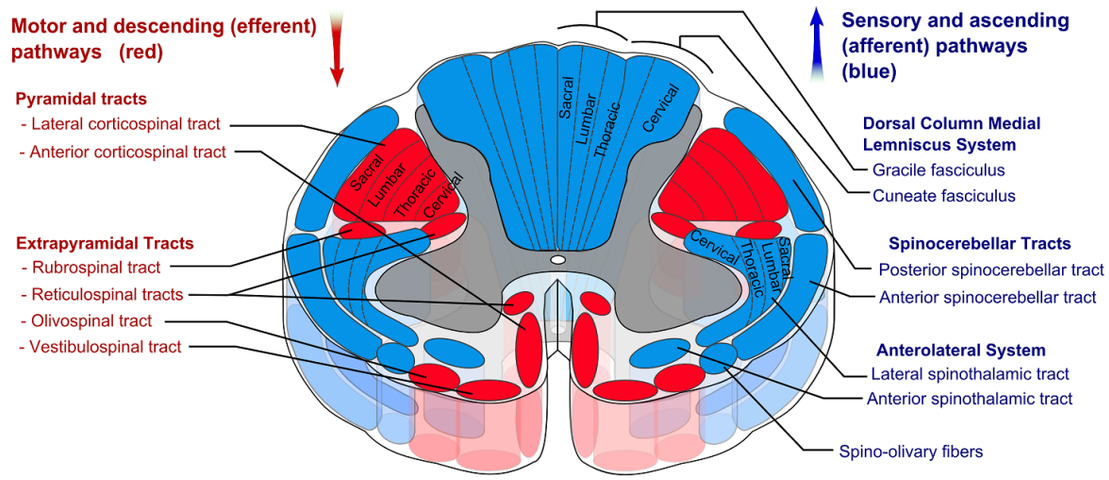
Allgemeines zu Rückenmarkserkrankungen

ÄTIOLOGIE UND KLASSIFIKATION:

Prinzipiell können nahezu alle Erkrankungen, die das Gehirn betreffen, sich auch im Rückenmark manifestieren. Das liegt natürlich daran, dass die anatomischen Strukturen und Gewebe schlussendlich im gesamten ZNS die selben sind, bzw. sehr ähnlich sind. Um beim Rückenmark einen Überblick zu behalten, hat mir persönlich das *VICTIM-Schema* meist gut geholfen. Dabei steht

- *V* für vaskuläre Erkrankungen, zum Beispiel Minderperfusionen wie beim Spinalis-anterior-Syndrom,
- *I* für inflammatorische, erregerbedingte, Prozesse, wie bei der HIV-Myelitis,
- *C* für kongenitale und zelluläre Erkrankungen, zum Beispiel Motoneuron-Erkrankungen,
- *T* für tumoröse Prozesse,
- *I* für immunologisch vermittelte Erkrankungen, zum Beispiel MS und

Abbildung 14.1 Faserverbindungen des Rückenmarkes



- *M* für metabolische Ursachen, zum Beispiel den Vitamin B12-Mangel oder die zentrale pontine Myelinolyse nach zu eiliger Hyponatriämie-Korrektur.

Eine andere Klassifikation teilt die Rückenmarkserkrankungen in kompressive und nicht-kompressive Erkrankungen ein.

Spinale Syndrome

ANATOMIE:

Die spinalen Syndrome sind ein Prüfungs-Klassiker, obwohl sie isoliert und in voller Ausprägung in der Realität ziemlich selten sind. Alle Syndrome lassen sich jedoch mit Grundkenntnissen der spinalen Anatomie und einer genauen Höhenlokalisation der Schädigung –

Tabelle 14.1 Muskeleigenreflexe

Reflex	Segment	Durchführung
Bicepssehnen-Reflex (BSR)	C5 - C6	Bicepssehne recht weit lateral beklopfen.
Tricepssehnen-Reflex (TSR)	C6 - C7	Recht schwierig auszulösen. Tricepssehne medial und circa 3 – 4 QF über dem Olecranon beklopfen, ist oft seitengleich etwas schwächer als der BSR.
Brachioradialis-Refelex (BRR)	C5 - C6	Auf Armbanduhrhöhe auf Radius klopfen.
Pronatorreflex	C6 - C7	Medial vom Brachioradialisreflex auf den Beugeseite des Unterarmes klopfen.
Trömner-Reflex	C8	Finger an den Mittelgliedern gut festhalten, von unten mehrmals schnell gegen die Endglieder II-V schlagen. Zu sehen ist eine Finger- und Daumenbeugung. Der Trömner-Reflex ist sehr schwierig auszulösen.
Patellasehnen Reflex (PSR)	L3 - L4	Beine mit linkem Arm in den Knien beugen, dann klopfen.
Adduktoren-Reflex (ADR)	L3 - L4	Auf der Oberschenkelinnenseite medial knapp über dem Knie klopfen.
Tibialis posterior-Reflex (TPR)	L5	Der am schwierigsten zu klopfende Reflex überhaupt ist bei den meisten Menschen nicht auslösbar. Theoretisch lässt er sich durch das Beklopfen hinter dem Malleolus medialis bei leicht proniertem und außenrotierten Fuß auslösen. Wichtig ist v.a. wenn der TPR sich nicht seitengleich verhält, d.h. auf einer Seite auslösbar ist, auf der anderen Seite aber nicht.
Achillessehnen-Reflex (ASR)	S1	Ist oft, wie der TSR, etwas schwächer. Wichtig ist beim Klopfen die Knie etwas zu beugen, sonst lässt sich der Reflex nicht gut auslösen. Evtl. mit Vordehnung und Bahnung wiederhohlen. Alternativ kann man auch auf den Fußballen klopfen.

Tabelle 14.2 Fremdreflexe

Reflex	Segment	Durchführung
A: Afferenz, E: Efferenz		
Cornealreflex	A: V, E: VII	Mit Wattetupfer vorsichtig von lateral auf die Cornea tippen.
Würgreflex	A: IX, E: IX-X	Mit Wattetupfer vorsichtig Rachenhinterwand berühren.
Bauchhaut-reflex (BHR)	Th9 - Th10	Mit was Spitzem in allen 3 Etagen von lateral nach medial am Bauch streichen (Reflexhammer meistens zu stumpf), schwierig bei dicken Bäuchen. Erlischt normalerweise, wenn Pyramidenbahnzeichen positiv sind.

nicht vergessen, das Rückenmark ist kürzer als die Wirbelsäule – herleiten.

Folgende klinische Hinweise sollte man sich noch merken: Die ***Bauchhautreflexe*** fallen ipsilateral unterhalb der Läsion aus. Und es gibt je nach Lokalisation der Schädigung im Rückenmark motorische, sensible und vegetative Ausfallserscheinungen.

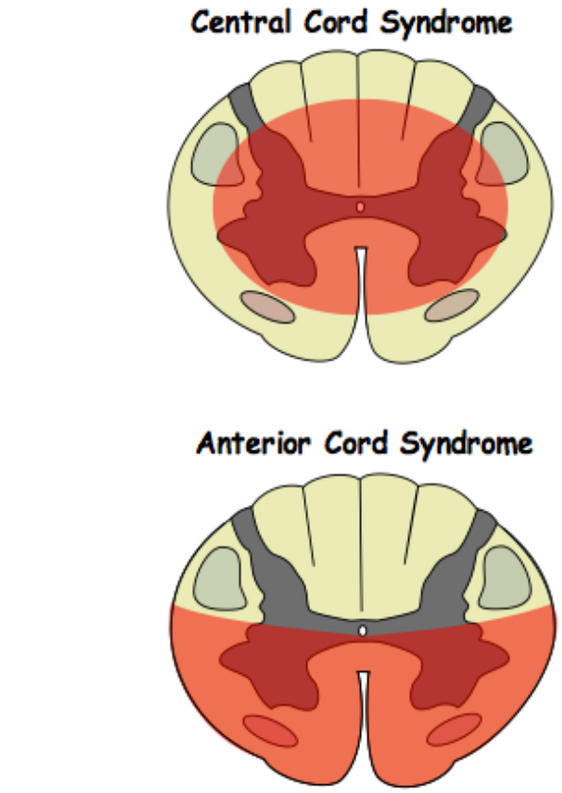
TRANSVERSALSYNDROM:

Die Querschnittslähmung ist sicherlich das häufigste aller spinalen Syndrome. Die meisten Transversalsyndrome treten im Rahmen hier vorgestellter Erkrankungen und Verletzungen auf und sind in den allermeisten Fällen inkomplett ausgebildet. Komplette Transversalsyndrome sind relativ selten.

ZENTROMEDULLÄRES SYNDROM:

Durch die zirkuläre Schädigung der um den Zentralkanal gelegenen Fasern kann es beim zentromedullären Syndrom zu einer Beteiligung nahezu aller Faserverbindungen (je nach Ausprägung) kommen.

Abbildung 14.2 Spinale Syndrome



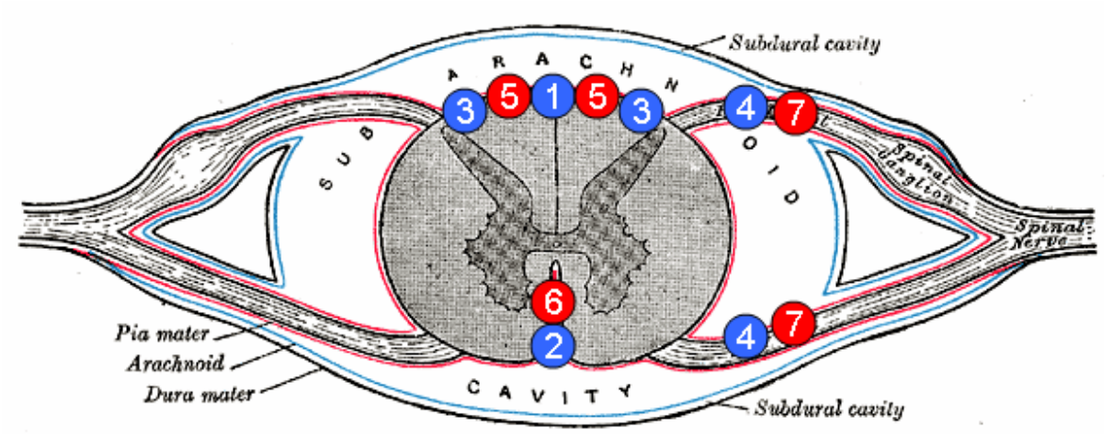
SPINALIS ANTERIOR-SYNDROM:

Das Spinalis anterior-Syndrom (benannt nach dem Pathomechanismus beim Entstehen) zeichnet sich durch eine beidseitige spastische Parese und ein beidseitig abgeschwächtes Schmerz- und Temperaturempfinden, bei erhaltener Hinterstrangfunktion aus.

BROWN-SEQUARD-SYNDROM:

Das Brown-Sequard-Syndrom ist klinisch eine absolute Rarität (nur traumatisch, meist durch Knochensplitter), ist aber auf Grund des Verständnisses der Rückenmarksanatomie und der Lokalisation der Kreuzung der langen Bahnen auf die Gegenseite jedoch wichtig: Ipsilateral sind Hinterstrang und Pyramidenbahn betroffen, kontralateral der Vorderseitenstrang.

Abbildung 14.3 Gefäßversorgung des Rückenmarks



1: V. spinalis posterior, 2: V. spinalis anterior, 3: V. spinalis posterolateralis, 4: Radikuläre / segmentale Vene, 5: A. spinalis posterior, 6: A. spinalis anterior, 7: Radikuläre / segmentale Arterie

Vaskuläre Prozesse im Rückenmark

ANATOMIE:

Das Rückenmark wird über die Aa. vertebrales in den oberen Abschnitten und über die Aorta descendes in den unteren Abschnitten versorgt. Aus beiden Aa. vertebrales geht jeweils eine A. spinalis anterior ab, die sich in Höhe der Pyramidenkreuzung zu einer Arterie vereinigen. Diese lässt sich nach kaudal weiter verfolgen, weist aber über den gesamten Verlauf immer Kaliberschwankungen auf und speist sich aus mehr oder minder regelmäßig angelegten segmentalen Zuflüssen direkt aus der Aorta. Hinten wird das Rückenmark aus zwei Aa. spinales posteriores versorgt, welche oben ebenfalls aus den Aa. vertebrales entspringen. Auch hier finden sich über den gesamten Verlauf des Rückenmarks nach kaudal immer wieder segmentale Zuflüsse. Auf Höhe des Übergangs des Thorakal- in das Lumbalmark entspringt meist auf der linken Seite ein besonders kräftiger

segmentaler Ast. Dieses Gefäß trägt einen eigenen Namen und zwar *A. radicularis magna Adamkiewicz*.

Die venöse Strombahn ist schlussendlich analog zur arteriellen angelegt.

PATHOGENESE UND EPIDEMIOLOGIE:

Vaskuläre Prozesse des Rückenmarks entstehen in erster Linie auf dem Boden arteriosklerotischer Prozesse. An zweiter Stelle stehen Aortendissektionen und gefäßchirurgische Eingriffe. Besonders häufig, nämlich in bis zu 20% der Fälle, lassen sich spinale Ischämien nach Stent-Graft-Prothesen-Implantationen in die Bauchaorta im Rahmen einer operativen Aortenaneurysma-Behandlung beobachten.

Spinale Ischämien sind sehr selten. Angaben zur Inzidenz und Prävalenz finden sich nicht. Es wird davon ausgegangen, dass ca. 1% aller stationären Aufnahmen mit akuten Schlaganfallsymptomen auf einer spinalen Ischämie beruhen (was mir persönlich immer noch zu häufig erscheint).

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Die Klinik der spinalen Ischämien richtet sich nach dem betroffenen Gefäß (siehe unten). Die Diagnose wird dann in erster Linie klinisch auf Grund des spinalen vaskulären Syndroms gestellt. Zudem lassen sich spinale Ischämien zumindest in einem Teil der Fälle auch bildgebend mit der MRT darstellen. Oft allerdings mit im Vergleich zum Gehirn deutlich zeitlicher Latenz.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Sicher evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie spinaler Ischämien existieren nicht. In Einzelfallberichten wird immer wieder eine i.v.-Thrombolyse diskutiert, diese scheint insbesondere im Bereich des Rückenmarks relativ komplikationsarm und angesichts der meist schweren Defizite überlegenswert. Auch ansonsten leitet sich die Therapie sehr von der der zerebralen Ischämien ab. So wird die Gabe von ASS 100 mg empfohlen, bei Nachweis eines Vorhofflimmerns die orale Antikoagulation.

Valide Zahlen zur Prognose nach einer spinalen Ischämie finden sich auf Grund des insgesamt sehr seltenen Krankheitsbildes nicht. In den vorhandenen Daten finden sich Angaben, wie dass ca. 60% der Betroffenen auch dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen sind, ca. 25% zudem auf weitere Hilfsmittel.

Vaskuläre spinale Syndrome

SPINALIS ANTERIOR-SYNDROM:

Die A. spinalis anterior ist zum Einen nur singulär angelegt, zum Anderen versorgt sie die vorderen 2/3 des Rückenmarks. Bei einem Verschluss resultiert bei diesem sehr seltenen - pathoanatomisch jedoch lehrreichen Krankheitsbild - eine spastische Paraparese, da die vorne im Rückenmark verlaufenden corticospinalen Bahnen und vor allem die Pyramidenbahnen ischämisch geschädigt werden. Zudem finden sich eine dissoziierte Empfindungsstörung mit beidseitigem Ausfall des Schmerz- und Temperaturempfindens bei erhaltenen Hintersträngen und damit funktionierendem Berührungs-, Vibrations- und Lageempfinden.

SPINALIS POSTERIOR-SYNDROM:

Das Spinalis posterior-Syndrom ist deutlich seltener als das Spinalis anterior-Syndrom. Hier kommt es entsprechend der anatomischen Lage der paarig angelegten Arterie zu einer Unterbrechung der

Hinterstränge auf der betroffenen Seite. Zudem sind die Muskeleigenreflexe auf Höhe der Läsion ausgefallen, da dort das Hinterhorn mitbeteiligen wird.

ZENTROSPINALER INFARKT:

Der zentrospinale Infarkt entsteht - wenn er denn überhaupt auftritt - meistens hämodynamisch im Rahmen eines arteriosklerotischen Gefäßprozesses. Hier resultieren meist im vorderen Abschnitt der grauen Substanz gelegene *Eulenaugen-artige* oder *Schlangenbiss-artige* Läsionen. Je nach Läsionshöhe resultieren dissoziierte Empfindungsstörungen oder Blasen- oder Mastdarmstörungen.

ISCHÄMISCHES QUERSCHNITTS-SYNDROM:

Das ischämische Querschnitts-Syndrom kombiniert die einzelnen vorgestellten *klassischen* vaskulären spinalen Syndrome zu einem Mischbild.

Entzündliche Prozesse des Rückenmarks

Myelitis

ÄTIOLOGIE:

Eine Entzündung des Rückenmarks kann ganz verschiedene Ursachen haben. Eine Myelitis kann infektiös, parainfektiös und autoimmunvermittelt auftreten. Die häufigsten Erreger einer infektiösen oder parainfektiösen Myelitis sind Viren (Coxsackie-, Echo-, Varizella-zoster-, Herpes simplex-Viren). Bakterielle Myelitiden sind seltener und werden dann von Mykoplasmen, Borrelien, Clamydien und durch Treponema pallidum verursacht. Die häufigste autoimmune Ursache ist ein spinaler Herd einer Multiplen Sklerose.

KLINIK, DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Klinisch kommt es zu einem kompletten oder inkompletten Querschnittsyndrom. Die Diagnostik sollte mittels MRT, Elektrophysiologie und Liquoruntersuchung erfolgen. Die Therapie richtet sich nach der eruierbaren Ursache. Bei autoimmuner oder unklarer Genese kann eine Steroidgabe erfolgen.

Polio

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Die früher gefürchtete und teilweise fatal verlaufende Polio-Myelitis kommt heutzutage in Ländern, in denen eine zumindest halbwegs konsequente Schutzimpfung betrieben wird, so gut wie nicht mehr vor. Dazu kommt, dass nur bei 1 bis 2% der an Polio erkrankten Patienten überhaupt neurologische Symptome auftreten, bei allen anderen manifestiert sich die Erkrankung ausschließlich als banaler grippaler Infekt.

KLINIK:

Die neurologischen Symptome manifestieren sich durch einen Untergang der Vorderhornzellen im Rückenmark und Ersatz dieser durch Gliagewebe. Nach einer Inkubationszeit zwischen 3 und 20 Tagen kommt es zu den Symptomen eines grippalen Infektes, der sogenannten *Vorkrankheit*, die bei den meisten Betroffenen auch schon die ganze Krankheitsmanifestation darstellt. Daran schließt sich bei einigen Betroffenen die Hauptphase mit Kopfschmerzen, Meningismus und schwerem Krankheitsgefühl an, bevor es nach ein bis vier Tagen zu den ersten Lähmungen kommt. Diese breiten sich innerhalb von Stunden bis Tagen aus. Hauptkomplikation sind Atemlähmungen, bei deren Auftreten trotz Therapie eine 50%ige Letalität besteht. Innerhalb von wenigen Wochen bilden sich die

meisten, teilweise sogar alle Lähmungserscheinungen zurück. Bleiben Paresen, sind diese schlaff und nicht spastisch, da der Muskeleigenreflex-Regelkreis ja von der Krankheit mitbetroffen ist.

Degenerative Erkrankungen des Rückenmarks

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Die amyotrophe Lateralsklerose wird ausführlich im Kapitel degenerative Erkrankungen beschrieben.

Familiäre spastische Spinalparalyse (HSP)

Die familiäre spastische Spinalparalyse wird meistens nach ihrer englischen Bezeichnung ***hereditary spastic paraplegia*** mit HSP abgekürzt, es existiert aber auch noch der Eigenname *Morbus Strümpell-Lorrain*.

Bei dem Begriff HSP handelt es sich um eine Sammelbezeichnung für genetisch bedingte, klinisch sehr unterschiedlich auftretende und verlaufende progrediente spastische Paraparesen. Bisher wurden 23 verschiedene Unterformen mit jeweilig unterschiedlichem genetischen Defekt identifiziert. Der interessierte Leser sei an weiterführende Literatur verwiesen, wenn er genaueres über Genort und jeweilige Klinik wissen möchte.

Raumforderungen im und am Rückenmark

Zervikale Myelopathie

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Sicherlich die häufigste, durch eine *Raumforderung* am Rückenmark ausgelöste Erkrankung, ist die zervikale Myelopathie, welche durch degenerative HWS-Veränderungen hervorgerufen wird. Ungefähr die Hälfte aller Menschen über 50 Jahre weist Zeichen einer zervikalen Spondylose auf, hiervon entwickeln ca. 10% eine zervikale Myelopathie.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Generell entstehen degenerative Wirbelsäulen-Veränderungen durch eine Degeneration der Bandscheiben mit hierdurch bedingter Höhenminderung des Zwischenwirbelraumes und einer Annäherung der Wirbelkörper. Die Reaktion des Körpers hierauf ist eine Hypertrophie von knöchernen, aber auch Weichgewebsstrukturen an den beteiligten Wirbelkörper-Strukturen. Diese Hypertrophie engt den zwischen HWK 5 und HWK 8 relativ *engen* Spinalkanal noch weiter ein. Der Spinalkanal ist dort so eng, da zum Einen durch die dort lokalisierten autonomen Neurone das Rückenmark etwas *dicker* ist, zum Anderen auf Grund der starken Beweglichkeit der HWS relativ viel Platz im Rahmen von Inklination- und Reklinationsbewegungen benötigt wird. Durch diese relative Enge kann es rasch zu einer Druckschädigung der Nervenfasern im Bereich der unteren HWS kommen. Hierdurch entsteht wiederum ein extrazelluläres Ödem, welches die Klinik noch einmal verschlechtert. Diese Rückenmarksschädigung tritt in der Regel erst ab einem Durchmesser des Spinalkanals von < 13 mm auf, ein gesunder zervikaler Spinalakanal hat einen Durchmesser von mindestens 17 bis 18 mm.

KLINIK:

Die typische Klinik der zervikalen Myelopathie besteht aus einer schlaffen Parese der Arme und einer spastischen Paraparese. Zudem kommt es häufig zu taktischen Symptomen der Beine und einer Sensibilitätsstörung, ebenfalls häufiger an den Beinen. Zudem sind Schmerzen im Bereich der HWS, der Schultern und der Arme häufig.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Die zervikale Myelopathie wird normalerweise per MRT bestätigt oder widerlegt. Hier fallen insbesondere in der T2-Wichtung hyperintens erscheinende Ödeme im Bereich des Halsmarks auf. Elektrophysiologisch kann das Ausmaß der Schädigung quantifiziert werden.

Leichte Fälle können konservativ behandelt werden, beim Auftreten von Paresen oder anderen schweren Symptomen besteht die Indikation zur operativen Dekompression des Rückenmarks.

PROGNOSE:

Wird eine zervikale Myelopathie rechtzeitig detektiert und - falls nötig - operiert, kann in 80 bis 90% der Fälle eine Rückbildung der Beschwerden beobachtet werden. Besteht die Druckschädigung zu lange, erholt sich das Rückenmark in der Regel nicht mehr, oder nur inkomplett. Hauptkomplikation ist neben perioperativen Schäden das Auftreten einer Spondylose an den benachbarten Wirbelkörpern, so dass nun hier eine zervikale Myelopathie auftreten kann. Das Risiko hierfür liegt - je nach Operationstechnik bei bis zu 3%/Jahr.

Syringomyelie

DEFINITION:

Als Syringomyelie bezeichnet man eine erworbene flüssigkeitsgefüllte Höhlenbildung im Rückenmark. Der Begriff *Hydromyelie* wird oft synonym verwendet, bezeichnet aber eigentlich eine angeborene und in der Regel asymptomatische Erweiterung des Zentralkanals.

ÄTIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE:

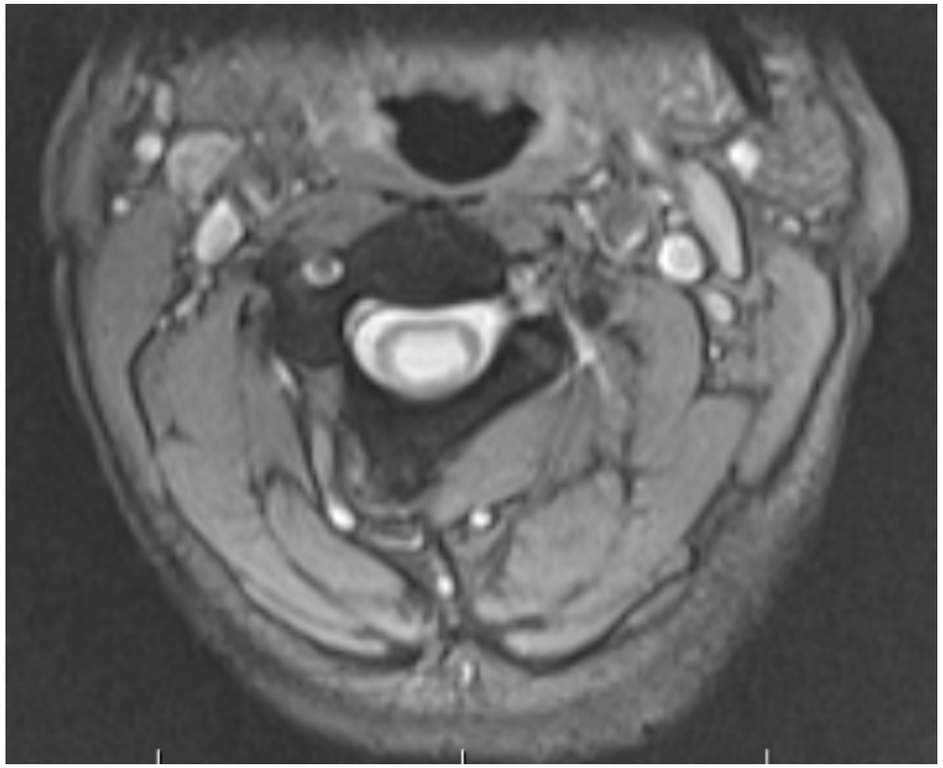
Die Ätiologie der Syringomyelie ist vielfältig, schlussendlich kann sie sich jedoch nur immer dann entwickeln, wenn eine

Abbildung 14.4 Syringomyelie in sagittaler Schnittführung im MRT



Liquorzikulationsstörung besteht. So tritt die Syringomyelie bei Erkrankungen mit Einengung des Rückenmarks im Foramen magnum (zum Beispiel der Arnold-Chiari-Malformation) aber auch postentzündlich, postoperativ oder posttraumatisch durch Verklebungen der Arachnoidea auf. Es entwickelt sich meistens cervicothorakal eine gekammerte Höhle im Bereich des Hinterhorns und der vorderen Kommissur. Durch die Druckeinwirkung auf das Rückenmark kommt es zu einem zentromedullären Syndrom.

Abbildung 14.5 Syringomyelie in axialer Schnittführung im MRT



KLINIK:

Die Patienten klagen meist zunächst über Schmerzen im Schultergürtel. Es kommt zu segmentalen ein- oder beidseitigen dissoziierten Empfindungsstörungen durch die Druckschädigung der vorderen Kommissur. Zum Teil berichten die Patienten auch von schmerzlosen Verbrennungen usw. Durch die Schädigung autonomer Nervenfasern treten auch trophische Störungen, wie Ödeme oder Anhidrose auf. Bei isolierten Vorderhornläsionen kommt es zu schlaffen, bei Pyramidenbahnschädigungen zu spastischen (Para)Paresen.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnostik erfolgt in erster Linie mittels MRT. Elektrophysiologische Untersuchungen dienen der genaueren Quantifizierung der betroffenen Bahnen und Segmente. In Spezialfällen kann auch eine Myelographie erfolgen.

THERAPIE:

Ziel der meist operativen Therapie ist die Wiederherstellung des subarachnoidalen Liquorflusses und nicht eine exakte anatomische Rekonstruktion. Bei Erkrankungen mit Obstruktion des Foramen magnum erfolgt in der Regel eine zusätzliche Dekompression des Foramen magnum. Bei tumorbedingter Syringomyelie eine zusätzliche Fensterung der Hyrdozele.

VERLAUF UND PROGNOSE:

Der Verlauf ohne Therapie ist meist langsam chronisch-progredient. Die Erfolgsaussichten einer Operation sind bei einer Symptomdauer von weniger als zwei Jahren günstig, bei länger andauernden Druckschädigung persistieren die Beschwerden häufig.

Metabolisch bedingte Erkrankungen des Rückenmarks

Vitamin B12-Mangel und funikuläre Myelose

PATHOPHYSIOLOGIE:

Als Quelle für Vitamin B12 dienen dem Körper vor allem tierische Produkte und Getreide. Zur Resorption benötigt der Körper den im Magen sezernierten ***intrinsic factor,*** im terminalen Ileum werden dann intrinsic factor und extrinsic factor (nämlich Vitamin B12) zusammen resorbiert. Erkrankungen der Magenschleimhaut (Atrophien der Schleimhaut, Magenresektion bei Ulkus oder nach malignen Tumoren) oder des terminalen Ileums (Morbus Crohn, Zöliakie) können zu einem Vitamin B12-Mangel führen. Die häufigste Ursache ist in Westeuropa

jedoch eine Mangelernährung, meistens durch einen chronischen Alkoholkonsum und nur extrem selten durch eine rein vegane Ernährung.

Histologisch findet sich im Rückenmark ein zunächst reversibler Untergang der Myelinscheiden, später ein irreversibler Zerfall der Axone. Am Anfang sind nur die Hinterstränge betroffen, später generalisiert die Erkrankung.

KLINIK:

Zunächst manifestiert sich eine megaloblastäre Anämie mit den daraus resultierenden Symptomen, wie Leistungsabfall, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Infektanfälligkeit, Zungenbrennen und Glossitis. Teilweise besteht eine Hepatosplenomegalie.

Die neurologischen Symptome folgen in der Regel den hämatologischen, können in Ausnahmefällen jedoch auch direkt auftreten. Initial wird von brennenden Missempfindungen meist der unteren Extremität berichtet. Charakteristisch ist eine Störung der Tiefensensibilität, aber auch anderer sensibler Qualitäten. Die Ausfallserscheinungen schreiten innerhalb von mehreren Tagen bis Wochen voran und gipfeln in einer derart massiven spinalen Ataxie, dass die Gehfähigkeit komplett aufgehoben worden sein kann. Schreitet die Erkrankung weiter fort, kommt es auch zu Paresen.

Im Krankheitsverlauf finden sich daher abgeschwächte Muskeleigenreflexe und teilweise positive Pyramidenbahnzeichen.

DIAGNOSTIK:

Entscheidend ist die Labordiagnostik. Niedrig normale Vitamin B12-Spiegel schließen einen Vitamin B12-Mangel nicht aus und erfordern eine Bestimmung weiterer, genauerer Parameter, wie der Methyl-Malonsäure und des Homocysteins.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Therapie besteht in der zunächst für 14 Tage täglichen intramuskulären Injektion von 1 mg Vitamin B12. Danach werden die Injektionsabstände auf einmal monatlich ausgeweitet.

Wird zu Beginn der neurologischen Symptomatik behandelt, ist die Prognose ausgezeichnet. Nach längerem Krankheitsverlauf bleiben jedoch Residuen zurück.

Zentrale pontine Myelinolyse

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Bei der zentralen pontinen Myelinolyse kommt es zu einer Schädigung zentral in der Pons gelegener Nervenfasern. Die zentrale pontine Myelinolyse tritt insbesondere bei alkoholabhängigen Menschen auf, einzelne Arbeiten geben bei Alkoholikern eine Häufigkeit von bis zu 0,5% an. Während in der prä-MRT-Ära fast nur die schweren, zum Tod führenden, Erkrankungsfälle als zentrale pontine Myelinolyse eingeordnet werden konnten, ist mit der Möglichkeit der genaueren Bildgebung die Häufigkeit und zwar insbesondere von leichteren Erkrankungsfällen angestiegen. In Wahrheit hat man diese Fälle wahrscheinlich früher nur einfach übersehen.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Typischerweise tritt die zentrale pontine Myelinolyse bei zu rascher Korrektur einer Hyponatriämie ein. Durch die rasche Osmolaritätsveränderung kommt es dabei zu einem extrazellulären Ödem und zu Druckschädigungen des Hirnstamms. Zudem werden offenbar durch den zu raschen Ausgleich Gefäß-Endothelien

geschädigt. Hieraus sollen so genannte *myelinolytische Faktoren* freigesetzt werden.

KLINIK:

Die zentrale pontine Myelinolyse kann in leichten Fällen subklinisch sein und nur als Zufallsbefund im Rahmen einer MRT-Bildgebung auffallen. Ansonsten ist das Erkrankungsspektrum weit gefächert: Es kann von leichten pontinen Funktionsstörung bis zum Locked-In-Syndrom reichen. Relativ typisch sollen sich Zeichen einer Pseudobulbärparalyse mit Sprech- und Schluckstörungen, einer Pyramidenbahnschädigung mit der Entwicklung von Paresen und einer Bewusstseinsstörung zeigen.

THERAPIE:

Eine spezifische Therapie der zentralen pontinen Myelinolyse existiert nicht. Im Erkrankungsfall kann versucht werden, die Symptome mit einer Dexamethason-Gabe zu lindern und die Exazerbation der Erkrankung möglichst zu verhindern. Zudem existieren Einzelfallberichte zur Gabe von IVIG und zur Plasmapherese, um die myelinolytischen Faktoren zu neutralisieren.

Die beste präventive Therapie im stationären Setting ist die langsame Korrektur von Hyponatriämien. Hyponatriämien auf Grund des Risikos einer zentralen pontinen Myelinolyse gar nicht auszugleichen, wird übereinstimmend als zu gefährlich aufgefasst, da Hyponatriämien zu schweren und lebensbedrohlichen Krankheitsbildern führen können (Hirnödem, epileptische Anfälle, Bewusstseinsstörung, Atemstillstand). Gleicht man eine Hyponatriämie behutsam aus und achtet darauf, dass die Natrium-Serumkonzentration nicht mehr als 0,5 mmol/l in der Stunde und nicht mehr als 8 mmol/l in 24 Stunden ansteigt, ist das Risiko einer zentralen pontinen Myelinolyse nahezu inexistent.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Querschnittlähmung

DGN-Leitlinie: Zervikale spondylotische Myelopathie

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Erkrankungen der Wirbelsäule

Lumbago und myofasziales Schmerzsyndrom: Der unkomplizierte Rückenschmerz

Vorbemerkung:

Ich habe Rücken, ist sicherlich einer der häufigsten Sätze, die man in einer Notaufnahme so hört. Ganz entscheidend bei *ich habe Rücken* ist die rasche und möglichst unkomplizierte Unterteilung in die sehr häufigen harmlosen muskulären Rückenschmerzsyndrome und die hingegen *nur* häufigen Wurzelreiz- und Wurzelkompressionssyndrome. Diese Unterscheidung kann man theoretisch natürlich dadurch vereinfachen, in dem man am Sonntagnachmittag *mal eben eine MRT macht*, wie der ein oder andere Patient vorschlägt, in der Regel wird man das jedoch mit seinem Reflexhammer und ein wenig neuroanatomischem Wissen rausbekommen müssen (und auch können). Hierfür braucht man zum Einen eine Ahnung vom Verlauf der Dermatome, zum Anderen eine gewissen Kenntnis von Kennmuskeln und Muskeleigenreflexen. So kann man eigentlich immer einen Hinweis auf die betroffenen Nervenwurzeln erhalten. Eines ist doch sicher: *Eins zu eins ist jetzt vorbei* und ein Patient mit einem völlig normalen Neurostatus ohne radikuläre Schmerzausstrahlung, radikulär zuzuordnenden Hypästhesien, Paresen oder Reflexdefiziten hat mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit keinen Bandscheibenvorfall. Auch wenn er noch so gerne möchte, dass man *eben mal ein MRT macht* und dies mit Nachdruck vertritt: Hierfür besteht in diesem Fall keine Indikation.

NOMENKLATUR UND DEFINITION:

Der Oberbegriff für den *Rücken* ohne Schmerzausstrahlung ist im lumbalen Bereich Lumbago (der Hexenschuss), zervikal und thorakal kann man analog von Cervikago und Thorakago sprechen, aber auch von muskuloskelettalem Schmerz, thorakal von Interkostalneuralgie, zervikal von spontanem Torticollis und überall von einem myofaszialen Schmerzsyndrom. Man meint am Ende jedoch immer das selbe: Schmerzen, die von bestimmten ***Triggerpunkten*** in einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen ausgehen und die eine reproduzierbare Schmerzausstrahlung aufweisen. Diese Schmerzen werden hier im Kapitel Lumbago behandelt, da sie doch sehr häufig lumbal lokalisiert sind.

EPIDEMIOLOGIE, ÄTIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Myofasziale Schmerzsyndrome sind so häufig, dass man in der Literatur keine Häufigkeitsangaben findet. Praktisch alle Menschen haben im Laufe ihres Lebens mehrfach myofasziale Schmerzen. Landläufig wird häufig angenommen, *ein Nerv sei eingeklemmt*, dies ist aber bei der klassischen Lumbago mitnichten der Fall. Vielmehr kommt es durch muskuläre Fehlbelastungen, Fehlhaltungen, Immobilisation, Traumen, aber auch in psychischen

Tabelle 14.4 Kennmuskeln, Reflexe und Sensibilitätsstörung bei Affektion der cervikalen Segmente

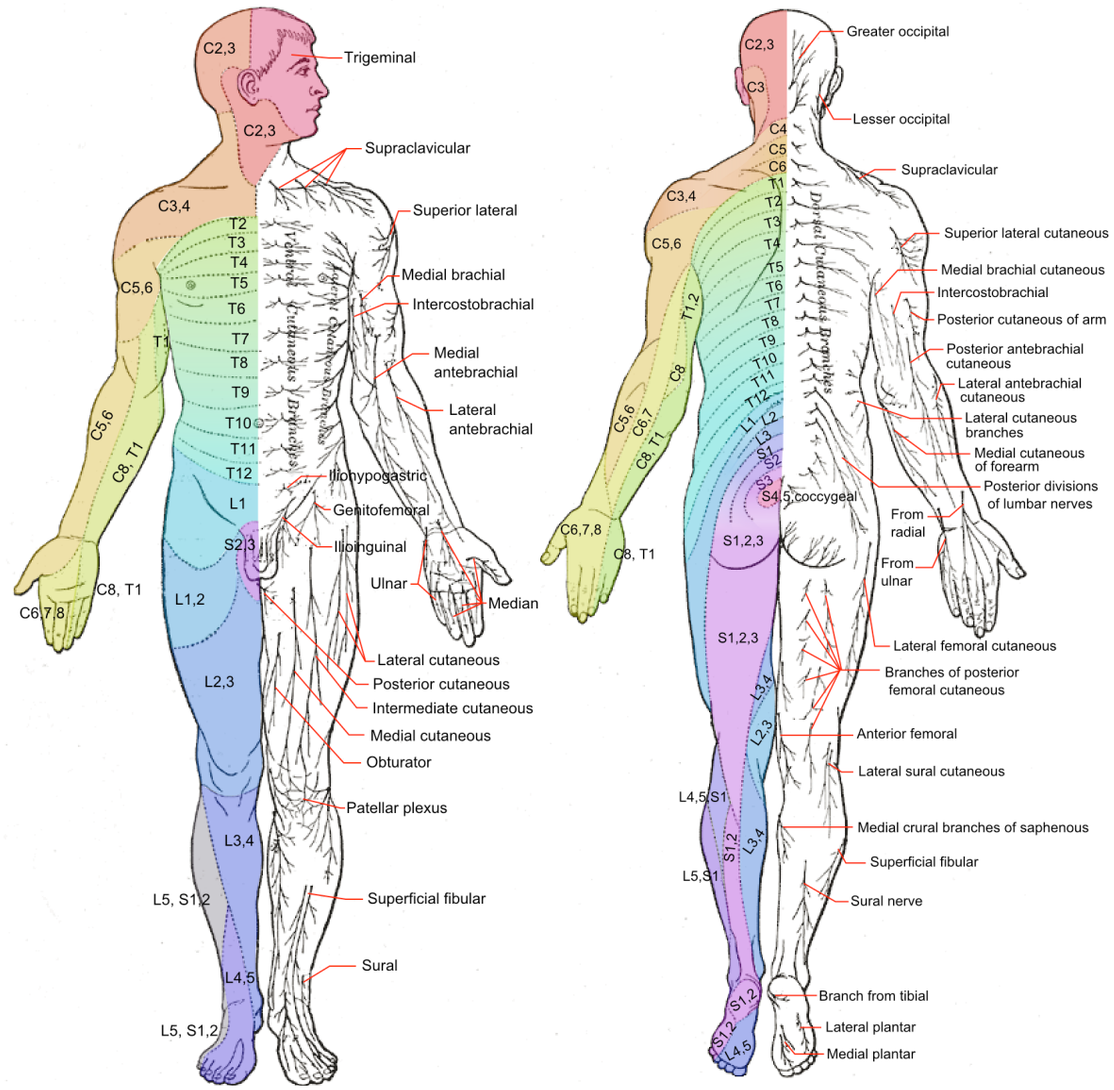
Seg.	Muskeln	Reflex	Sensibilitätsstörung
C4	Zwerchfell		
C5	M. deltoideus, M. biceps	BSR	Schulter
C6	M. biceps, M. brachioradialis	BSR, RPR	Schulter und lateraler Oberarm
C7	M. triceps, M. pectoralis major	TSR	Unterarmstreckerseite, Handrücken, Finger II-IV
C8	kleine Handmuskeln	Trömner, TSR	Ulnarer Unterarm, Finger IV-V
Th1	Hyothenar	Trömner	Oberarm-Unterseite

Tabelle 14.3 Kennmuskeln, Reflexe und Sensibilitätsstörung bei Affektion der lumbalen Segmente

Seg.	Muskeln	Reflex	Sensibilitätsstörung
L1			Leiste oberhalb des Leistenbandes
L2	M. iliopsoas, Adduktoren	ADR	Unterhalb des Leistenbandes
L3	M. quadriceps femoris	ADR, PSR	Streck- und Innenseite Oberschenkel bis zum Knie
L4	M. quadriceps femoris	PSR	Außenseite Oberschenkel über Patella bis zur Tibiavorderkante
L5	M. gluteus medius, Fußheber	TPR	Knie, Außenseite Unterschenkel, Fußrücken, Großzehe
S1	M. gastrocnemius	ASR	Außenseite Oberschenkel, Unterschenkel, Malleolus lateralis, Kleinzehe

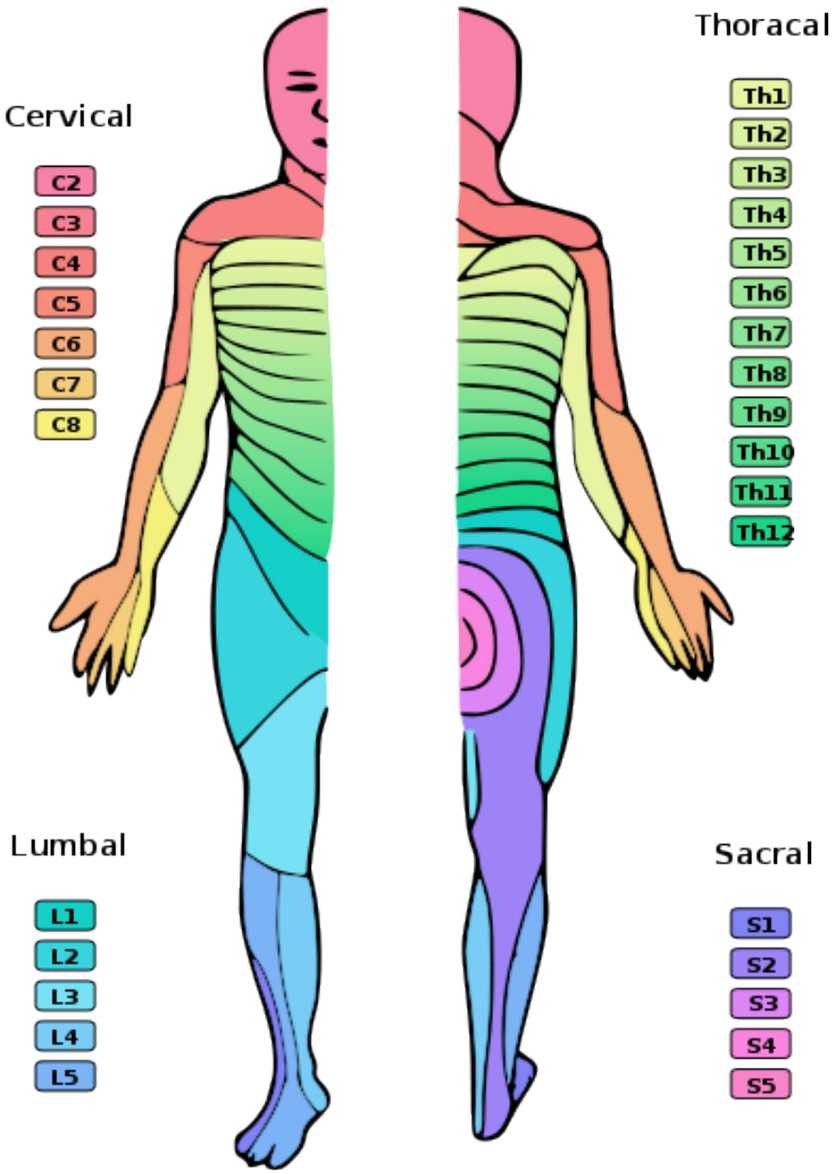
Belastungssituationen zu einer vermehrten lokalen Acetylcholinfreisetzung in der Muskulatur. Dieses führt zu einer dauerhaften Depolarisation der Muskelzellen mit vermehrter

Abbildung 14.6 Vorderseitige und rückseitige Ansicht der Dermatome und der Hautnerven. Schön ist hier die Hautnervenversorgung dargestellt, etwas merkwürdig erscheint die Mehrfachangaben bei den Dermatomen.



Kalziumausschüttung und hierdurch bedingter Dauerkontraktion der einzelnen Muskelzellen (der ***Myogelose***). Hierdurch wird die lokale Blutzirkulation beeinträchtigt, es kommt zur Hypoxie und zur Freisetzung von schmerzstimulierenden Neurotransmittern. Durch Konvergenzen in den Hinterhornneuronen kommt es dann zu einem ***übertragenen Schmerz*** mit der typischen Schmerzausstrahlung.

Abbildung 14.7 Andere Darstellung der Dermatome



KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Die Schmerzen können akut (bei muskulärer Überlastung) beginnen, häufiger ist jedoch ein progredienter Schmerz, in fortgeschrittenen Krankheitsstadien kommt es zu einem Ruheschmerz. Besonders häufig ist die paravertebrale Muskulatur betroffen, allerdings auch die Schulter- und Nackenmuskulatur, sowie die laterale Oberschenkelmuskulatur. Neben der reproduzierbaren Schmerzausstrahlung bei Palpation mit Druckempfindlichkeit an den jeweiligen Triggerpunkten, kann dort auch häufig eine tastbare Muskelzuckung bei Palpation ausgelöst werden. Bei passiver Dehnung über das krankheitsbedingt meist sehr eingeschränkte Bewegungsausmaß kommt es häufig zu einer Schmerzauslösung. Typisch ist zudem eine deutlich eingeschränkte Willkürinnervation, die *schmerzbedingte Minderinnervation*.

Durch die schmerzhaften Muskelkontraktionen kann es teilweise zu Missempfindungen kommen, niemals aber zu reproduzierbaren und objektivierbaren Hypästhesien. Daher noch mal: Der neurologische Untersuchungsbefund muss bei einem myofaszialen Schmerzsyndrom abgesehen von den erwähnten Triggerpunkten und gegebenenfalls etwas schmerzbedingter Minderinnervation unauffällig sein. Kommt es zu einer Schmerzausstrahlung in das Bein oder den Arm, die sich nicht radikulär zuordnen lässt, spricht man von einem ***pseudoradikulären Schmerzsyndrom***.

THERAPIE:

Die Therapie ist zunächst trivial und simpel: Wichtig ist die Deaktivierung der Triggerpunkte durch regelmäßige leichte Bewegung, Wärme- oder Kälteapplikation und gegebenenfalls manueller Therapie. Die Schmerzmedikation spielt nur eine sehr untergeordnete Rolle, die nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz (die indizierte und kontraindizierte Behandlungen sehr schön auflistet), empfiehlt ein einfaches Schmerzmittel. Paracetamol scheint jedoch - im Gegensatz zu den Erwähnungen in der Versorgungsleitlinie - beim Rückenschmerz nach neueren Arbeiten wirkungslos zu sein. Auch die Gabe von Muskelrelaxantien wird nicht mehr empfohlen, da diese nahezu keine Wirkung auf die Myogelosen haben. Das früher

endemisch eingesetzte Tetrazepam ist mittlerweile sogar ganz vom Markt genommen worden. Das häufig praktizierte epidurale Injizieren von Steroiden hat - wenn überhaupt - nur einen minimalen therapeutischen Effekt, der nach zwölf Monaten reproduzierbar nicht mehr nachweisbar ist und wird daher aus neurologischer Sicht ebenfalls nicht empfohlen. Zudem bestehen bei Injektionen im Bereich des tieflumbalen Rücken mit lokalen und systemischen Infektionen, wie mit der Spondylodiszitis, relevante und schwere Nebenwirkungen.

PROGNOSE:

Myofasziale Beschwerden mit einer Krankheitsdauer von unter sechs Wochen haben eine gute Prognose. Schwieriger ist es mit chronischen Beschwerden, die länger als sechs Wochen anhalten. Hier kommen rasch auch psychische Krankheitsaspekte, wie ein Erlernen des Schmerzes, Rückzugsverhalten und depressive Symptome hinzu. Chronische - meist lumbale - myofasziale Beschwerden führen seit Jahren die Liste der am häufigsten zur Arbeits- und Berufsunfähigkeit führenden Erkrankungen an und verursachen immense Kosten.

Bandscheibenvorfall: Wurzelreiz- und Wurzelkompressionssyndrom

EPIDEMIOLOGIE:

Die Wurzelreiz- und Wurzelkompressionssyndrome betreffen Männer circa zwei bis drei Mal häufiger als Frauen. Die häufigsten Bandscheibenvorfälle sind lumbal in den Etagen LWK5/SWK1 und LWK4/LWK5, sowie zervikal von CWK5 bis CWK7. Naturgemäß treten Bandscheibenvorfälle in der sehr bewegungseingeschränkten Brustwirbelsäule deutlich seltener auf. An der HWS haben circa 60% der Patienten haben ein monoradikuläres, circa 40% der Patienten ein polyradikuläres Problem, Daten zur Verteilung bei den lumbalen Bandscheibenvorfällen sind mir nicht bekannt.

PATHOMECHANISMUS:

Der Bandscheibenvorfall und die Bandscheibenprotrusion sind degenerative Veränderungen der Wirbelsäule. Bandscheibenerkrankungen entstehen, da der *Anulus fibrosus* im Laufe des Lebens (und besonders bei starker Belastung) an Elastizität verliert. Durch Einrisse des *Anulus fibrosus* kann dann das geleeartige Material des Nucleus pulposus austreten. Je nach Ausmaß bezeichnet man den Bandscheibenvorfall dann als ***Protrusion***, ***Diskushernie*** oder ***Prolaps***. Oft ist es so, dass das ausgetretene Material abgeklemmt wird und als ***Sequester*** im Spinalkanal verbleibt, der dann durch Dehydrierung und eine lokale Entzündungsreaktion zunehmend kleiner wird.

Mediolateral austretende Vorfälle bedrängen in der Regel die ein Segment tiefer austretende Wurzel, sehr weit lateral austretende Bandscheibenvorfälle können jedoch auch die Wurzel des betroffenen Segments direkt im Neuroforamen bedrängen.

KLINIK:

Die Kompression einer Nervenwurzel, führt zu in der Regel belastungsabhängigen Schmerzen. Häufig geben die Patienten an, insbesondere nicht sitzen zu können, während Liegen und Stehen und Gehen möglich ist. Die jeweilige Klinik richtet sich nach der betroffenen Nervenwurzel. Zudem gibt es Wurzelreiz- und Wurzelkompressionssyndrome in allen Abstufungen.

Treten *nur* radikulär zuzuordnende Schmerzen auf, spricht man von einem ***Wurzelreizsyndrom***, treten zudem radikulär zuzuordnende

Abbildung 14.8 Lumbaler Bandscheibenvorfall LWK4/5 im MRT



Sensibilitätsstörungen, Reflexdefizite auf, spricht man von einem *Wurzelkompressionssyndrom*.

Kauda-Konus-Syndrom:

Das Kauda-Konus-Syndrom stellt sozusagen das worst-case-Szenario der lumbalen Wurzelkompressionssyndrome dar. Es kommt durch den Prolaps zu einer Schädigung vieler Fasern der Kauda equina oder des Konus medullaris. Die typische Klinik besteht aus starken Rückenschmerzen, beidseitigen hochgradigen Paresen, einer Reithosenanästhesie und Blasen- und Mastdarmstörungen. Anal- und Cremasterreflex sind meistens ausgefallen, der Sphinctertonus vermindert.

Beim Kauda-Konus-Syndrom muss eine sofortige Klinikeinweisung mit lumbaler Schnittbildgebung erfolgen und eine zeitnahe operative Dekompression.

DIAGNOSTIK:

Grundstein der Diagnostik ist eine gute neurologische Untersuchung. Neben den segmentalen Auffälligkeiten, findet sich bei Bandscheibenvorfällen ab L4 häufig ein ***Lasègue-Zeichen*** und bei Bandscheibenvorfällen oberhalb L4 ein ***umgekehrter Lasègue***. Finden sich radikulär zuzuordnende Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung erfolgt eine Bildgebung und eine Infektions-Labordiagnostik zum Ausschluss einer Spondylodiszitis.

Die klassische bildgebende Diagnostik besteht aus Röntgenbild, daran anschließend CT- und erst dann MRT-Untersuchungen.

In der Regel erfolgt schon sehr frühzeitig ein MRT, während auf die Röntgenaufnahmen zunehmend verzichtet wird und werden soll. Im Röntgen lässt sich meist ausschließlich über die Verschmälerung eines Bandscheibenfaches und durch Funktionsaufnahmen etwas zur Diagnostik beitragen. Die CT zeichnet sich durch einen guten Knochen-Bandscheiben-Rückenmark-Kontrast aus, die MRT stellt die Knochen schlechter dar, lässt dafür aber Rückschlüsse über den Zustand des Rückenmarkes und der Nervenwurzeln selber zu.

Wichtig ist jedoch, dass nicht der Bildbefund, sondern die Klinik entscheidend ist. So zeigen sich bei bis zu 75% aller Personen mit Rückenschmerzen bildmorphologische Auffälligkeiten der Bandscheiben. Die Klinik variiert je nach Person und Persönlichkeit

auch bei vergleichbaren Bildbefunden stark. Ein Rückschluss aus der Bildgebung zur Indikation einer OP ist somit eigentlich nicht möglich. Elektrophysiologisch können frische und ältere radikuläre Schädigungen unterschieden werden und die Abgrenzung zu einer Plexusläsion getroffen werden, sofern dies nicht klinisch gelingt.

THERAPIE:

Zunächst gilt, dass die meisten Patienten durch den oben beschriebenen Dehydrierungsmechanismus des Sequesters prinzipiell auch konservativ behandelt werden können. Initial operativ versorgt werden müssen Patienten mit einem Konus-Kauda-Syndrom und Patienten mit hochgradigen - im Alltag behindernden - Paresen.

Alle übrigen Patienten, und somit auch die Patienten mit einer leichten, nicht behindernden Parese, können (und sollten bei gleichem Outcome) zunächst konservativ behandelt werden. 80 bis 90% aller Patienten können so suffizient behandelt werden. Kommt es nach 10-tägiger intensiver stationärer konservativer Behandlung zu keiner suffizienten Beschwerdebesserung ist eine operative Versorgung indiziert.

Das typische klinische Vorgehen unterteilt sich in 3 Stadien:

1. Analgesie nach WHO-Stufenschema, Ruhigstellung, manuelle Therapie

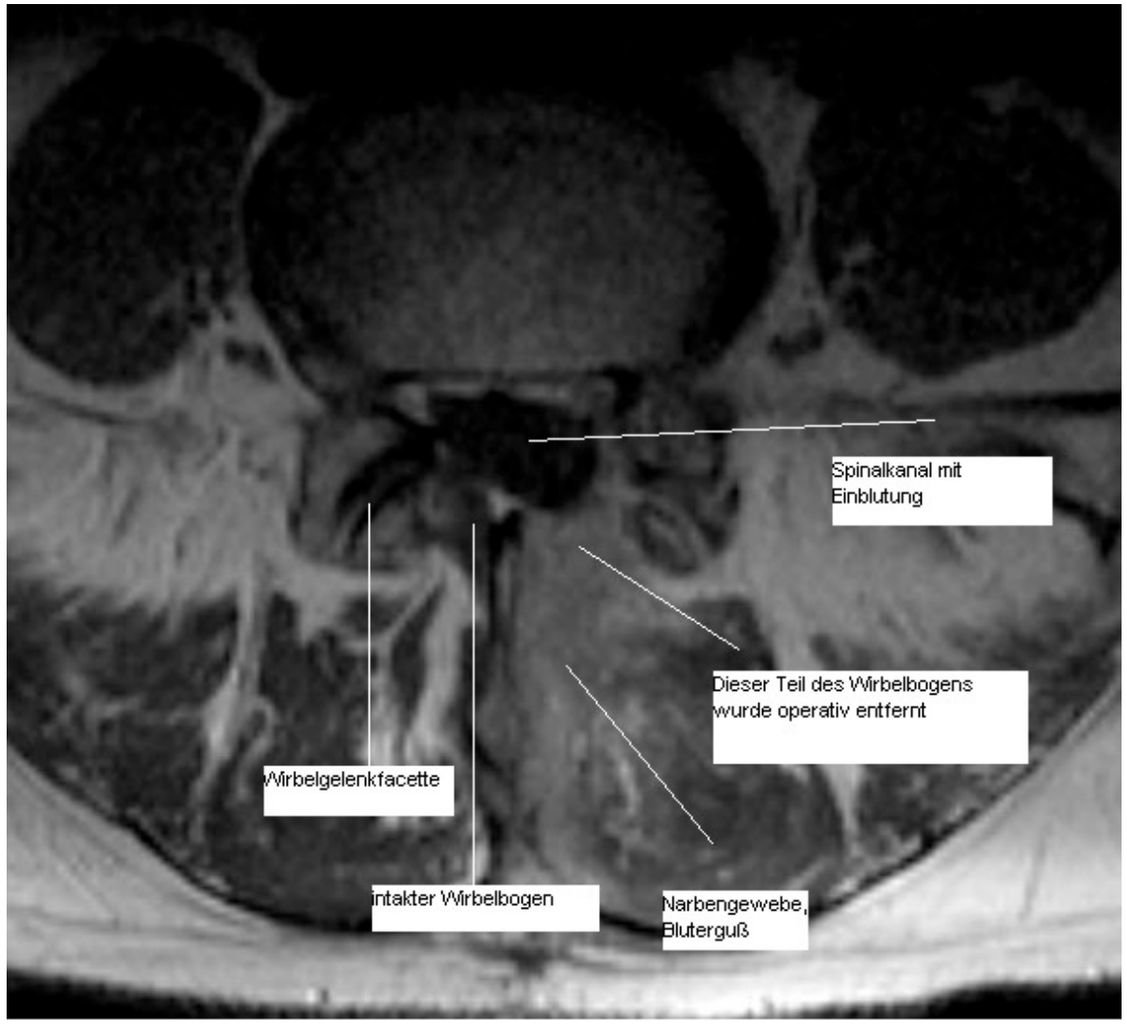
2. Bei Besserung Belastung, Physiotherapie, Gewichtsreduktion.

3. Bei Beschwerdepersistenz > 10 Tage oder Zunahme der Beschwerden invasive Verfahren.

Tabelle 14.5 Beispielmedikation bei Wurzelkompressionssyndrom

Diclofenac 25 mg	1	1	1	
Diclofenac 75 mg ret.				1
Metamizol 40°	1	1	1	1
Pantoprazol 40 mg	1			
Tramadol 100 mg	b. Bdf. bis zu 3 x täglich			
Piritramid 1/2 Amp. s.c.	bei stärksten Schmerzen			

Abbildung 14.9 Z.n. Hemilaminektomie im MRT



Die Studienlage für die konservative Behandlung ist eindeutig und positiv, anders sieht es bei den interventionellen Verfahren, wie der PRT aus, hier ist die Studienlage sehr widersprüchlich. Dies ist übrigens einer der Gründe, warum die PRT keine Kassenleistung ist.

Das typische operative Vorgehen ist die Hemilaminektomie mit mikrochirurgischer Entfernung des Prolaps bzw. des Sequesters. Mit diesem Vorgehen können 90% der Patienten, die nicht auf eine konservative Therapie ansprechen geheilt werden, die Rezidivquote beträgt bis zu 10%. Für die Hemilaminektomie ist die Wirksamkeit in großen Studien gezeigt worden, dies gilt nicht für endoskopische Verfahren oder Laserverfahren.

Lumbale Spinalkanalstenose

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Bei der lumbalen Spinalkanalstenose handelt es sich um eine Erkrankung des älteren Menschen, auch hier sind - wie bei Bandscheibenvorfällen - Männer häufiger betroffen als Frauen. Bei über 60-jährigen findet sich eine Prävalenz von 20 bis 45 % (je nach Einschlusskriterien der Untersuchungen) für spinale Engen. Am häufigsten ist das Segment LWK 4/5 betroffen, seltener LWK 3/4, LWK 2/3, LWK 5/SWK 1 und noch seltener LWK 1/2.

Es kommt bei der lumbalen Spinalkanalstenose durch degenerative meist multisegmentale Wirbelsäulenveränderungen zu knöchern-ligamentären Einengungen des Spinalkanals. Durch eine Lordosierung der Wirbelsäule können die Beschwerden durch dann zusätzlich relevante Bandscheibenprotrusionen häufig verstärkt, durch eine Kyphosierung meistens gebessert werden.

Ein *gesunder* lumbaler Spinalkanal hat einen Durchmesser zwischen 15 und 23 mm. Ab einem Durchmesser von 10 bis 12 mm spricht man von einer relativen, unter 10 mm von einer absoluten Enge.

KLINIK:

Leitsymptom der lumbalen Spinalkanalstenose ist die ***Claudicatio spinalis intermittens***. Hierunter versteht man intermittierende in die Beine ausstrahlende Schmerzen, die klassische *Schaufensterkrankheit* mit Besserung beim Vornüberbeugen. Bei Tätigkeiten in vornübergebeugter Haltung (zum Beispiel Fahrradfahren) treten die Beschwerden nicht oder dtl. diskreter auf. Schreitet die Erkrankung fort und wird der Spinalkanal immer enger kommt es zu intermittierende Paresen, einer Verkürzung der schmerzfreien Wegstrecke und zu meistens persistierenden sensiblen Defiziten und Reflexausfällen. Durch eine weitere Druckschädigung der lumbalen Kaudafasern und der abgehenden Nervenwurzeln kommt es dann irgendwann zu persistierenden Paresen.

DIAGNOSTIK:

Hauptbestandteil der Diagnostik ist die Bildgebung per MRT (und trotz besserer Darstellbarkeit der Knochen seltener per CT). Elektrophysiologisch kann eine lumbale Spinalkanalstenose häufig nicht gut von einer axonalen Polyneuropathie unterschieden werden, da der elektrophysiologische Pathomechanismus, die axonale Schädigung, der selbe ist.

THERAPIE:

Die lumbale Spinalkanalstenose verläuft in der Regel progredient. Leichte Formen können zunächst konservativ behandelt werden. Treten jedoch Paresen auf (und gibt es keine ernsthaften Kontraindikationen) sollte eine operative Dekompression angestrebt

werden. Prinzipiell ist statistisch die operative Therapie der konservativen bei der lumbalen Spinalkanalstenose überlegen.

Spondylodiszitis

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Bei der Spondylodiszitis handelt es sich um eine Infektion der Bandscheibe mit Ausbreitung auf die benachbarte Wirbelkörper und Destruktion der knöchernen Strukturen.

Die Spondylodiszitis ist mit einer Inzidenz von 1:25.000 gar nicht so selten, wie man meinen könnte. Männer sind auch hier deutlich häufiger betroffen, als Frauen. Die meisten Erkrankungsfälle taten zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr auf.

PATHOGENESE UND ERREGERSPEKTRUM:

Unterschieden wird die endogene von der exogenen, bzw. iatrogenen Spondylodiszitis.

Die ***endogene Spondylodiszitis*** entsteht durch eine hämatogene Streuung aus einem anderen Infektfokus, wie einer Endokarditis, einer Urosepsis oder schweren Darminfekten. Häufig gelingt es rückblickend nicht mehr den eigentlichen Fokus zu identifizieren. Erreger sind in erster Linie Staphylococcus aureus mit 30 bis 80% aller Fälle und mit 20 bis 40% der Erkrankungen gramnegative Bakterien wie E. coli, Pseudomonas aeruginosa usw.

Die ***exogene Spondylodiszitis*** wird durch interventionelle oder operative Eingriffe an der Wirbelsäule mit Keimverschleppung von der Oberfläche verursacht. Das Keimspektrum ist entsprechend vielfältiger, es kommen häufig Hautkeime und multiresistente Erreger vor. Eine exogene Spondylodiszitis tritt in immerhin bis zu 4% aller operativen Eingriffe an der Wirbelsäule auf. Als prädisponierend für eine Spondylodiszitis gilt eine Immunsuppression (zum Beispiel durch einen Diabetes mellitus, durch Infektionen, Abhängigkeitserkrankungen oder durch Malignome.

KLINIK:

Im Zentrum der Klinik der Spondylodiszitis stehen heftige und belastungsabhängige Rückenschmerzen welche mit einer Infekt-Klinik mit Fieber, bzw. subfebrilen Temperaturen einhergehen. Seltener kommt es zu manifesten neurologischen Ausfällen.

DIAGNOSTIK:

Klinisch wegweisend sind Anamnese (stattgehabte OP oder PRT), Fieber, heftiger Klopfschmerz über den betroffenen Wirbelsäulensegmenten und in der Labordiagnostik eine ausgeprägte Infektkonstellation. Goldstandard der Diagnostik ist weiterhin die MRT, welche eine Sensitivität von mehr als 95% und eine Spezifität von mehr als 90% im Nachweis einer Spondylodiszitis hat. Allerdings gelten diese Zahlen erst ab einer Erkrankungsdauer von circa sieben Tagen. Vorher ist die Sensitivität deutlich geringer. In der CT können in fortgeschritteneren Erkrankungsstadien knöcherne Destruktionen dargestellt werden. Zudem muss eine Fokus- und Erregersuche erfolgen incl. Blut- und Urinkultur, Abdomen-Sonographie, Röntgen Thorax gegebenenfalls TEE (Endokarditis).

Red-Flags:

Patienten mit starken Rückenschmerzen und klinischen Zeichen eines Infektes sollten auch bei ambulanter Behandlung immer eine Infekt-Laborkontrolle erhalten, ebenso alle kürzlich interventionell oder operativ behandelten Patienten mit neu aufgetretenen starken

Rückenschmerzen. Im Zweifelsfall muss man eine zeitnahe MRT-Bildgebung organisieren und erzwingen.

THERAPIE:

Die antibiotische Therapie der Spondylodiszitis richtet sich stark nach dem bewiesenen oder vermuteten Erregerspektrum, sie muss wie bei der bakteriellen Meningitis zunächst kalkuliert erfolgen:

- bei der endogenen Spondylodiszitis zum Beispiel mit Ceftriaxon und Rifampicin
- bei der exogenen Spondylodiszitis mit Mero- oder Imipenem und Vancomycin oder Linezolid.

Zudem erfolgt die Ruhigstellung der Wirbelsäule (strenge Bettruhe) und die Analgetikatherapie nach WHO-Stufenschema. Eine Spondylodiszitis sollte immer in Rücksprache mit der Neurochirurgie behandelt werden, durch eine operative Versorgung gelingt zum Einen häufig eine Keimbestimmung, zum Anderen kann durch eine Spondylodese eine frühere Mobilisation erfolgen. Nach 4 bis 6-wöchiger frustraner konservativer Therapie sollte eine operative Versorgung immer erwogen werden.

Wirbelsäulen-Trauma

Wirbelsäulen- und Beschleunigungstrauma (Schleudertrauma) werden im Kapitel Neurotraumatologie vorgestellt.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Zervikale Radikulopathie

DGN-Leitlinie: Lumbale Radikulopathie

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Ewald C, Kalff R. Symptomatische lumbale Spinalkanalstenose. Nervenarzt 2011;82(12):1623–31.

Kalff R, Ewald C, Waschke A, Gobisch L, Hopf C. Degenerative lumbale

Spinalkanalstenose im höheren Lebensalter. Dtsch Arztebl Int 2013;110(37):613–23–quiz624.

Maschke M, Überall M. Leitliniengerechte medikamentöse Therapie des chronischen Rückenschmerzes. Akt Neurol 2013;40(02):90–5.

Müller-Vahl, H., Mumenthaler, M. (Hrsg): Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. Thieme Verlag, 10., überarbeitete und erweiterte Auflage, 2014.

Rupp R, Blesch A, Schad L, Draganski B, Weidner N. Neues aus Diagnostik und Therapie der spinalen Erkrankungen. Nervenarzt 2014;85(8):946–54.

Kapitel 15

Peripheres Nervensystem

Polyradikulitiden

Polyneuropathien

Plexusläsionen

Läsionen einzelner peripherer Nerven

Polyradikulitiden

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGE:

Als Guillain-Barré-Syndrom (GBS) werden die akute und die subakute Form der immunvermittelten Polyradikulitiden bezeichnet. Die jährliche Inzidenz des GBS bewegt sich zwischen 0,5 bis 2/100.000 Einwohner. Prinzipiell sind alle Altersgruppen betroffen, insgesamt Männer etwas häufiger als Frauen.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Beim Begriff *GBS* handelt es sich um eine rein syndromologische Beschreibung. Das bedeutet für das GBS, dass das Syndrom GBS wahrscheinlich keine einheitliche Erkrankung beschreibt, sondern ein Oberbegriff für ähnlich verlaufende, ätiologische unterschiedliche Erkrankungen ist. In 60 bis 70% der Erkrankungsfälle besteht 1 bis 3 Wochen vor Erkrankungsbeginn ein Infekt (in 2/3 ein Atemwegsinfekt, bei 1/3 ein gastrointestinaler Infekt). Relative Häufungen sind für Campylobacter jejuni, EBV-, VZV-, Mumps- und Mycoplasmen-Infektionen beschrieben. Bei den restlichen 30 bis 40% der GBS-Erkrankungen lassen sich entweder gar keine Triggerfaktoren finden, oder so unterschiedliche mittlerweile beschriebene Koinzidenzen, wie vorausgegangene Operationen, Impfungen, bestehende Lymphome usw.

Wahrscheinlich spielen immunologische Kreuzreaktionen (***molekulares Mimikry***) bei der Pathogenese des GBS eine entscheidende Rolle. Antikörper gegen Myelin kommen bei Patienten mit GBS häufiger vor als in gesunden Vergleichsgruppen. Histologisch finden sich Krankheitsveränderungen vor allem an der Vereinigungsstelle von Vorder- und Hinterwurzeln der Spinalnerven. Gelegentlich sind auch nur die Vorderwurzeln betroffen, dann resultiert ein rein motorischer Ausfall. Demyelinisierungsherde kommen aber nicht nur proximal, sondern auch peripher betont vor. So zeigt sich in der *klassischen* Nervenbiopsie des N. suralis beim GBS in der Regel in erster Linie auch ein demyelinisierender Prozess. Eine Erklärungsversuch für den *zweigeteilten* proximalen und distalen Befall lautet, dass die Blut-Nerven-Schranke proximal und distal am peripheren Nerven nicht ausgebildet wird, sich hier also Prädilektionsstellen für den Angriff von Anti-Myelin-Antikörpern befinden.

Ein axonaler Untergang findet sich nur selten, und scheint als eigene Erkrankungsform mit dem schönen Kürzel ***AMAN*** (***akute motorische axonale Neuropathie***) mit einer schlechteren Prognose einherzugehen.

KLINIK:

Wie erwähnt geht in der Mehrzahl aller GBS-Fälle ein unspezifischer Infekt der oberen Luftwege oder des Magen-Darm-Traktes der

eigentlichen Erkrankung voraus. Zwei bis sieben Tage danach verspüren die Patienten beim klassischen GBS zunächst meist radikuläre Schmerzen und teilweise auch Parästhesien. Es folgen rasch auftretende, oft hochgradige schlaffe Paresen. Typisch für das GBS ist der aszendierende Krankheitsverlauf mit zunächst einem Befall der Beine, später der Arme und der Atemmuskulatur. Dann - und wenn es zu autonomen Störungen wie einer AV-Blockierung, Hyper- oder Hypertonie kommt - wird die Erkrankung lebensbedrohlich. Autonome Störungen sind tatsächlich auch die häufigste Todesursache beim GBS.

Typisch ist nach einer progredienten Erkrankungsphase, das Erreichen eines Krankheitsplateaus drei bis vier Wochen nach Krankheitsbeginn. Weitere zwei bis drei Wochen später bilden sich die Beschwerden normalerweise in umgekehrter Reihenfolge ihres Auftretens zurück.

DIAGNOSTIK:

Klinisch imponieren die beschriebenen schlaffen, oft hochgradigen, Paresen und eine Areflexie. Nach längerem Krankheitsverlauf lassen sich auch regelhaft Muskelatrophien beobachten. In circa 50% der Fälle sind die kaudalen Hirnnerven mitbetroffen, dann kommt es zu Schluckstörungen und beidseitige Facialis-Paresen.

Im Liquor zeigt sich eine zytoalbuminäre Dissoziation, das heißt es findet sich eine starke Eiweißerhöhung ohne das zu erwartende Korrelat einer Zellzahlerhöhung. Bis zu 3 g/l Eiweiß bei normaler Liquor-Zellzahl sind durchaus möglich.

Elektrophysiologisch zeigen sich Zeichen einer Demyelinisierung mit verlangsamter NLG und mit Leitungsblöcken. Typischerweise sind die Latenzen der F-Wellen verlängert oder fehlen. Im EMG kann zwei bis drei Wochen nach Krankheitsbeginn pathologische Spontanaktivität beobachtet werden.

Tabelle 15.1 Muskelkraftgrade. An den Beinen muss der Patienten den Untersucher für KG 5 wegdrücken können (die Beine sind kräftiger als die Arme), kann der Patient monopedal auf Zehen- und Hacken stehen gibt es für Fußhebung und Fußsenkung automatisch KG 5

Kraftgrad	Bedeutung
V	Volle Muskelkraft gegen Widerstand
IV	Muskelkraft durch Widerstand zu überwinden
III	Muskelbewegung gegen die Schwerkraft möglich
II	Muskelbewegung unter Aufhebung der Schwerkraft möglich
I	Lediglich Muskelzucken zu beobachten, keine Kraftentwicklung
0	Keine Muskelaktivität zu beobachten

Die regelmäßige Ableitung eines EKGs und/oder die Durchführung autonomer Funktionsdiagnostik ist unbedingt erforderlich. Zeigen sich dort Rhythmusstörungen, ein neu aufgetretener AV-Block oder der Verlust einer Herzfrequenzmodulation muss von einer Beteiligung kardialer Nervenfasern ausgegangen werden und es sollte eine intensivmedizinische Überwachung des Patienten angestrebt werden. Ebenso sollte regelmäßig die Vitalkapazität überprüft werden, um einen Befall der Atemmuskulatur frühzeitig zu erkennen.

Serologisch sprechen Gangliosid-Autoantikörper für ein GBS. Dabei sollen die Unterformen GM1, GM1b, GD1a und GalNac-GD1a für die axonale Form (AMAN) sprechen, der Nachweis von GQ1b, GD3 und GT1a für das Miller-Fisher-Syndrom (siehe unten).

THERAPIE UND PROGNOSE:

Die Therapie mit Steroiden ist im Allgemeinen beim GBS weitgehend wirkungslos und wird nicht empfohlen. Dafür konnte in Studien eine

gleichwertige Erfolgsrate von IVIG-Gabe und Plasmapherese gezeigt werden. Da die Immunglobulingabe meist schneller verfügbar und nebenwirkungsärmer ist, wird sie im klinischen Alltag bevorzugt. Für die IVIG-Gabe existieren zwei Therapieschemata. Verbreitet ist die Gabe von 0,4 g /kg KG über 5 Tage, die Gabe von 1 g /kg KG über 2 Tage soll nebenwirkungsärmer sein, wird aber nur selten angewandt.

25% aller Patienten mit GBS sind so schwer betroffen, dass sie intubiert und beatmet werden müssen, bis zu 15% versterben. Bei circa 50% der Patienten finden sich nach einem Jahr Restsymptome, die in bis zu 20% der Fälle auch im Alltag behindernd sind. In circa 3% der Fälle kommt es zu Rezidiven.

Miller-Fisher-Syndrom

Das Miller-Fisher-Syndrom ist eine seltene Sonderform des GBS und geht häufig in ein solches über. Zudem ist eine gewisse Koinzidenz mit der noch selteneren Bickerstaff-Enzephalitis beschrieben. Da das Miller-Fisher-Syndrom jedoch häufig in Prüfungsfragen umhergeistert, hier drei Sätze zu der Erkrankung: Die Klinik besteht aus einer Ataxie, Areflexie und einer Störung der Okulomotorik. Im Labor finde sich vor allem folgende Gangliosid-Autoantikörper: GQ1b, GD3 und GT1a. Der Verlauf ist meistens etwas leichter als beim klassischen GBS.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

DEFINITION:

Die Begriff chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) beschreibt die chronische Formen der immunvermittelten Polyradikulitiden. Die Trennung zum GBS wird in erster Linie über die Erkrankungsdauer gezogen: So entwickeln sich die Beschwerden bei der CIDP in der Regel über mehr als 8 Wochen.

Mit einer Prävalenz von ca. 5/100.000 Einwohner ist die CIDP häufiger als das GBS, auch hier sind Männer häufiger betroffen, als Frauen. Es gibt eine deutliche Erkrankungshäufung mit steigendem Lebensalter.

PATHOGENESE:

Die genaue Pathogenese der CIDP ist schlussendlich unklar. Histologisch finden sich De- und Remyelinisierungsvorgänge von großen Nervenfasern. Man nimmt an, dass es aus noch nicht geklärten Gründen zur Aktivierung von T-Zellen mit einer Störung der Blut-Nerven-Schranke kommt. So können Makrophagen einwandern, die die Myelinschädigung bewirken. Neben T-Zell-Zytokinen und Chemokinen sind vermutlich auch Antikörper an der Entzündungsreaktion beteiligt. Die CIDP tritt gehäuft bei Patienten mit einem Diabetes mellitus auf.

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Die Klinik ähnelt prinzipiell der des GBS, der Verlauf dauert aber wie beschrieben definitionsgemäß länger als 8 Wochen. Zudem lassen sich sensible Störungen sogar bei bis zu 90% aller Patienten finden und damit häufiger als beim GBS, vorausgegangene Infektionen und autonome Störungen sind hingegen seltener.

Allerdings - und das ist tatsächlich auch eine der Hauptbegründungen für die Durchführung von Nervenbiopsien in der PNP-Diagnostik - verläuft wahrscheinlich fast die Hälfte aller CIDP-Fälle atypisch und imponiert als *ganz normale* demyelinisierende PNP. Auf Grund des gehäuften CIDP-Auftretens beim Diabetes mellitus werden viele CIDP

aber offenbar nicht als solche erkannt, sondern fälschlicherweise als diabetische Neuropathie eingeordnet.

Die Diagnostik entspricht weitestgehend der des GBS. Zusätzlich können paraneoplastische Antikörper wie Anti-Hu positiv sein.

THERAPIE:

Im Gegensatz zum GBS spricht die CIDP auf Steroide an (*internistische* Dosis von 1 mg/kg KG Prednisolon) und erfordert auch in der Regel eine längerfristige Immunsuppression mit Kortikoiden in absteigender Dosis und einer Steroid-sparenden immunsuppressiven Therapie. Alternativ (und mit eigentlich besserer Evidenz als für die Steroide) können Immunglobuline (2 g/kg KG verteilt auf 2 bis 4 Tage, dann Erhaltungsdosis mit 1g/kg KG alle 3 Wochen) gegeben werden. Bei besonders raschen und fulminanten Verläufen wird eine Plasmapherese durchgeführt.

PROGNOSE:

Bei der CIDP sind monophasische Erkrankungen (30 bis 55%), schubförmig-rezidivierende (15 bis 45%) und chronisch progrediente (20 bis 45%) Verläufe beschrieben. Nach Therapie besteht bei circa 30 bis 50% der Patienten ein benigner Langzeitverlauf mit nur geringer Restsymptomatik, circa 10% der Patienten versterben allerdings an der CIDP, 20 bis 30% verlieren ihre Gehfähigkeit.

Multifokal motorische Neuropathie mit Leitungsblöcken (MMN)

DEFINITION UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Die multifokal motorische Neuropathie (MMN) ist pathophysiologisch eine Variante der CIDP mit ausschließlichem distal betonten Befall peripherer motorischer Nervenfasern.

Zusätzlich scheint es auch eine Form zu geben, bei der zusätzlich sensible Fasern betroffen sind (***MADSAM: multifokal aquired demyelinating sensor and motor neuropathy***) und die damit auf den ersten Blick einer CIDP entspricht. Die MADSAM ist jedoch nicht einfach das Selbe wie eine CIDP, da die Klinik der MADSAM deutlich langsamer verläuft.

KLINIK:

Die Patienten berichten von sich über Monaten bis Jahren entwickelnden meist distal betonten asymmetrischen Paresen, häufig mit Faszikulationen und Muskelkrämpfen. Im Gegensatz zum GBS und den *normalen* PNP sind initial häufig die Arme betroffen. Eine Hirnnervenbeteiligung ist selten, aber möglich. Im Verlauf kommt es zu Reflexausfällen und Muskelatrophien.

Sensibilitätsstörungen treten bei der MMN allenfalls leicht auf, ansonsten spricht man - wie beschrieben - von einer MADSAM.

Wichtigste Differentialdiagnose ist bei einer derartigen Klinik eine beginnende ALS.

DIAGNOSTIK:

Charakteristisch ist der Nachweis von Leitungsblöcken in der ENG. Bei circa 30% der Patienten sind Gangliosidantikörper, insbesondere der GM-1-Titer hochpositiv. Mäßige Titererhöhungen sind allerdings unspezifisch und kommen sowohl bei Gesunden, als auch bei ALS und anderen Neuropathien vor. Im Liquor findet sich allenfalls eine leichte Eiweißerhöhung.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt mittels intravenöser Immunglobulingabe, oftmals ist eine Langzeittherapie erforderlich. Die Patienten sprechen auf diese Therapie in der Regel sehr gut an.

Nur bei Therapieversagern wird eine kurzzeitige Cyclophosphamidgabe empfohlen. Führt auch dies nicht zu einer deutlichen Beschwerdebesserung, deutet dass auf eine Fehldiagnose und eine andere Erkrankung als Ursache wie die ALS, eine spinale Muskelatrophie oder eine andere neurodegenerative Erkrankung hin.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Diener H. Therapie der CIDP: was ist die 1. Wahl? – Kommentar. Akt Neurol 2014;41(03):178–8.

Doppler K, Sommer C. Kausale und symptomatische Therapie von Polyneuropathien. InFo Neurologie 2014;16(9):46–55.

Gelderblom M. Diagnostik polytoper Neuropathien. InFo Neurologie 2014;16(7-8):52–64.

Kieseier B. Die Nervenbiopsie ist eine sinnvolle Maßnahme bei der Diagnostik von Polyneuropathien – Kontra. Akt Neurol 2014;41(07):417–9.

Lämmer AB, Schramm A. Fokale Neuropathien. Nervenarzt 2012;83(10):1313–26.

Magnus T. Die Nervenbiopsie ist eine sinnvolle Maßnahme bei der Diagnostik von Polyneuropathien – Pro. Akt Neurol 2014;41(07):415–6.

Müllges W, Stoll G. Akuttherapie des Guillain-Barré-Syndroms und der myasthenen Krise. Akt Neurol 2010;37(09):474–84.

Müller-Vahl, H., Mumenthaler, M. (Hrsg): Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. Thieme Verlag, 10., überarbeitete und erweiterte Auflage, 2014.

Stangel M, Gold R. Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie. Nervenarzt 2010;82(4): 415–30.

Sommer C. Kortikosteroide sind die Therapie der ersten Wahl bei der CIDP. Akt Neurol 2014;41:171–2.

Sommer C. Suralisbiopsie bei unklarer Polyneuropathie. Pro. Nervenarzt 2014;85(8):1016–7.

Sommer C. Die Nervenbiopsie: eine sinnvolle Maßnahme bei der Diagnostik von Polyneuropathien? – Kommentar. Nervenarzt 2014;85(8):1016–7.

Wenninger S, Schoser B. Intravenöse Immunglobuline sind die Therapie der ersten Wahl bei der CIDP. Akt Neurol 2014;41(03):173–7.

Yoon MS, Chan A, Gold R. Standard and escalating treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2011;4(3): 193–200.

Young P. Suralisbiopsie bei unklarer Polyneuropathie. Kontra. Nervenarzt 2014;85(8):1018–20.

Polyneuropathien

Allgemeines zu Polyneuropathien

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Als Polyneuropathie (PNP) bezeichnet man die Schädigung mehrerer peripherer Nerven durch einen systemischen Prozess.
Polyneuropathien haben eine Prävalenz von mehr als 5%, in einer durchschnittlichen neurologischen Praxis sollen Patienten mit einer Polyneuropathie bis zu 30% des Patientengutes ausmachen. Dabei sind die diabetische Polyneuropathie und die äthyltoxische Polyneuropathie die beiden häufigsten Polyneuropathie-Formen in Westeuropa. Zusammen mit den Polyneuropathien, bei denen sich keine spezifische Ursache finden lässt (und die auch hier dann *idiopathisch* genannt werden), machen sie mindestens 2/3 aller Polyneuropathien aus. Weitere 20% aller Polyneuropathien sind infektiös und autoimmun-entzündlich bedingt. Die restlichen gut 10% der Erkrankungsfälle verteilen sich auf das sehr weite Feld der anderen Neuropathie-Ursachen inclusive seltener toxischer Ursachen (Schwermetalle usw.), paraneoplastischer Polyneuropathien und hereditärer Polyneuropathien.

KLINIK:

Polyneuropathien treten in der Mehrzahl der Fälle schleichend, chronisch progredient auf und unterscheiden sich hierin von den meisten Polyradikulitiden (die in manchen Büchern ja auch unter Polyneuropathien eingeordnet werden). Typisch ist zudem ein distal-symmetrisches Erkrankungsbild, also eine socken- und handschuhförmige Manifestation an den langen peripheren Nervenbahnen auf. Durch ihre langen Axone sind diese Nervenfasern besonders anfällig für neurotoxische Prozesse.

Klassifikation nach klinischen Kriterien:

Man kann Polyneuropathien entsprechend der im Vordergrund stehenden Klinik einteilen, wobei Mischformen relativ häufig sind:

- ***Sensible Polyneuropathie***: Sensibilitätsstörungen gehören zu fast jeder Polyneuropathie. Sie sind häufig das erste Symptom und beginnen typischerweise distal-symmetrisch an den Beinen (nämlich längenabhängig an den längsten axonalen Fasern). Besonders empfindlich sind dabei die Aβ-Fasern, welche das Vibrationsempfinden weiterleiten. Diese ist sehr häufig zuerst gestört. Durch das gestörte Vibrationsempfinden kommt es zu einer Ataxie, die sich im Romberg-Versuch bei geschlossenen Augen verstärkt.

- ***Motorische Polyneuropathie***: Motorische Ausfälle sind bei Polyneuropathien insgesamt seltener als sensible. Auch sie beginnen in der Regel an den Beinen und betreffen dort zunächst die Fußheber und -senker. Damit einhergehend tritt typischerweise ein Ausfall des ASR auf.

- *Autonome Polyneuropathie*: Sind die autonomen Fasern betroffen, kommt es zum Einen zu trophischen Störungen wie einer gestörten Schweißsekretion und zu Wundheilungsstörungen mit chronischen Ulzerationen, zum Anderen auch zur Beteiligung zum Beispiel von kardialen Fasern. Hierdurch kann es beispielsweise zu sehr ausgeprägten orthostatischen Dysregulationen kommen.

- *Mononeuritis multiplex*: Hierunter versteht man Schwerpunktneuropathien, welche sich asymmetrisch zum Beispiel nur an einer Extremität zeigen. Die Mononeuritis multiplex tritt bei einer ganzen Reihen von Erkrankungen auf, meistens besonders bei solchen, deren Klinik oder Behandlung mit einer Immunsuppression einhergehen (Diabetes mellitus, Kollagenosen, HIV).

- *Druckdolenz peripherer Nerven*: Eine (meines Wissens sehr seltene) Form der Polyneuropathie, bei denen Schmerzen, zum Beispiel ein Wadendruckschmerz, im Vordergrund steht.

POLYNEUROPATHIE-BAISDIAGNOSTIK

Elektrophysiologie:

Mit Hilfe von EMG und ENG, aber auch mit der elektrophysiologischen Überprüfung autonomer Fasern (zum Beispiel mit der Herzratenvarianzanalyse und der sympathischen Hautreaktion), lassen sich Polyneuropathien weiter eingrenzen und einteilen. Elektrophysiologisch kann man vier Polyneuropathie-Formen unterscheiden. Auch hier sind Mischformen häufig:

- *Axonale Neuropathie*: Die axonalen Polyneuropathien sind die häufigsten Polyneuropathie-Manifestationen. Hier kommt es zu einem vorwiegend axonalen Untergang. Elektroneurographisch resultieren verminderte Amplituden bei annähernd normaler Nervenleitgeschwindigkeit. Ab einem gewissen Grad der axonalen Schädigung kommt es dann aber auch zu einer Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit. Dies liegt einfach daran, dass wenn ein Großteil der Axone degeneriert ist, es einfach kaum noch Nervenfasern gibt, die die Erregung weiterleiten können.

- *Demyelinisierende Neuropathie*: Hier kommt es zu einer deutlichen Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit, bzw. zum Teil zu Leitungsblöcken und zu fehlenden F-Wellen (als Hinweis auf eine weit proximal gelegene Demyelinisierung). Rein demyelinisierende Neuropathien sind abseits von Polyradikulitiden relativ selten.

- *Gemischte Neuropathie*: Relativ häufig sind jedoch - wie schon erwähnt - Merkmale einer axonalen und demyelinisierenden PNP zusammen zu finden.

- *small fiber Neuropathie*: Hier kommt es zu einem Befall der marklosen Schmerz- und Temperaturfasern. Klinisch kommt es meist zu im Vordergrund stehenden Schmerzen. Nervenleitgeschwindigkeit und Amplitude der *messbaren* großen Bein- und Armnerven sind in der Regel nicht betroffen (somit finden sich in der Regel auch keine Paresen und kein Reflexverlust). In einem Teil der Fälle sind hier die erwähnten autonomen Funktionstest hilfreich und können zur Diagnose führen.

Das EMG gibt mit dem Nachweis (oder auch dem fehlenden Nachweis) von pathologischer Spontanaktivität in klinisch betroffenen Muskeln Auskunft über Akutheit und Floridität der Neuropathie. Zeichen des chronisch-neurogenen Umbaus zeigen einen schon länger gehenden Prozess an.

Labordiagnostik:

In den meisten Kliniken existieren Verfahrensanweisungen, Standards, SOP oder ähnliches zur Polyneuropathie-Diagnostik. Einen wichtigen Stellenwert in der Polyneuropathien-Abklärung machen laborchemische Testverfahren aus. Zu einer Polyneuropathie-Basisdiagnostik gehören dabei typischerweise: Differential-Blutbild (verändert bei Entzündungen, bei Bleivergiftungen mit einer basophilen Tüpfelung, Leukämien und Polyzythämien, Makrozytose bei regelmäßigem Alkoholkonsum), CRP und BSG (erhöht bei erregerbedingten und autoimmun-vermittelten Polyneuropathien und bei Malignomen), Kreatinin und Harnstoff (Abklärung einer urämischen Genese), Leberwerte und CDT (Hepatische Genese, Gerinnungsstörungen, Alkoholkonsum), CK (bei hereditären Neuropathien oft leicht erhöht), TSH (Ausschluss einer Hypothyreose), Blutzuckertagesprofil und HbA1c sowie oGTT (Abklärung einer diabetischen Genese), Serumelektrophorese (verändert bei Kollagenosen und Dys- oder Paraproteinämien), Vitaminhaushalt (Serumspiegel von Vitamin B12, Folsäure, Vitamin B6, Thiamin (Vitamin B1) und Vitamin E, Bestimmung von Methylmalonsäure als Abbauprodukt von Vitamin B12).

Ebenfalls zur Polyneuropathie gehört in der Regel eine Lumbalpunktion. Hier geht es um Hinweise für einen entzündlichen, erregerbedingten Prozess, für eine akute Polyradikulitis und beim Nachweis atypischer Zellen auch um die Frage einer Meningeosis carcinomatosa.

Bildgebung:

Die bildgebende Diagnostik mit Röntgen Thorax und Oberbauchsonographie oder mit Thorax- und Abdomen-CT dient in erster Linie der Tumorsuche zum Ausschluss einer paraneoplastischen PNP.

POLYNEUROPATHIE-ZUSATZDIAGNOSTIK:

Kommt man mit der Polyneuropathie-Basisdiagnostik nicht weiter, ergänzt man in der Regel folgende weitere Untersuchungen. Diese werden häufig noch einmal in eine *Stufe 2* und eine *Stufe 3* unterschieden, um deutlich zu machen, dass es bei der Polyneuropathie-Zusatzdiagnostik Untersuchungen gibt, die in unklaren Fällen jeder Patient erhalten sollte und dass es Untersuchungen gibt, die eher Spezialfällen vorbehalten sind.

Labordiagnostik:

In den meisten Fällen ergänzt man in *Stufe 2* noch eine Immunglobulindifferenzierung und Immunfixation (bei dem Verdacht auf eine hämatologische Erkrankung), eine Rheuma- und Autoimmunserologie (Ausschluss einer rheumatoiden Arthritis oder einer Kollagenose oder Vaskulitis als Polyneuropathie-Ursache), ACE und löslicher IL2-Rezeptor (bei dem Verdacht einer Sarkoidose), Erreger-Serologien (Ausschluss einer infektiösen oder postinfektiösen Genese).

Untersuchungen auf Uro- und Koproporhyrine (Ausschluss einer Porphyrie), die Bestimmung von Phytansäure im Serum (Morbus Refsum), Untersuchungen auf Schwermetalle oder die Abnahme von Tumormarkern, sowie von onkoneuronalen Antikörpern und von Gangliosid-Antikörpern bleibt Einzelfällen vorbehalten (gewisse Abweichungen je nach Lehrmeinung der durchführenden Abteilung und Praxis gibt es immer) und stellen die erwähnte *Stufe 3* dar.

Erweiterte Tumorsuche:

Besteht weiterhin der Verdacht auf eine paraneoplastische Erkrankung werden eine Gastroskopie und Koloskopie ergänzt, die Patienten zudem gynäkologisch/urologisch und dermatologisch vorgestellt. Auch eine Szintigraphie zum Ausschluss von Skelettmetastasen oder Myelomen gehört in Einzelfällen zur indizierten Diagnostik.

Nerven- und Muskelbiopsie:

Eine Nerven- und Muskelbiopsie gilt momentan noch als Goldstandard der Polyneuropathie-Diagnostik, wird aber auf Grund der Invasivität und der sehr langen Zeit, bis ein Ergebnis vorliegt (meistens mehrere Wochen bis Monate) eher selten durchgeführt und ist auch zunehmend umstritten. Als Nervenbiopsat dient in der Regel der N. suralis, eine Muskelbiopsie sollte aus immer aus einem mittelgradig betroffenen Muskel gewonnen werden.

Sonstiges:

Molekulargenetische Untersuchungen zum Nachweis hereditärer Polyneuropathien und ein gaschromatischer Nachweis von Schwermetallen bei einem konkretem Verdacht auf eine Schwermetallintoxikation können in begründeten Einzelfällen sinnvoll sein.

BEHANDLUNG VON POLYNEUROPATHIEN:

Wenn möglich sollte die der Polyneuropathie zu Grunde liegende Erkrankung kausal behandelt werden. Dann besteht eine gewisse Chance einer Rückbildung der Beschwerden, zumindest aber die begründete Hoffnung auf ein Sistieren des Krankheitsprozesses.

Meistens muss sich jedoch auf eine symptomatische Therapie mit regelmäßiger Physiotherapie und mit einer guten Hilfsmittelversorgung konzentriert werden. Treten neuropathische Schmerzen auf, so ist in der Regel die Behandlung mit einem Membranstabilisator indiziert. Hier hat sich Pregabalin (Lyrica) weitestgehend durchgesetzt. Gabapentin (Neurontin) ist aber ebenso gut wirksam und in den meisten Fällen auch ebenso gut verträglich. Ebenfalls haben sich in der Behandlung chronischer Schmerzen (auch bei Polyneuropathien) SSRI und trizyklische Antidepressiva bewährt. Als Eskalation stehen langwirksame Opioide zur Verfügung (zum Beispiel Tramadol ret. oder Oxycodon).

Erworbene Polyneuropathien

Diabetische Polyneuropathie

ALLGEMEINES UND EPIDEMIOLOGIE:

Die diabetische Polyneuropathie ist die häufigste Polyneuropathie-Form. 15 bis 30% der Patienten mit Diabetes mellitus weisen im Verlauf Symptome einer Polyneuropathie auf, diese beginnen durchschnittlich acht Jahre nach Beginn des Diabetes mellitus. Bei sogar 2/3 aller Diabetiker lassen sich im Krankheitsverlauf (dann meist klinisch stumme) pathologische Veränderungen in der Elektroneurgraphie feststellen.

PATHOGENESE:

Sowohl die Stoffwechselstörungen beim Diabetes mellitus als auch angiopathische Einflüsse scheinen in der Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie eine Rolle zu spielen. In den Gefäßwänden werden beim Diabetes hyalinerge Ablagerungen gefunden, deren Auftreten mit der Schwere der Polyneuropathie korreliert. Da aber zunächst die dünnen C-Fasern ausfallen, die eigentlich gegenüber Ischämien besonders resistent sind, scheint auch

die Stoffwechselstörung eine entscheidende Rolle zu spielen. Auch ein latenter Diabetes kann zu einer diabetischen Polyneuropathie führen.

KLINIK:

Es existieren verschiedene symmetrische und asymmetrische Polyneuropathie-Unterformen. Bei der häufigen ***distalen symmetrischen sensomotorischen Polyneuropathie*** steht die sensible Symptomatik mit Parästhesien im Vordergrund. Aufgrund der Affektion des C-Fasern kommt es aber auch zu Schmerzen. Der ASR fehlt meistens. Die ***proximal betonte motorische Neuropathie*** betrifft vor allem Oberschenkelmuskulatur und Hüftbeuger. Sensible Störungen stehen eher im Hintergrund, oft kommt es zu einer spontanen Rückbildung der Beschwerden. Die ***asymmetrische proximale diabetische Polyneuropathie*** tritt meistens bei oral eingestellten Typ 2-Diabetikern auf. Sie beginnt häufig akut an der unteren Extremität mit Schmerzen im Gebiet des N. femoralis, sensible Ausfälle fehlen teilweise. Es kommt oft zu einer spontanen Rückbildung. Bei allen Formen der diabetischen Polyneuropathie treten zudem auch autonome Symptome, wie Blasen- und Mastdarmstörungen, sowie Magenentleerungsstörungen, auf.

Zudem gibt es eine vermutlich unterdiagnostizierte ***diabetische Radikulopathie***, welche vor allem die Wurzeln L3 bis L5 betrifft. Auch sie zeigt eine gute Rückbildungstendenz.

DIAGNOSTIK:

Es wird die normale Diabetes-Diagnostik mit Blutzucker-Tagesprofil, HbA1c und oGTT durchgeführt. Bei der distal-symmetrischen Form kommt es zu einer NLG-Verlangsamung, entsprechend einer vorwiegend demyelinisierenden Polyneuropathie.

THERAPIE:

Die einzige wirklich gute Therapie besteht in der konsequenten Einstellung des Blutzuckers. Durch die Gabe von α-Liponsäure kommt es zwar zu einer Verbesserung der NLG, eine Wirkung auf die Beschwerdesymptomatik konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Äthyltoxische Polyneuropathie

EPIDEMIOLOGIE:

Bis zu 25% aller Polyneuropathien sind toxischer Genese. Darunter machen die durch Alkohol bedingten den weitaus größten Teil aus. Je nach Studie entwickeln 12 bis 48% aller alkoholabhängigen Menschen im Verlauf eine Polyneuropathie.

PATHOGENESE:

Die äthyltoxische Polyneuropathie scheint überwiegend durch die direkte toxische Wirkung des Alkohols und seiner Abbauprodukte, insbesondere durch die Toxizität von Acetaldehyd, zu entstehen. Es resultiert eine vorwiegend axonale Polyneuropathie. Die oft vorherrschende Fehlernährung mit Vitamin B-Mangel scheint den toxischen Effekt noch zu verstärken und führt zudem zu segmentalen Demyelinisierungen, so dass am Ende meist eine gemischt axonale und demyelinisierende Polyneuropathie resultiert.

KLINIK:

Die alkoholtoxische PNP manifestiert sich meist durch zunächst an den Beinen lokalisierte, distal symmetrische neuralgische Schmerzen. Die Schmerzen treten vor allem Nachts auf (*burning feet*) und können mit Muskelkrämpfen einhergehen. Die Symptomatik entwickelt sich in der Regel über Wochen bis Monate. Sehr selten wird schon zu Beginn über eine Muskelschwäche geklagt.

DIAGNOSTIK:

Wegweisend ist die schon früh feststellbare Areflexie, besonders des ASR. Zudem besteht eine distal betonte Pallhypästhesie, sockenförmige Hypästhesien, eine Fußheberschwäche und oft auch ein Wadendruckschmerz. Ein langsamer Beintremor mit circa 3 Hz tritt gelegentlich auf. In der elektrophysiologischen Untersuchung fällt meistens eine peroneal betonte gemischte Polyneuropathie auf.Laborchemisch werden Leberenzyme (GOT, GPT, γ-GT), Blutbild und Erythrocytenindizes (MCV erhöht), Vitaminspiegel und als Langzeitparameter CDT bestimmt.

Medikamenteninduzierte PNP

Eine unglaublich lange Liste von Medikamenten (siehe zum Beispiel hier) kann zu einer meist distal symmetrischen Polyneuropathie führen. Zum Teil kommt es nur zu geringen sensiblen Ausfällen und zu im Vordergrund stehenden Schmerzen. Elektrophysiologisch zeigt sich eine in den meisten Fällen eine axonale Polyneuropathie. Die Schwere der Polyneuropathie ist in der Regel dosisabhängig, bei frühem Absetzen des ursächlichen Medikaments bilden sich die Symptome oft gut zurück.

Critical-illness-Neuropathie (CIP)

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE:

Bei mindestens 70% der Patienten auf einer Intensivstation (und bei fast 100% der Patienten mit einer Sepsis oder einem Multiorganversagen) kommt es nach einer länger als zwei Wochen andauernden Beatmung fast regelhaft zu einer Polyneuropathie.

Der Pathomechanismus der Critical-illness-Neuropathie ist ungeklärt, diskutiert wird eine Toxizität durch Steroide oder durch die Dauergabe von Muskelrelaxantien. Ebenfalls werden Dysfunktionen von Muskelmembranen, überhöhte Kohlenhydratzufuhr oder septische Entzündungsreaktionen als Ursache vermutet.

KLINIK UND DIAGNOSTIK:

Es bilden sich symmetrische, an den Beinen beginnende, Paresen aus, die zum Teil auch proximal betont sind. Nur in besonders schweren Fällen sind Arme oder Gesichtsmuskulatur ebenfalls betroffen.

Die Diagnose erfolgt klinisch und mittels elektrophysiologischer Untersuchung, in der sich Zeichen einer meist axonal betonten, sensomotorischen Polyneuropathie zeigen.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Eine spezifische Therapie existiert nicht. Es wird eine optimierte Blutzuckereinstellung und eine bedarfsoptimierte parenterale Ernährung empfohlen, sowie ein Verzicht auf die prophylaktische Gabe von Muskelrelaxantien.

Wenn die Grunderkrankung überlebt wird, kommt es bei der Critical-illness-Polyneuropathie in circa 70% der Fälle zu einer Remission ohne funktionell relevantes Defizit. Bei schwereren Verläufen sind jedoch Residuen häufig.

Polyneuropathie bei Lebererkrankungen

Unabhängig davon, ob ein schädlicher Alkoholkonsum vorliegt, entwickeln 60 bis 70% der Patienten mit Leberzirrhose eine Polyneuropathie. Bei Patienten mit Hepatitis liegt der Anteil bei 16%. Klinisch liegt meistens eine distal symmetrische, v.a. sensibel betonte Polyneuropathie vor. Autonome Störungen sind häufig, in 45% der

Fälle ist der N. vagus beteiligt. Bei N. vagus-Beteiligung steigt die Mortalität in vier Jahren von 6% auf 30%.

Polyneuropathie bei Urämie

15 bis 30% der Dialysepatienten entwickeln im Verlauf eine Polyneuropathie. Die Polyneuropathie beginnt in der Regel subakut, es finden sich zunächst Dysästhesien und nächtliche Wadenkrämpfe, danach aufsteigende sensomotorische Ausfälle.

Durch intensivierte Dialyse oder eine Nierentransplantation kann in der Regel eine deutliche Besserung erreicht werden.

Polyneuropathie bei Amyloidose

Bei Patienten mit Amyloidose kommt es regelhaft zu v.a. distal symmetrisch sensibel betonten Polyneuropathie, in 75% der Fälle mit autonomer Beteiligung.

Polyneuropathie bei Borreliose

Die Polyneuropathie bei Borreliose verläuft meistens als kraniale Neuropathie mit bilateraler Facialisparese. Ebenso kommt es häufig zu einer schmerzhaften Polyradikulitis mit Facialisparese (*Bannwarth-Syndrom*), welche häufig mit einer Bauchdeckenparese einhergeht, da v.a. thorakale Nervenwurzeln betroffen sind. Eine distal symmetrische Polyneuropathie tritt erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf.

Polyneuropathie bei Porphyrie

Bei Porphyrie tritt meistens wenige Tage nach Beginn der abdominellen und zentralnervösen Symptome eine Polyneuropathie auf, welche klinisch einem Guillain-Barré-Syndrom ähnelt.

Subakute sensorische Neuropathie (paraneoplastische Polyneuropathie)

ALLGEMEINES:

Bei Malignomen kann es auch ohne Metastasierung zu paraneoplastischen Syndromen kommen. Die PNP ist eines davon. Die subakute sensorische Neuropathie wird gerne auch mal *Denny-Brown-Syndrom* genannt.

PATHOGENESE UND KLINIK:

Histologisch findet sich eine Degeneration der peripheren Nerven, der Spinalganglien und der Hinterwurzeln. Die Ursache hierfür ist unklar.

Die Polyneuropathie bei Malignomen ist überwiegend sensibel, Ausfallserscheinungen und Schmerzempfindungen manifestieren sich distal symmetrisch.

PROGNOSE:

Auch bei totaler Tumorentfernung (R0-Resektion) bilden sich die neurologischen Symptome nur selten komplett zurück.

Polyneuropathie bei Hypothyreose

Neben zentralnervösen und muskulären Ausfallserscheinungen finden sich bei bis zu 60% der Patienten mit einer Hypothyreose Zeichen einer Polyneuropathie. Diese ist distal symmetrisch betont und manifestiert sich vor allem durch Parästhesien der Extremitäten und Schmerzen der Muskulatur, besonders der Waden. Die Polyneuropathie bei Hypothyreose bessert sich bei Herstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage rasch.

Hereditäre Polyneuropathien (HMSN)

EINTEILUNGEN:

Es gibt eine Vielzahl an hereditären Polyneuropathien und eine ebenso vielfältige Einteilung dieser. Derzeit sind etwas 60 verschiedene Genotypen bekannt.

Die gängigste Klassifikation ist die nach *Dyck* (I-VII). Klinisch relevant sind hiervon nur Dyck I-IV.

Darüber hinaus gibt es noch andere, mit Eigennamen versehene, hereditäre Polyneuropathien. In genetischen Arbeiten werden die hereditären Neuropathien meistens als *Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung* bezeichnet.

Insgesamt sind die hereditären Neuropathien um ein vielfaches seltener als die erworbenen, und haben daher im klinischen Alltag einen viel geringeren Stellenwert. Sie sind hier vor allem zur Beantwortung von Prüfungsfragen erwähnt, klinisch reicht es erst einmal zu wissen, dass es sie überhaupt gibt.

HMSN Typ I nach Dyck (demyelinisierende HMSN)

ALLGEMEINES:

Die HMSN I ist die häufigste hereditäre Neuropathie. Es sind bisher fünf Genotypen beschrieben, wobei die drei autosomal-dominanten Formen bei weitem öfters eine Rolle spielen, als die ebenfalls vorkommende rezessive und die X-chromosomal-vererbte Form. Ursache sind Punktmutationen auf bestimmten Genen.

KLINIK:

Die Erkrankung beginnt zwischen dem 5. und dem 20. Lebensjahr, je früher sie beginnt, desto langsamer ist meistens die NLG. Es kommt zu distal betonten Atrophien und vor allem zu Paresen im Innervationsgebiet des N. peroneus. Die Patienten bekommen Storchenbeine und einen Steppergang durch die Fußheberschwäche. Sensible Ausfälle sind immer vorhanden, werden von den meisten Patienten jedoch nicht wahrgenommen. Autonome Störungen kommen vor, ebenso angeborene Fußdeformitäten wie ein Hohlfuß.

DIAGNOSTIK:

Meistens besteht eine komplette Areflexie, auch an nicht betroffenen Muskeln, es kommt zur Verdickung peripherer Nerven. Die NLG ist gleichmäßig vermindert, Leitungsblöcke fehlen normalerweise, das EMG erscheint weitestgehend normal. Im Labor findet sich oft eine CK-Erhöhung. Die humangenetische Untersuchung ist in über 80% positiv, ebenso die Nervenbiopsie.

HMSN Typ II nach Dyck (axonale HMSN)

ALLGEMEINES:

Hier sind 16 verschiedene Genotypen beschrieben, die meisten werden auch hier autosomal-dominant vererbt, aber auch hier kommen autosomal- und X-chromosomal-rezessive Formen vor.

KLINIK:

Die Klinik entspricht der HMSN I. Die Patienten erkranken jedoch in der Regel später, zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr.

DIAGNOSTIK:

Verdickte periphere Nerven sind meistens nicht tastbar, die NLG ist nur gering verlangsamt. Im EMG finden sich vermehrt Zeichen der Spontanaktivität und des neuronalen Umbaus. Die Molekulargenetik ist auf Grund der großen Heterogenität der Genotypen nur in 10 – 20% positiv. Weiter helfen kann auch hier eine Nervenbiopsie.

HMSN Typ III nach Dyck (kongenitale Hypomyelinisation)

ALLGEMEINES:

Hierbei handelt es sich aus genetischer Betrachtungsweise um eine besonders schwer verlaufende Form der HMSN I.

KLINIK:

Die Erkrankung beginnt schon ab dem ersten Lebensjahr, die Kinder haben dadurch eine verzögerte motorische Entwicklung. Die motorischen Ausfälle sind vor allem distal betont, es kommt zu Krallenfüßen und -händen. Auch die Sensibilitätsstörungen sind meistens sehr ausgeprägt.

DIAGNOSTIK:

Die peripheren Nerven sind wie bei der HMSN I verdickt, die NLG ist immer auf < 10 m/s verringert, im Liquor findet sich oft eine Eiweißvermehrung bis 2000 mg/l. Molekulargenetik und Pathologie sind entsprechend der HMSN I meistens wegweisend.

HMSN Typ IV nach Dyck (Morbus Refsum)

ALLGEMEINES:

Die HMSN IV wird autosomal rezessiv vererbt, es gibt nur zwei bekannte Genotypen. Die HMSM Typ IV ist nur aus rein historischen Gründen als hereditäre Polyneuropathie klassifiziert, die Beschwerden sind meistens nämlich ganz andere.

KLINIK:

Die Erkrankung beginnt bis zum 20. Lebensjahr, die Patienten leiden meistens unter Nachtblindheit, einer cerebellären Ataxie, einer Anosmie, einer Innenohrschwerhörigkeit, Diabetes mellitus, Kardiomyopathie, Skelettveränderungen usw. Eine Polyneuropathie tritt meistens erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf und steht selten im Mittelpunkt der Beschwerden.

DIAGNOSTIK:

Im Serum findet sich eine Erhöhung von Phytansäure, im Liquor eine deutliche Eiweißvermehrung, die NLG kann bis auf unter 10 m/s verlangsamt sein.

THERAPIE:

Unter phytansäurearmer Diät (was auch immer es dann zu essen gibt) sollen sich die Beschwerden sogar bessern können.

Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckparesen (HNPP)

ALLGEMEINES:

Bei der HNPP – Synonym: *tomakulöse Neuropathie* – kommt es zu einer segmentalen Demyelinisierung mit wulstförmiger (tomakulöser) Verdickung der Markscheiden.

KLINIK:

Die HNPP manifestiert sich zwischen dem 20. und dem 30. Lebensjahr, es kommt nach Bagatelltraumen oder auch spontan zu schmerzlosen, rezidivierenden, peripheren Paresen.

DIAGNOSTIK:

NLG und EMG sind wenig wegweisend, ebenso eine Nervenbiopsie. Entscheidend ist die molekulargenetische Untersuchung, welche in über 90% der Fälle eine Deletion im PMP22-Gen nachweisen kann.

Morbus Fabry

ALLGEMEINES:

Beim Morbus Fabry handelt es sich um eine seltene Lipidspeichererkrankung, welche in Deutschland mit einer Prävalenz von 1:60.000 auftritt. Die Erkrankung wird X- chromosomal rezessiv vererbt, es kommt auf Grund eines Enzymdefektes (α-Galaktosidasemangel) zu einer Akkumulation von Glykosphingolipiden in Niere, Myokard, Neuronen und Gefäßwänden.

KLINIK:

Neurologische Symptomatik:

Es kommt zu einer ***small fiber-Polyneuropathie*** mit Parästhesien und teil- weise einschießenden, brennenden Schmerzen in Händen und Füßen. Die Schmerzen können durch Temperaturänderungen, Fieber, Stress und körperliche Anstrengung provoziert werden.

Daneben kommt es auf Grund der Mitbeteiligung der Gefäßwände zu Schlaganfällen, bevorzugt im hinteren Stromgebiet und zu ICB, sowie zu unspezifischeren Symptomen wie Kopfschmerzen, Psychosyndromen usw.

Internistische Symptomatik:

Wie erwähnt, akkumulieren die Glykosphingolipide auch in anderen Organen, so dass der Morbus Fabry schlussendlich eine Systemerkrankung ist. Neben der neurologischen Symptomatik kommt es häufig zu Angiokeratome der Haut, einer Hornhauttrübung, Niereninsuffizienz mit renaler Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Klappenvitien, linksventrikulärer Hypertrophie, Übelkeit und Erbrechen.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Die Krankheit wird über den Nachweis des α-Galaktosidasemangels im Serum, bzw. über eine Gendiagnostik nachgewiesen. α-Galaktosidase kann als i.v.-Medikament alle 14 Tage gegeben werden und führt oft zu einer Besserung der Beschwerden.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Diagnostik bei Polyneuropathien

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Doppler K, Sommer C. Kausale und symptomatische Therapie von Polyneuropathien. InFo Neurologie 2014;16(9):46–55.

Doppler K, Reiners K. Diabetische Neuropathie. Nervenarzt 2015;86(2):161–6.

Gelderblom M. Diagnostik polytoper Neuropathien. InFo Neurologie 2014;16(7-8):52–64.

Kieseier B. Die Nervenbiopsie ist eine sinnvolle Maßnahme bei der Diagnostik von Polyneuropathien – Kontra. Akt Neurol 2014;41(07):417–9.

Magnus T. Die Nervenbiopsie ist eine sinnvolle Maßnahme bei der Diagnostik von Polyneuropathien – Pro. Akt Neurol 2014;41(07):415–6.

Müller-Vahl, H., Mumenthaler, M. (Hrsg): Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. Thieme Verlag, 10., überarbeitete und erweiterte Auflage, 2014.

Sommer C. Die Nervenbiopsie: eine sinnvolle Maßnahme bei der Diagnostik von Polyneuropathien? – Kommentar. Nervenarzt 2014;85(8):1016–7.

Sommer C. Suralisbiopsie bei unklarer Polyneuropathie. Pro. Nervenarzt 2014;85(8):1016–7.

Üçeyler N, Sommer C. Small Fiber Neuropathien. Akt Neurol 2013;40(02):96–100.

Young P. Suralisbiopsie bei unklarer Polyneuropathie. Kontra. Nervenarzt 2014;85(8):1018–20.

Plexusläsionen

Vorbemerkung:
Zumindest mir geht es so, dass ich auf Grund meiner höchstens als rudimentär zu bezeichnenden Anatomiekenntnisse praktisch keine peripher-neurologische Fragestellung zu Plexus- und Nervenläsionen sicher beantworten kann. Aus diesem Grund wird zu Beginn der folgenden Abschnitten jeweils noch mal ausführlich auf die Anatomie eingegangen. Alle die darüber nur müde lachen können, dürfen die jeweiligen Absätze gerne überlesen.

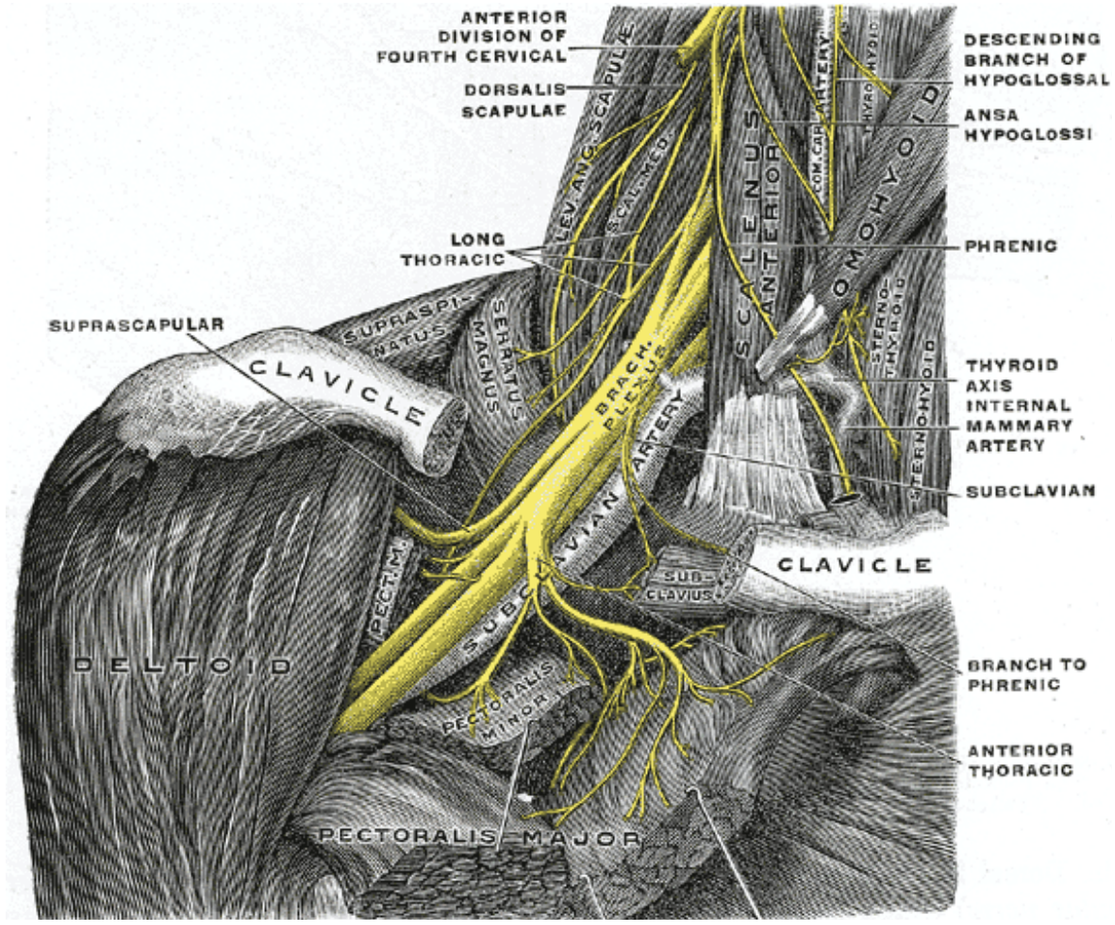
Läsionen des Plexus brachialis

Anatomie

Der Plexus brachialis wird von den Spinalnervenwurzeln C5 - Th1 mit kleineren Anteilen aus C4 und Th2 gebildet. Die Spinalnervenwurzeln vereinigen sich zunächst zu drei Trunci:

- *Truncus superior*: Dieser wird von den Segmenten C5 und C6 sowie des kleinen C4-Anteils gebildet.
- *Truncus medius*: Einzig und allein die Wurzel C7 bildet den Truncus medius.
- *Truncus inferior*: Die Fasern C8 und Th1, sowie der kleine Th2-Anteil bilden den Truncus inferior.

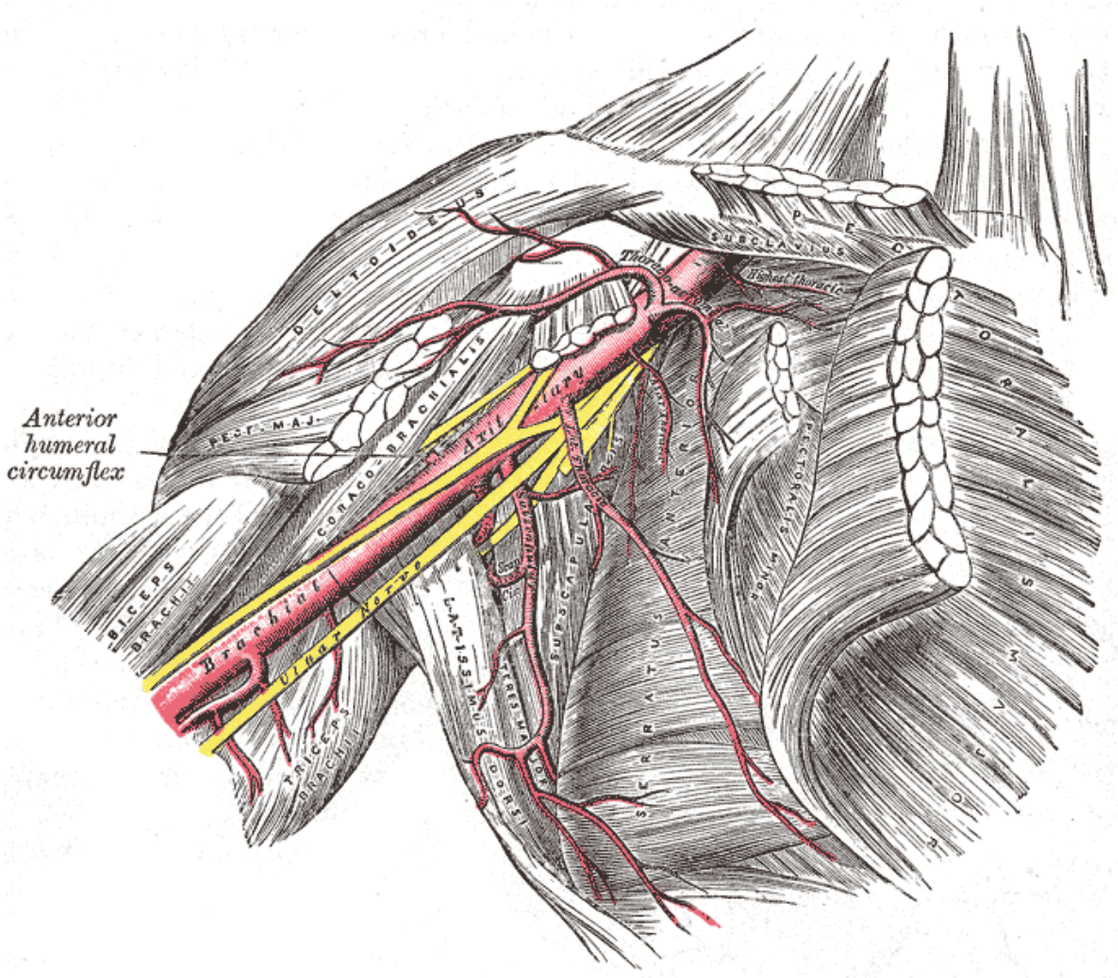
Abbildung 15.1 Oberer Teil des Plexus brachialis in anatomisch korrekter Darstellung



Die Trunci gelangen durch die Skalenuslücke zusammen mit der A. subclavia zur Klavikula. Dort teilen sich die Trunci in drei Faszikel auf, die nach ihrer Lagebeziehung zur A. axillaris benannt sind:

- *Fasciculus lateralis*: Dieser wird vom Truncus superior und medius gebildet.

Abbildung 15.2 Unterer Teil des Plexus brachialis in anatomisch korrekter Darstellung

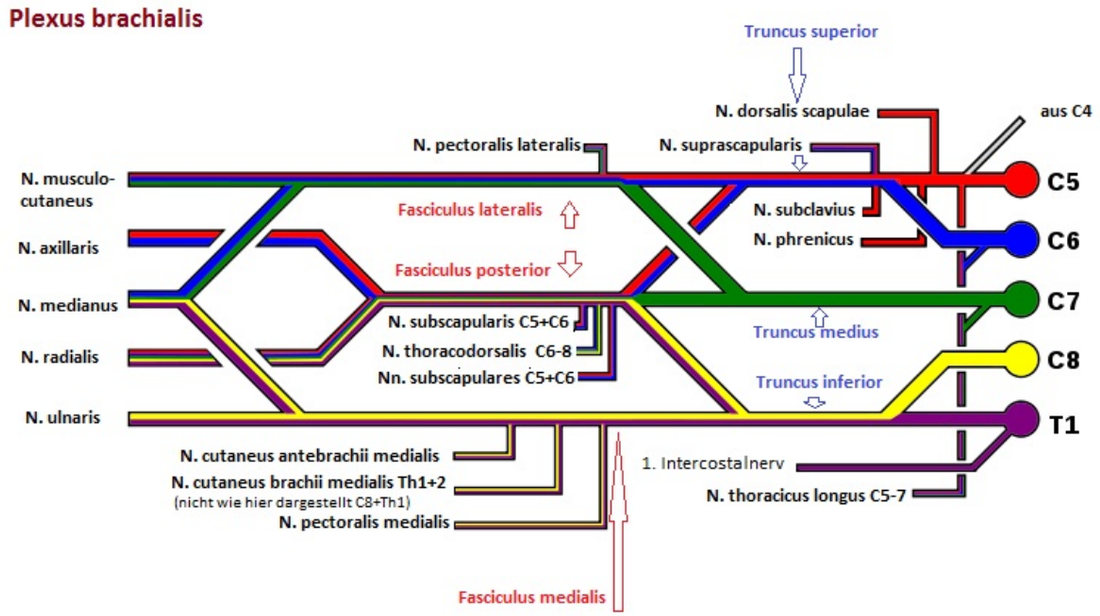


- ***Fasciculus medialis***: Der Truncus inferior wird zum Fasciculus medialis.

- ***Fasciculus posterior***: Alle drei Trunci geben dorsal verlaufende Fasern ab, diese bilden den Fasciculus posterior.

Der Teil des Plexus brachialis der oberhalb der Klavikula verläuft, wird als *Pars supraclavicularis* bezeichnet, der Teil unterhalb der Klavikula bis zur Achselhöhle als *Pars infraclavicularis*.

Abbildung 15.3 Schematische und damit übersichtlichere Darstellung des Plexus brachialis



Aus der Pars supraclavicularis gehen direkt verschiedene Nerven ab: N. dorsalis scapulae, thoracicus longus, subclavius, suprascapularis, pectoralis medialis und lateralis, subscapularis und thoracodorsalis.

Aus der Pars infraclavicularis entwickeln sich die großen Armnerven und zwar aus dem:

- Fasciculus lateralis: N. musculocutaneus und die Radix lateralis des N. medianus.

- Fasciculus medialis: N. cutaneus brachii medialis und antebrachii medialis, N. ulnaris und Radix medialis des N. medianus.

- Fasciculus posterior: N. axillaris und N. radialis.

Einteilung von Armplexusläsionen anhand der betroffenen Wurzeln

OBERE ARMPLEXUSLÄSION (DUCHENNE-ERB):

Die obere Armplexusläsion betrifft die Wurzeln C5-C6 und damit die Abduktoren und Außenrotatoren der Schulter, sowie die Beuger des Ellenbogens.

MITTLERE ARMPLEXUSLÄSION:

Die mittlere Plexusläsion, die C7 betrifft, tritt nie isoliert auf, sondern immer in Verbindung mit einer oberen oder unteren Plexusläsion. Betroffen sind alle Armstrecker und die langen Fingerbeuger.

UNTERE ARMPLEXUSLÄSION (KLUMPKE-DÉJERINE):

Es sind die Fasern aus C8 und Th1 betroffen und damit v.a. die kurzen Handmuskeln und Handbeuger.

Thoracic-outlet-Syndrom

DEFINITION:

Auf dem Weg zum Arm zieht der Plexus brachialis durch die *Skalenuslücke* zwischen M. scalenus anterior und M. scalenus medius. In diesem eh schon engen Raum, der unten durch die Pleura und die erste Rippe und oben durch die Klavikula begrenzt wird, laufen auch noch A. subclavia und V. subclavia. Diese Region wird im englischsprachigen Raum auch als *thoracic outlet* bezeichnet.

Wird dieser Raum durch anatomische Besonderheiten und Abnormitäten wie eine Halsrippe oder einen verlängerten Querfortsatz von HWK7 weiter eingeengt, kommt es irgendwann (und zwar typischerweise im Erwachsenenalter) zu Beschwerden. Frauen sind dabei deutlich häufiger von einem Thoracic-outlet-Syndrom betroffen, als Männer.

KLINIK:

Je nachdem, welche Struktur komprimiert wird, kann man ein *neurogenes Thoracic-outlet-Syndrom* von einem *arteriellen Thoracic-outlet-Syndrom*, von einem *venösen Thoracic-outlet-Syndrom* und von einem *atypischen Thoracic-outlet-Syndrom*, wobei sehr umstritten ist, ob es dieses überhaupt gibt.

Beim neurogenen Thoracic-outlet-Syndrom handelt es sich um eine progredient verlaufende untere Plexusläsion, welche mit Schmerzen und Parästhesien meist im Dermatom Th1 beginnt. Später ist dann meist auch C8 betroffen. Erst im weiteren Verlauf treten Paresen in der vom Truncus inferior versorgten Muskulatur auf. Über-Kopf-Arbeiten und das Heben schwerer Lasten können die Beschwerden triggern.

Beim arteriellen Thoracic-outlet-Syndrom kommt es zu Ischämien und Embolien der Finger, beim venösen Thoracic-outlet-Syndrom zu venösen Abflussstörungen mit dem Auftreten von Armvenenthrombosen.

DIAGNOSTIK:

Klinisch gibt es gute Hinweise, dass der ***Roos-Provokationstest*** sehr verlässlich ein Thoracic-outlet-Syndrom anzeigen kann. Der Test, welcher auch als AER-Test (Abduktion und externe Rotation) bezeichnet wird, geht so: Die Arme des Patienten werden abduziert und im Ellenbogengelenk rechtwinklig gebeugt. Die Handflächen werden nach außen rotiert und in dieser Haltung werden über drei Minuten Faustschlussbewegungen durchgeführt. Der Test gilt als positiv, wenn sich die beschriebenen klinischen Symptome auslösen

lassen. Zudem soll sich bei über 90% der Patienten mit einem Thoracic-outlet-Syndrom ein positives Hoffman-Tinel-Zeichen supraklavikulär nachweisen lassen.

Bildgebend wird häufig nach dem Vorhandensein einer Halsrippe gesucht, zudem sollte eine dopplersonographische Untersuchung der A. subclavia erfolgen.

THERAPIE:

Ein Thoracic-outlet-Syndrom ohne Paresen, aber mit belastungsabhängigen Schmerzen sollte konservativ mit Schmerztherapie, Schonung und Ruhigstellung des Armes behandelt werden. Insbesondere auch physiotherapeutische Anleitungen, welche zu einer Haltungsverbesserung führen, lassen sich die Beschwerden häufig gut behandeln.

Bei dem Auftreten von Paresen oder konservativ nicht mehr beherrschbaren Schmerzen sollte eine operative Behandlung erfolgen.

Idiopathische Plexusneuritis (Neuralgische Amyotrophie)

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

Die idiopathische Plexusneuritis (Synonym neuralgische Amyotrophie) ist eine meist akut einsetzende, von heftigen reißenden Schmerzen begleitete motorische Plexusläsion unklarer Ätiologie. Die Häufigkeit der neuralgischen Amyotrophie wird mit 2 bis 4/100.000 angegeben, Männer sind deutlich häufiger als Frauen betroffen. Die neuralgische Amyotrophie tritt typischerweise zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf.

KLINIK UND PATHOGENESE:

Die neuralgische Amyotrophie beginnt meistens mit den akut einsetzenden, reißenden Schmerzen, welche innerhalb von vier Wochen ihr Schmerzmaximum erreichen. Schmerzmittel werden typischerweise als nicht hilfreich empfunden. Typisch sind zudem eine nächtliche Betonung der Schmerzen und eine Schmerzzunahme bei Dehnung des Plexus. Wenige Tage nach Beginn der Schmerzen treten dann proximal betonte periphere Paresen auf, meistens im Sinne einer oberen Plexus brachialis-Läsion (Erb-Läsion). In der Mehrzahl der Fälle ist die dominante Seite betroffen, in bis zu 35% auch beide Seiten. Sensible Ausfälle fehlen oder sind nur gering ausgeprägt.

Über die Pathogenese der neuralgischen Amyotrophie ist nur wenig bekannt. Man geht von einem immunvermittelten Prozess, a.e. im Sinne einer postinfektiösen Genese mit molekularem Mimikry aus. Zudem wird eine Mechanismus wie bei der critical illness-Polyneuropathie diskutiert. Gehäuft werden neuralgische Amyotrophien bei Menschen mit i.v.-Drogenkonsum, mit Kollagenosen und Hodgkin-Lymphomen als Grunderkrankung beobachtet.

Wichtige Differentialdiagnosen sind eine Polyradikulitis zum Beispiel im Rahmen einer Borreliose sowie ein zervikaler Bandscheibenvorfall.

DIAGNOSTIK:

Im Regelfall erfolgt eine MRT zum Ausschluss einer radikulären Bedrängung, sowie zur Darstellung des Plexus brachialis und der betroffenen Muskulatur bds. Mittels ENG und EMG können ebenfalls gut betroffene Muskeln und Plexusfasern identifiziert werden. Typischerweise sind dabei axonale Schädigungszeichen und verzögerte F-Wellen in den Neurographien und Zeichen der floriden

Denervation 10 bis 14 Tage nach Beschwerdebeginn in den betroffenen Muskeln im EMG. Eine Lumbalpunktion dient vor allem dem Ausschluss einer Neuroborreliose oder einer anderen infektiös oder autoimmun-vermittelten Radikulitis. In circa 25% der Fälle finden sich Gangliosid-Antikörper.

THERAPIE:

Zur Therapie der neuralgischen Amyotrophie existieren keine kontrollierten Studien, so dass die Empfehlungen auf Einzelfallberichten und Expertenmeinungen basieren. Symptomatisch kann eine Schmerztherapie mit NSAR in Kombination mit Opiaten und schmerzmodulierenden und membranstabilisierenden Präparaten erfolgen. Zudem gibt es positive Berichte für die Gabe von Steroiden (Prednisolon 1 bis 1, 5mg/kg KG) für eine Woche, dann in absteigender Dosierung mit Halbierung der Dosis alle zwei Tage.

PROGNOSE:

Generell ist die neuralgische Amyotrophie immer eine sich selbst limitierende Erkrankung und es kommt immer zu einer Spontanerholung. Nur in maximal 10% der Fälle werden rezidivierende Verläufe beobachtet. Die Schmerzsymptomatik bessert sich in der Regel nach 1 bis 4 Wochen, die Paresen können bis zu zwei Jahren anhalten. Durch frühzeitige Physiotherapie kann der Erholungsprozess deutlich beschleunigt werden.

Radiogene Plexusschädigung

DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE:

1 bis 20 Jahre nach einer Strahlenexposition kann es zu einer radiogenen Plexusschädigung kommen. In der Medizin ist die iatrogene radiogene Plexusläsion die häufigste Form einer strahlenbedingten Schädigung peripherer Nerven. Sie kann - logischerweise - nach einer Strahlentherapie auftreten. Ob eine radiogene Plexusschädigung auftritt, ist im wesentlichen Abhängig von Gesamt-Strahlendosis und Strahlendosis pro Bestrahlungs-Termin.

Insgesamt sind Strahlenschäden an Nerven- und Plexusgewebe selten, Arm- und Beinplexus haben eine relativ hohe Strahlenresistenz, so dass Schäden erst ab einer Gesamtstrahlendosis von mehr als 60 Gy zu erwarten sind. Gerade mal in 2 bis 5% der Bestrahlungen in direkter Nachbarschaft des Plexus brachiales und in weniger als 1% der Bestrahlungen im Bereich des Plexus lumbosacralis kommt es zu Strahlenschäden.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Strahlenschäden an peripheren Nerven entstehen in erster Linie durch eine strahlungsbedingte Sklerose der Perineuralgefäße mit entsprechender axonaler Schädigung. Zudem kommt es durch eine abnehmende Proliferationsrate der Schwannzellen zu einer zunehmenden Demyelinisierung.

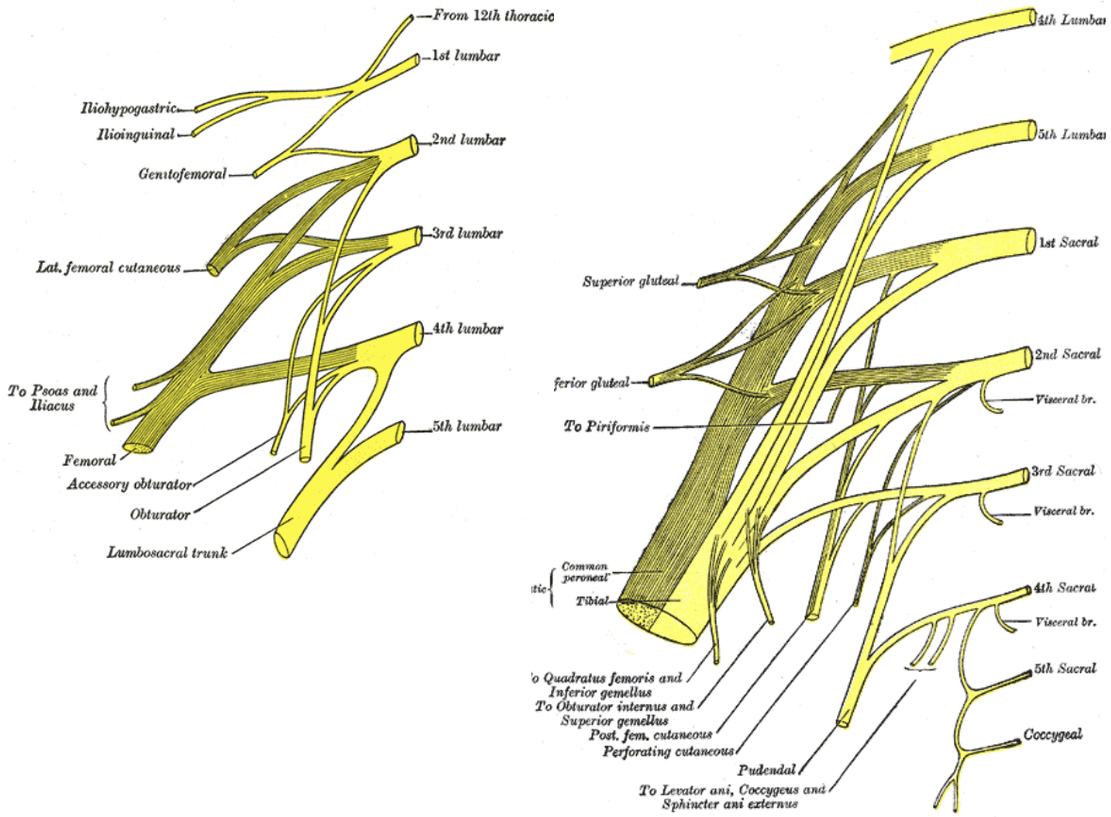
KLINIK:

Die radiogene Plexusläsion des Plexus brachialis manifestiert sich durch schmerzlos auftretende Armparesen. Finden sich nämlich Schmerzen, ist das Geschehen hochgradig verdächtig auf ein Tumorrezidiv mit Tumorinfiltration in den Plexus brachialis.

DIAGNOSTIK UND THERAPIE:

Diagnostisch sollte in erster Linie ein Tumorrezidiv und eine Tumorinfiltration ausgeschlossen werden. Dementsprechend wird nahezu immer eine Plexus-MRT erfolgen.

Abbildung 15.4 Schematische Darstellung von Plexus lumbalis (links) und Plexus sacralis (rechts)



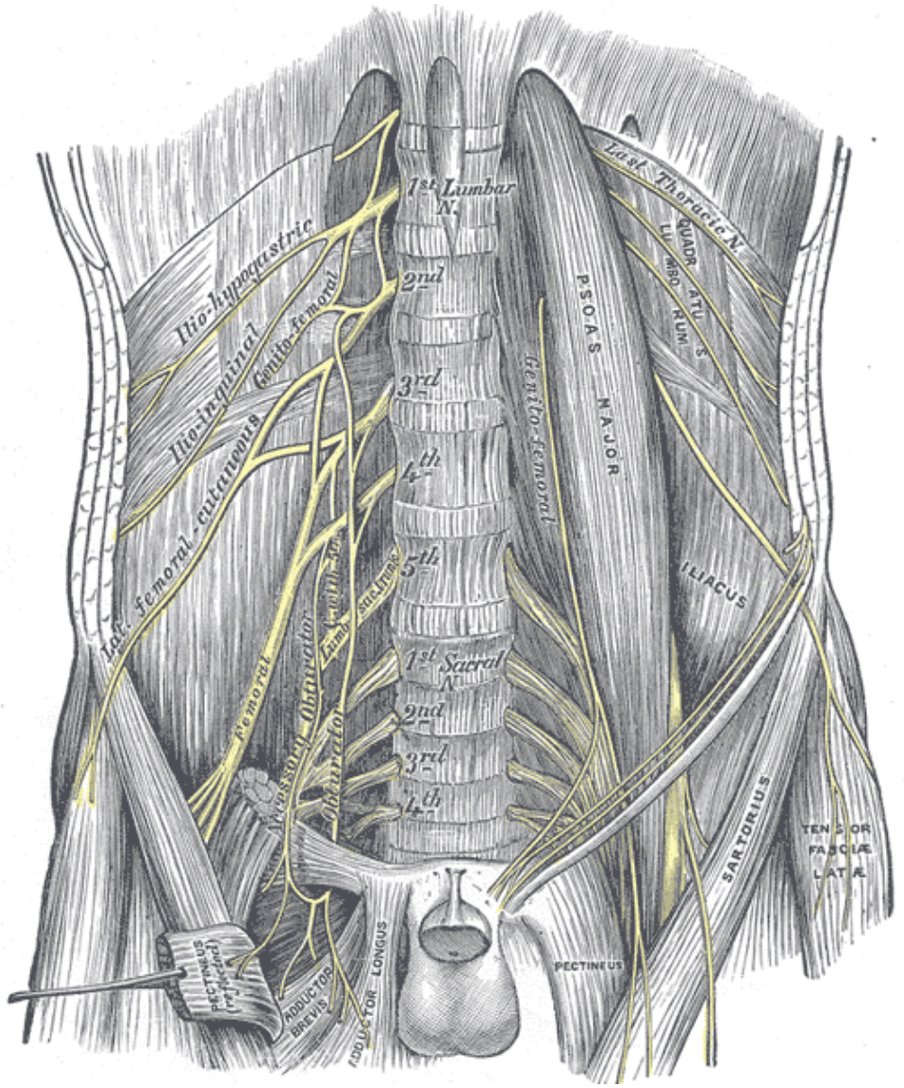
Eine spezifische Therapie existiert nicht. In erster Linie muss eine supportive Behandlung physiotherapeutischer Behandlung und Hilfsmittelversorgung erfolgen.

Läsionen des Plexus lumbosacralis

Anatomie

Der Plexus lumbosacralis setzt sich aus dem Plexus lumbalis (L1 bis L4) und dem Plexus sacralis (L4 bis S4) zusammen. Während der Plexus lumbalis in erster Linie vor dem M. psoas liegt, zieht sich der Plexus sacralis am Os sacrum an der Hinterwand des Beckens entlang. Eine Aufteilung in Trunci und Faszikel wie beim Plexus brachialis findet beim Plexus lumbosacralis nicht statt.

Abbildung 15.5 Anatomisch korrekte Darstellung des Plexus lumbalis

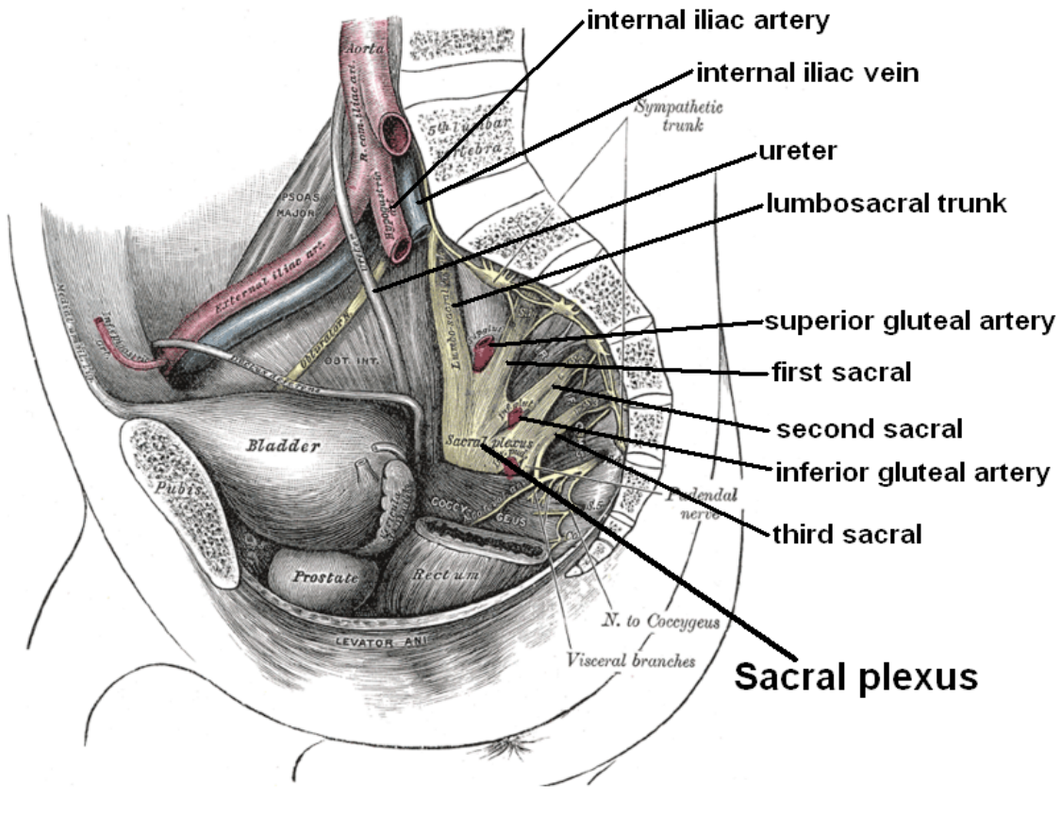


Plexusläsionen

PATHOGENESE:

Läsionen des Plexus lumbosacralis sind seltener, als Läsionen des Plexus brachialis, da der Beinplexus deutlich besser geschützt liegt, als der Armplexus. Läsionen des Plexus lumboscralis treten am häufigsten im Rahmen von Tumorinfiltrationen in den Plexus, retroperitonealen Hämatomen, Beckenringfrakturen und Psoasabszessen auf.

Abbildung 15.6 Anatomische Verhältnisse im kleinen Becken in Nachbarschaft des Plexus sacralis



KLINIK:

Klinisch entspricht eine Läsion des Plexus lumbalis weitestgehend einer N. femoralis-Läsion und kann schnell mit dieser verwechselt werden. Hauptsymptom beider Läsionen ist nämlich eine Parese von M. quadriceps femoris und M. iliopsoas. Der Unterschied liegt darin, dass bei einer Läsion des Plexus lumbalis zusätzlich die Adduktoren mitbetroffen sind und auch der N. cutaneus femoralis lateralis geschädigt ist, da dieser direkt aus dem Plexus abgeht.

Läsionen des Plexus sacralis überschneiden sich stark mit Läsionen des N. ischiadicus und sind somit auch schwierig von diesen zu differenzieren. Allerdings ist bei einer Plexusläsion auch die Gluteal-Muskulatur betroffen, was bei einer isolierten Schädigung des N. ischiadicus nicht vorkommt.

Weiterführendes

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Müller-Vahl, H., Mumenthaler, M. (Hrsg): Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. Thieme Verlag, 10., überarbeitete und erweiterte Auflage, 2014.

Ritter C, Wunderlich G, Macht S, Schroeter M, Fink GR, Lehmann HC. Differenzialdiagnose von Erkrankungen des Plexus brachialis. Nervenarzt 2013;85(2):176–88.

Sommer C. Wenn auf den Schulterschmerz Parese und Muskelschwund folgen. InFo Neurologie 2011;13(11):1–5.

Läsionen einzelner peripherer Nerven

Allgemeines zu Nervenläsionen

Vorbemerkung:

Die Grundprinzipien der Diagnostik- und Therapie von peripheren Nervenläsionen sind immer gleich, daher werden sie hier vorab vorgestellt.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnostik peripherer Nervenverletzungen setzt sich in erster Linie aus einer gründlichen (und oft kleinteiligen) neurologischen Untersuchung und einer elektrophysiologischen Untersuchung zusammen. Wenn nötig wird eine Bildgebung (MRT, Ultraschall) ergänzt.

KLASSIFIKATION UND THERAPIE VON PERIPHEREN NERVENLÄSIONEN:

Für die Einteilung von peripheren Nervenläsionen existieren zwei verschiedene Klassifikationssysteme. Zum Einen die Einteilung in drei Schweregrade nach Seddon, welche aus dem Jahr 1943 stammt und sich einer für heutige Begriffe seltsam altertümlichen Sprache bedient und eine neuere Einteilung nach Sunderland in fünf Schweregrade. Die Einteilung nach Seddon hat sich bis heute als verbreitete Klassifikation gehalten.

Neurapraxie (Grad I):

Bei der Neurapraxie kommt es zu einer Schädigung der Myelinscheide des Nerven mit hieraus resultierendem Leitungsblock oder auch einem vollständigen Nervenausfall. Die Schädigung der Myelinscheide wird meistens durch eine Druckläsion, entweder durch direkte Druckeinwirkung oder durch eine Kompression durch ein benachbartes Ödem oder ein Hämatom hervorgerufen.

Klinisch kommt es meist - durch den bevorzugten Ausfall dicker, bemerkter Nervenfasern - zum schmerzlosen Auftreten von peripheren Paresen. Elektrophysiologisch imponiert ein Leitungsblock, welcher auch inkomplett sein kann. Distal der Druckschädigung erscheint die Neurographie völlig regelrecht, da die Muskulatur nicht denerviert wird, kommt es zu keiner Spontanaktivität im EMG in von der Neurapraxie betroffenen Muskeln.

Therapeutisch erfolgt in der Regel eine Ruhigstellung des Nerven mittels Gipsschiene. Die Prognose der Neurapraxie ist gut, in der Regel kommt es zu einer vollständigen oder zu einer weitestgehenden Restitution.

Axonotmesis (Grad II, III und IV):

Bei der Axonotmesis besteht eine komplette Unterbrechung der Nervenleitung. Die *Hülle* der Nerven bleibt jedoch intakt, dabei bezeichnet Grad II nach Sunderland ein noch intaktes Endoneurium,

Grad III eine Schädigung auch des Endoneurium und Grad IV die Affektion des Perineuriums. Die Schäden einer Axonotmesis entstehen in der Regel durch schwere Druckläsionen des Nerven.

Elektrophysiologisch besteht bei der Axonotmesis anders als bei der Neurapraxie auch distal der Läsion keine Leitfähigkeit mehr, es kommt zunächst zur Waller'schen Degeneration und im Verlauf zu einer Wiedereinsprießen von Axonen entlang der noch bestehenden Hüllstrukturen. Im EMG findet sich nach frühestens 10 Tagen pathologische Spontanaktivität.

Dieser Regenerationsprozess des Wiedereinsprießens läuft meistens sehr langsam ab, die Nerven erholen sich circa um 1 mm pro Tag. Klinisch lässt sich meistens über der Läsionsstelle und dann mit der Zeit weiter nach distal wandernd das Hofmann-Tinel-Zeichen feststellen, da es durch beklopfen zu schmerzhaften Missempfindungen im Bereich der freien Axonenden kommt. Wenn nötig, kann eine Neurolyse, d.h. einer operativen Freilegung und Lösung von Verwachsungen, ähnlich der Adhäsiolyse in der Viszeralchirurgie durchgeführt werden.

Neurotmesis (Grad V):

Als Neurotmesis versteht man eine komplette Durchtrennung eines Nerven. Unbehandelt kommt es zu keiner Regeneration, da selbst für ein Wiedereinsprießen der Nervenfasern keine Leitstrukturen mehr gibt. *Nachhelfen* kann man durch einen operativen Eingriff mit Wiederherstellung der Nervenkontinuität mittels Nervennaht, so dass aus einer Neurotmesis sozusagen wieder eine Axonotmesis wird. Wichtigste Differentialdiagnose ist ein Ausriss der Nervenwurzel aus dem Rückenmark. Hier gibt es keinerlei therapeutische Möglichkeiten, einen derartigen Befund kurativ zu behandeln.

Nervenläsionen am Oberkörper und an der Schulter

Nervus accessorius

Der Nervus accessorius wird als elfter Hirnnerv im Hirnnervenkapitel behandelt.

Nervus thoracicus longus

ANATOMIE:

Der N. thoracicus longus entspringt noch vor der Plexusbildung direkt den Nervenwurzeln C5 bis C7 und verläuft tief unter der Klavikula über die ersten Rippe zum M. serratus anterior.

KLINIK:

Aufgrund des gut geschützten Verlaufes sind Läsionen des N. thoracicus longus selten, auf Grund des schönen Krankheitsbildes der *Skapula alata* – welche bei Läsion entsteht – jedoch beliebt als Prüfungsthema.

THERAPIE:

Gegebenenfalls erfolgt eine operative Fixierung der Skapula an der neunten Rippe mit einem Faszienstreifen.

Nervus suprascapularis

ANATOMIE:

Der N. suprascapularis geht direkt aus dem Truncus superior des Plexus brachialis hervor und erhält seine motorischen Fasern aus den Segmenten C5 bis C6. Er verläuft unter dem M. trapezius bis zur Incicura scapulae. Hier gibt er einen Ast zum M. supraspinatus und

Abbildung 15.7 Skapula alata rechts

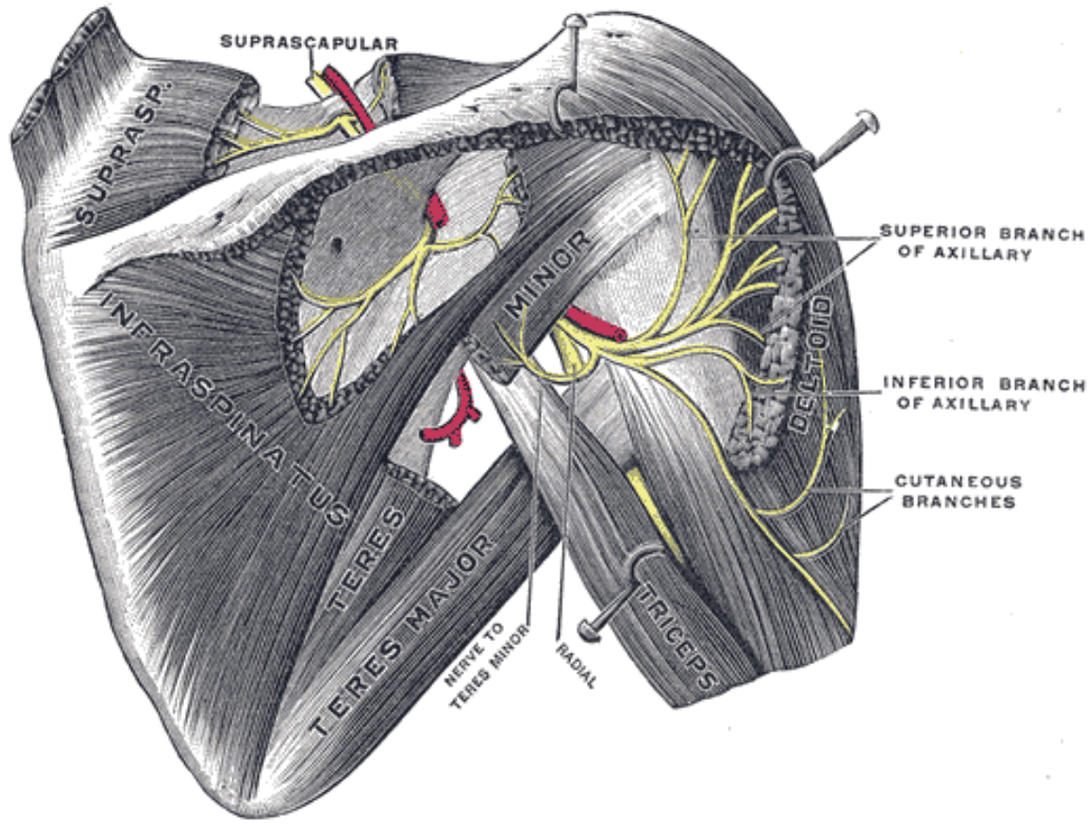


sensibel zur Schultergelenkkapsel ab und tritt dann durch eine weitere Enge hindurch auf die Rückseite der Skapula, von wo er den M. infraspinatus innerviert.

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Läsionen des N. suprascapularis sind auf Grund des gut geschützten Verlaufes selten, der Herr der sich dauernd sein Telefon zwischen Kopf und Schulter klemmt ist jedoch zumindest ein wahrer IMPP-Klassiker. Ansonsten heißt die typische Läsion des N. suprascapularis auch *Incisura-scapulae-Syndrom*, da dort der Nerv relativ fixiert liegt und so bei Kompressionen durch Traumata oder Ganglien von benachbarten Gelenken geschädigt werden kann.

Abbildung 15.8 N. suprascapularis und N. axillaris, Ansicht von hinten



KLINIK:

Typisch sind zunächst tiefsitzende und schwer lokalisierbare Schulterschmerzen. Erst in sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadien kommt es zu einem Ausfall des M. infraspinatus. Dies führt zu einer Abduktions- und Außenrotationsschwäche des Oberarmes und zwar betont zu Beginn der Rotationsbewegung, in den ersten 15°.

THERAPIE:

Die Therapie erfolgt normalerweise konservativ, nur in sehr fortgeschrittenen Fällen erfolgt eine Dekompression, dann typischerweise in der Incicura scapulae.

Nervus axillaris

ANATOMIE:

Der N. axillaris entspringt – wie der N. radialis – dem Fasciculus posterior der Plexus brachialis. Er zieht durch die hintere Achsellücke und dann eng um das Collum chirurgicum des Humerus um motorisch M. teres minor und M. deltoideus und sensibel die Außenseite des proximalen Oberarms zu versorgen.

PATHOGENESE UND KLINIK:

Läsionen des N. axillaris entstehen in erster Linie durch Traumen mit Oberarmfraktur. Der N. axillaris ist auf Grund seiner engen anatomischen Beziehung zum Oberarmknochen für solch traumatisch bedingte Schädigungen besonders prädisponiert. Auch bei einer Schulterluxation kommt es regelhaft zur Axillaris-Läsion. Engpasssyndrome sind zwar beschrieben (*Syndrom des Spatium quadrilaterale*), aber außerordentlich selten.

Klinisch kommt es zu Schmerzen im ventralen Schulterbereich, Sensibilitätsstörungen können ausbleiben, da der sensible Endast des N. axillaris unabhängig vom motorischen Ast des N. axillaris zwischen M. deltoideus und langem Kopf des M. triceps verläuft. Er kann deshalb bei traumatischen Läsionen des motorischen Nervenanteils verschont bleiben. Eindrücklich ist in erster Linie die Schädigung des M. deltoideus, insbesondere wenn es auch zu einer Atrophie kommt. Die Patienten berichten über eine erschwerte/nicht mehr mögliche Armelevation und -abduktion.

THERAPIE:

Bei traumatischen Läsionen mit Hinweisen auf eine Kontinuitätsunterbrechung ist eine rasche OP mit Nervennaht indiziert. Sonst wird 4 bis 6 Monate zugewartet und bei bis dahin immer noch fehlender Reinervation operativ interveniert.

Läsionen von Armnerven

Nervus radialis

ANATOMIE:

Der N. radialis entsteht – ohne weitere Zuflüsse – aus dem Fasciculus posterior des Plexus brachialis und enthält daher Nervenfasern aller Segmente des Plexus, also von C5 bis Th1.

Er verläuft an der Dorsalseite des Humerus und schraubt sich distal auf die Vorderseite hervor. Noch vor dem Ellenbogen teilt er sich in den sensiblen Ramus superficialis und dem motorischen Ramus profundus.

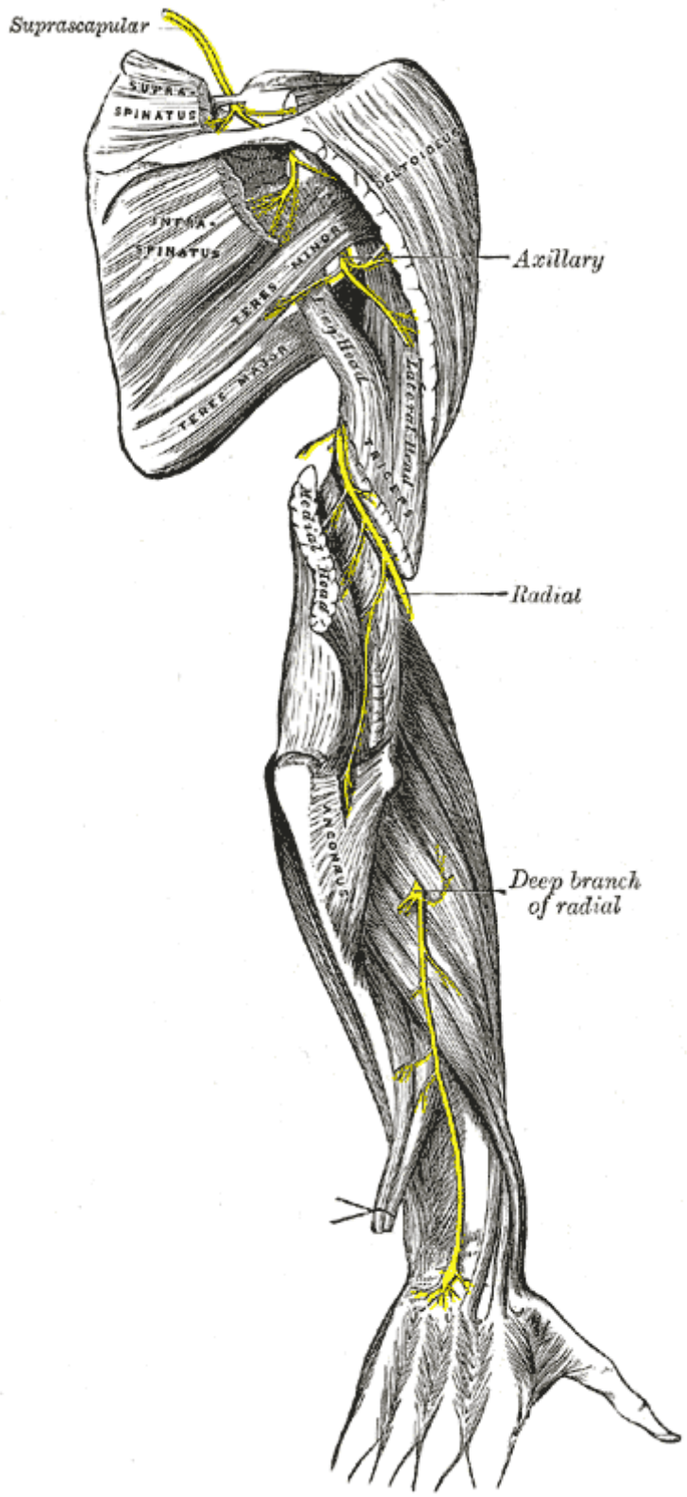
Der N. radialis innerviert motorisch am Oberarm den M. triceps und den M. brachioradialis. Darüber hinaus ist der N. radialis der praktisch einzige Innervator der langen und kurzen Fingerstrecker, sowie von M. anconeus und M. supinator. Sensibel innerviert der N. radialis die gesamte Beugeseite des Unterarm, die Dorsalseite der Finger I und II und ein kleines Areal seitlich am Unterarm.

PROXIMALE LÄSIONEN DES NERVUS RADIALIS:

Läsion in der Axilla:

Diese Läsion wird auch als *Krückenlähmung* bezeichnet. Durch eine Druckschädigung (klassischerweise eben durch Krücken) kommt es zu einem kompletten Ausfall des N. radialis mit Paresen der vom N. radialis innervierten Muskulatur am Oberarm und am Unterarm, sowie zu einer sensiblen Schädigung im gesamten sensiblen Innervationsgebiet.

Abbildung 15.9 Verlauf von N. suprascapularis, N. axillaris und N. radialis



Läsion am Oberarm:

Radialisläsionen am Oberarm tragen die schöne Bezeichnung *Parkbanklähmung* oder *saturday night palsy*, können aber auch ohne Ausschlafen eines Vollrausches in unergonomischen Positionen entstehen, zum Beispiel perioperativ als Lagerungsschaden. Es kommt zu einem Ausfall der vom N. radialis versorgten Unterarmmuskeln, bei intaktem M. triceps brachii und gegebenenfalls – je nach Höhe der Läsion – auch intaktem M. brachioradialis.

Diagnostik und Therapie:

Die Diagnose proximaler Radialisläsionen ist in der Regel eine klinische. Neurographisch lässt sich häufig auf Höhe der Druckläsion ein Leitungsblock nachweisen.

Proximale Radialisläsionen werden meist konservativ behandelt, innerhalb von drei Monaten kommt es in der Mehrzahl der Fälle zu einer kompletten Erholung, dies betrifft auch Radialisläsionen, die im Rahmen von Oberarmfrakturen entstehen. Da die Fingerbeuger nur bei gestrecktem Handgelenk sinnvoll einsetzbar ist, es ja aber zu der klassischen Fallhand kommt, wird in der Regel eine Orthese bis zur funktionellen Erholung der Streckerfunktion notwendig sein. Operativ werden proximale Radialisläsionen nur behandelt, wenn entweder im Rahmen einer OP einer proximalen Humerusfraktur eine Kontinuitätsunterbrechung des N. radialis diagnostiziert wurde oder wenn es innerhalb von fünf Monaten zu Zeichen der kompletten Denervierung im EMG gekommen ist, aber zu keinen Zeichen der Reinervation.

SUPINATORLOGENSYNDROM:

Diese distale Radialisläsion ist die häufigste Schädigung des Nervus radialis und hat noch weitere gängige Bezeichnungen: ***N. interosseus-posterior-Syndrom***, ***radial tunnel syndrom*** und schlussendlich meint man auch mit dem *Tennisellenbogen* nichts anderes als eine Kompression des N. radialis beim Durchtritt zwischen den beiden Köpfen des M. supinator.

Klinik und Diagnostik:

Wird der N. radialis beim Durchtritt durch den M. supinator geschädigt, kommt es zu einem Ausfall der gesamten vom N. radialis innervierten Unterarmmuskulatur mit Ausnahme von M. extensor carpi radialis. Das Supinatorlogensyndrom entwickelt sich in der Regel schmerzlos und progredient. Sensibilitätsstörungen bestehen nicht.

Relativ häufig ist wohl ein lokaler Druckschmerz im Bereich des Supinatortunnels oder in Höhe des Radiusköpfchens.

Elektrophysiologisch findet sich auf Höhe der Druckschädigung ein Leitungsblock, wobei - zumindest meiner Erfahrung nach - die ENG-Untersuchung des N. radialis technisch deutlich schwieriger ist, als die von N. medianus und N. ulnaris und - wenn überhaupt - nur eine punktuelle Stimulierbarkeit gelingt. Einfacher ist sicherlich ein EMG der betroffenen Muskulatur mit Nachweis von Zeichen der neurogenen Schädigung. Zudem kann der N. radialis recht gut sonographisch dargestellt werden. Auf Höhe der Kompression kann man dann in der Regel eine echoarme Schwellung des Nervs sehen.

Therapie und Prognose:

Anders als bei den proximalen Läsionen wird beim Supinatorlogensyndrom eine operative Dekompression empfohlen. Dabei gilt es rechtzeitig zu operieren, da dann gute Erholungschancen bestehen. Bei einem kompletten distalen Radialisausfall, der länger als ein Jahr besteht, ist hingegen keine Erholung mehr zu erwarten, egal ob eine Dekompression erfolgt oder nicht.

CHEIRALGIA PARAESTHETICA:

Die Schädigung des rein sensiblen Ramus superficialis bezeichnet man als Cheiralgia paraesthetica. Der Ramus superficialis verläuft direkt am Radius entlang nach distal und kann so durch enge Armbänder, Gipsverbände (und Handschellen!) geschädigt werden, außerdem ohne äußere Einwirkung als Engpasssyndrom beim Durchtritt durch die Faszie. Bei der Cheiralgia paraesthetica kommt es im betroffenen Innervationsgebiet zu Par- und Dysästhesien. Relativ häufig kommt es im weiteren Verlauf zur Entwicklung eines CRPS. Kann eine Kompression durch die zu eng anliegende Faszie identifiziert werden, ist eine operative Faszienspaltung angezeigt. Ansonsten erfolgt eine konservative Therapie.

Nervus musculocutaneus

ANATOMIE:

Der N. musculocutaneus entspringt dem Fasciculus lateralis des Plexus brachialis und enthält Fasern aus C5 bis C7. Direkt am Ursprung gibt der Nerv auch gleich seinen ersten motorischen Ast ab und innerviert den M. coracobrachialis. Der Nerv tritt dann als ganzes durch den Muskel hindurch und gibt weitere Äste zum M. biceps brachii und zum M. brachialis ab. Der Endast nennt sich N. cutaneus antebrachii lateralis und innerviert sensibel den lateralen Unterarm.

KLINIK:

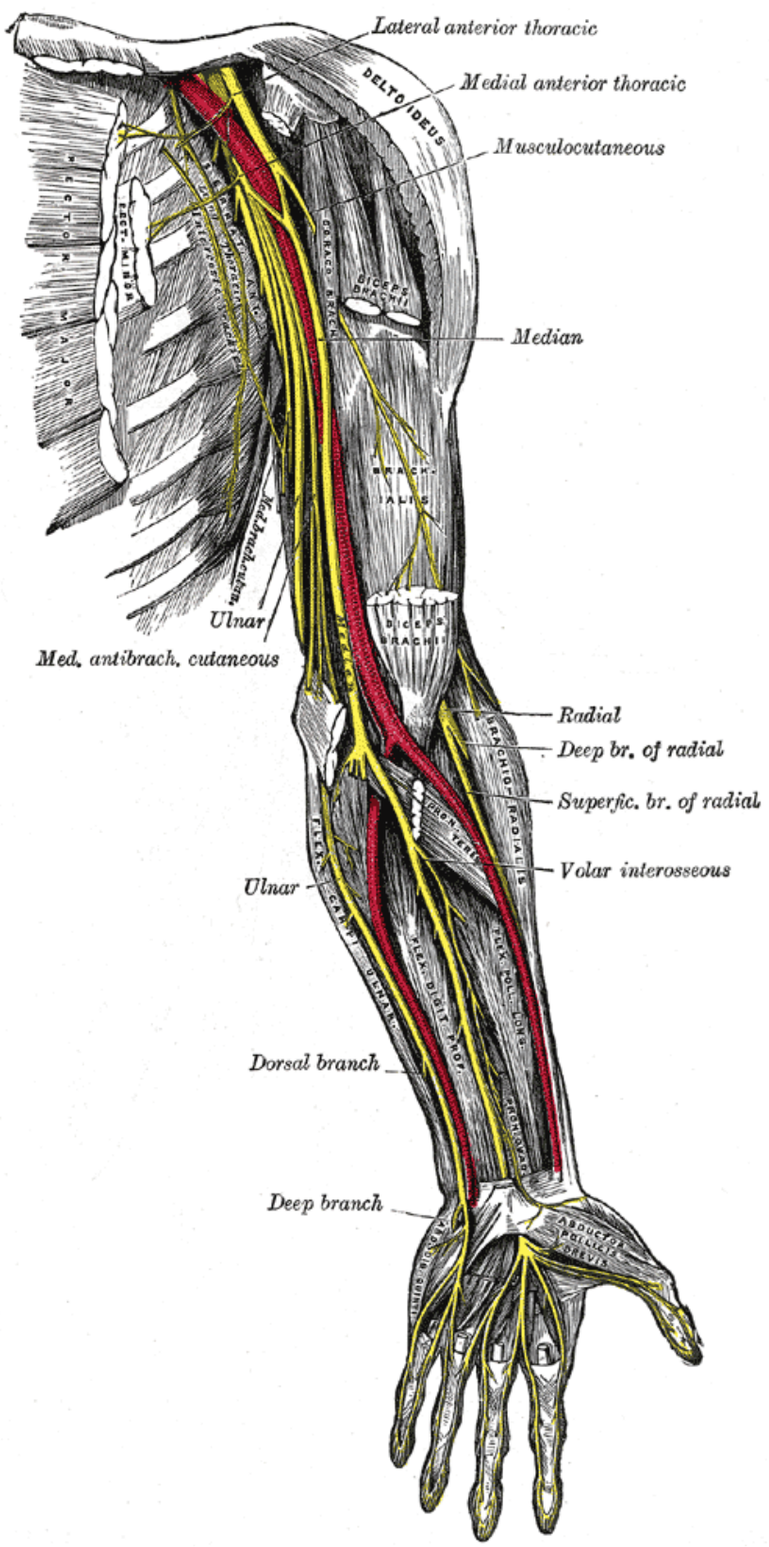
Läsionen des kompletten N. musculocutaneus sind insgesamt sehr selten und entstehen wenn überhaupt, beim Durchtritt durch den M. coracobrachialis. Etwas häufiger sind Schädigungen des sensiblen Astes, des N. cutaneus antebrachii lateralis, durch Kompression oder iatrogen durch eine Fehlinjektion in der Ellenbeuge.

Nervus medianus

ANATOMIE:

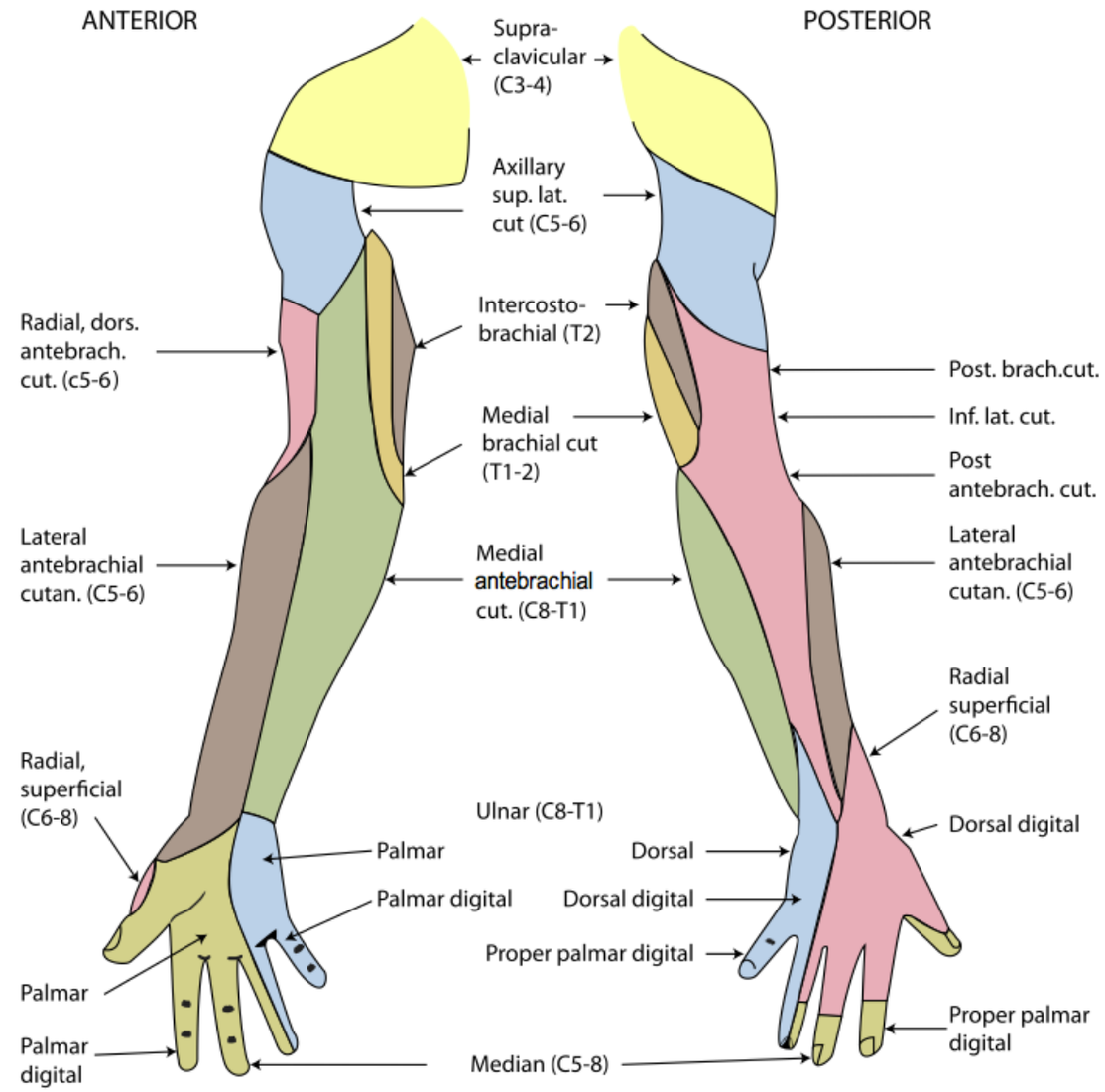
Der N. medianus enthält Anteile der Nervenwurzeln C5/C6 bis Th1 und entsteht aus dem Fasciculus lateralis und der Radix medialis des Fasciculus medialis des Plexus brachialis. Der Nerv verläuft mit der A. brachialis medialis bis zur Ellenbeuge. Dort durchbohrt er den M. pronator teres und verläuft zwischen den langen Unterarmbeugern bis zum Handgelenk. Auf seinem Weg gibt der Nervus medianus noch haufenweise Äste ab, die meistens nach der Funktion des jeweiligen Astes benannt sind. Wichtig zum Merken ist nur der große Ast namens

Abbildung 15.10 Verlauf von N. medianus und N. ulnaris



N. interosseus anterior, der mehrere Beuger versorgt. Ansonsten zählt jedes handelsübliche Anatomiebuch aber auch alle Äste einzeln auf. Motorisch innerviert der N. medianus am Oberarm gar nichts, so gut wie alle langen Fingerbeuger am Unterarm, sowie die Mm. pronator teres, pronator quadratus, die Mm. lumbricales an den Fingern II und III und die Thenarmuskulatur bestehend aus M. abductor pollicis brevis, flexor pollicis brevis (nur zum Teil) und

Abbildung 15.11 Sensible Innervationsareale am Arm



opponens pollicis. Sensibel wird vom N. medianus nur die Hand versorgt und zwar entsprechend der Abbildung.

PROXIMALE LÄSIONEN DES NERVUS MEDIANUS:

Pathogenese und Klinik:

Läsionen des N. medianus am Oberarm sind insgesamt sehr selten und entstehen vor allem durch Traumen wie eine Humerusfraktur oder durch eine Druckschädigung während des Schlafes. Klinisch kommt es

zum Vollbild eines Medianus-Ausfalls mit Schwurhand, positivem *Flaschenzeichen* durch Ausfall des M. abductor pollicis brevis und erschwerter Daumen-Kleinfinger-Opposition durch Ausfall des M. opponens pollicis.

Therapie und Prognose:
Die Therapie proximaler Medianus-Läsionen erfolgt meistens konservativ und seltener operativ. Insgesamt ist die Prognose wohl recht gut.

LÄSIONEN DES NERVUS MEDIANUS AM UNTERARM:

Pronator-Teres-Syndrom:
Durch forcierte Pro- und Suppinationsbewegungen des Unterarm, zum Beispiel beim Schraubendrehen, kann der N. medianus beim Durchtritt durch den M. pronator teres geschädigt werden. Klinisch kommt es zu lokalisiertem Druckschmerz und Parästhesien im sensiblen Innervationsgebiet, die bei Pronationsbewegungen gegen einen Widerstand zunehmen. Paresen der innervierten Muskulatur sind sehr selten.

Diagnostisch kommt es über dem M. pronator teres häufig zu einem positiven Hoffmann-Tinel-Zeichen. Elektrophysiologisch zeigt sich meist ein unauffälliger Befund, die Therapie ist in der Regel konservativ.

Interosseus-anterior-Syndrom (Kiloh-Nevin-Syndrom):
Durch Frakturen am Unterarm – häufiger aber auch spontan – kann es zu einer Schädigung des N. interosseus anterior kommen. Es fallen M. flexor digitorum profundus, pollicis longus und pronator quadratus aus. Klinisch kommt es hierdurch zu einem Umknicken des Zeigefinger-Endgliedes beim Spitzgriff und einer fehlenden Beugung des Daumenendgliedes. Teilweise kommt es im vorderen Unterarm zu Schmerzen.

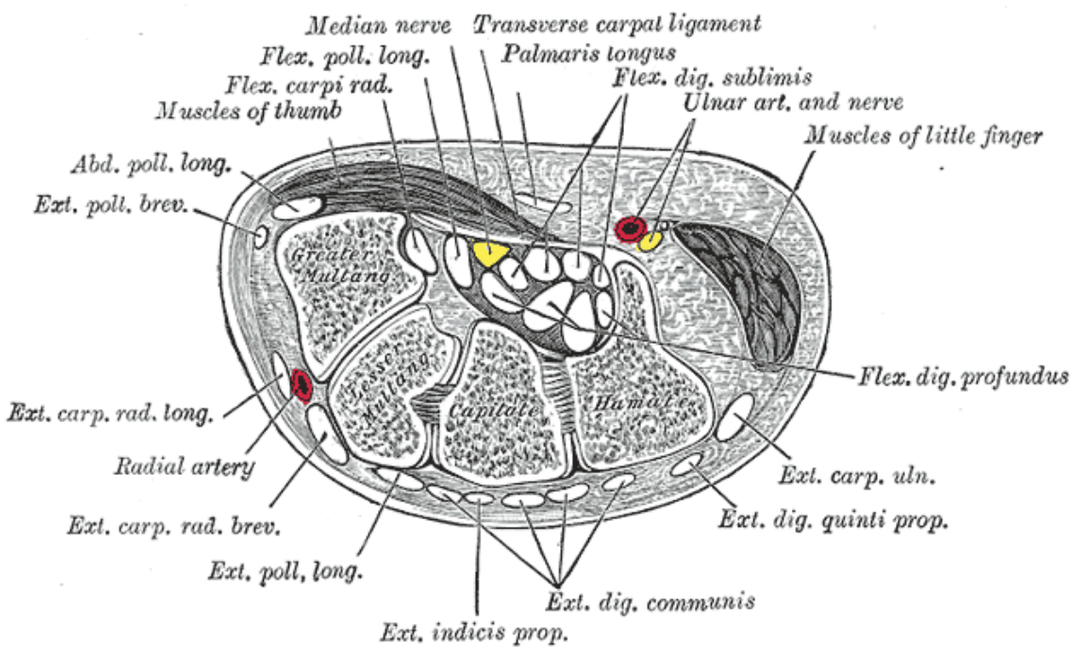
Pathophysiologisch wird bei den spontanen Versionen, die übrigens eine sehr gute Prognose haben, eine distal lokalisierte Variante der neuralgischen Amyotrophie diskutiert. Die Therapie erfolgt in den meisten Fällen konservativ.

LÄSIONEN DES NERVUS MEDIANUS AM HANDGELENK: KARPALTUNNELSYNDROM (KTS)

Definition, Epidemiologie und Pathogenese:
Das Karpaltunnelsyndrom (KTS) ist vermutlich die häufigste spontan auftretende Mononeuropathie überhaupt. Es wird geschätzt, dass 5 bis 10% aller Erwachsenen ein Karpaltunnelsyndrom aufweisen, allerdings in sehr unterschiedlicher Ausprägung und mit unterschiedlicher regionaler Häufung. In den allermeisten Fällen besteht das Karpaltunnelsyndrom beidseits, wobei typischerweise eine Seite stärker betroffen ist und klinisch meist führend erscheint.

Beim Karpaltunnelsyndrom besteht eine Druckschädigung des N. medianus unter dem Retinaculum flexorum (Lig. carpi transversum). Die häufigste Ursache für die Kompression ist eine Synovialitis der Beugesehnen. Als prädisponierende Faktoren gelten Schwangerschaft, Hypothyreose, Gewichtszunahme, Akromegalie, Gicht, rheumatische Erkrankungen und eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Die zunehmende Druckerhöhung innerhalb des Karpaltunnels führt zu einer Kompression der Venolen, Arteriolen und Kapillaren des Epi- und Perineuriums mit Ischämie des Nervs, Ausbildung eines Ödems und schließlich fokaler Demyelinisierung. Hiervon sind die dicken, bemarkten, Nervenfasern in der Regel zuerst betroffen.

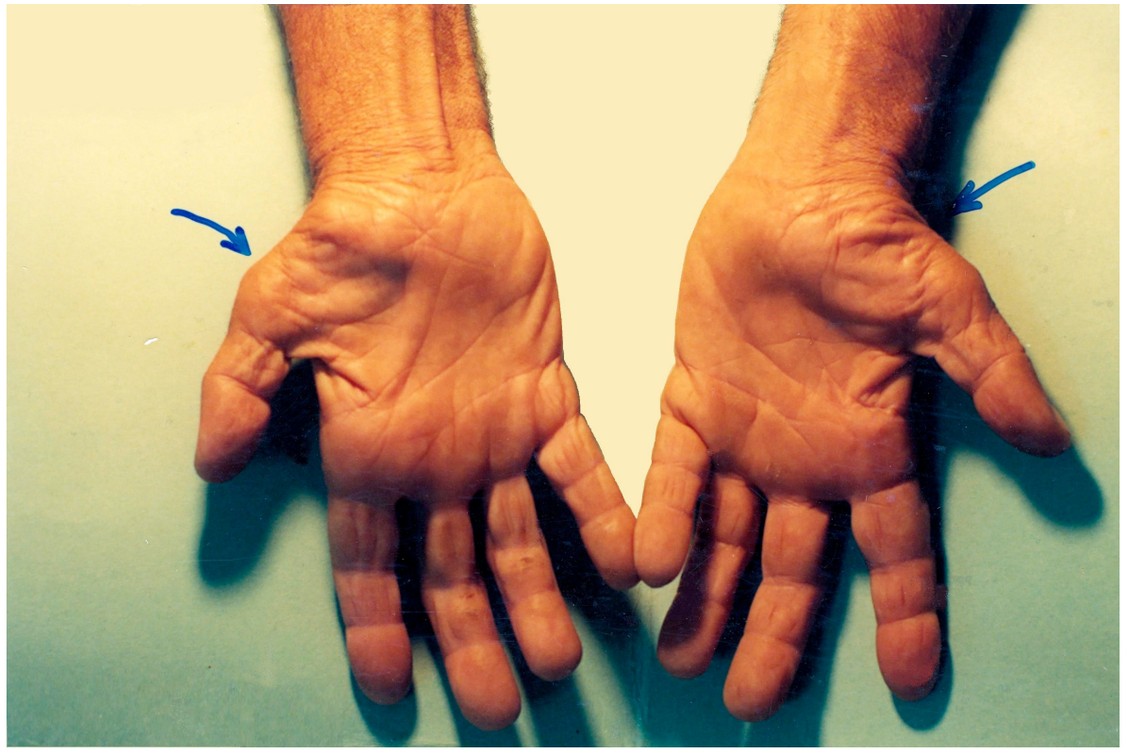
Abbildung 15.12 Anatomie am Handgelenk im Querschnitt



Klinik:

Die typische Klinik dürfte hinlänglich bekannt sein, aber für alle Fälle: Es kommt zu Parästhesien und nächtlichen Schmerzen (*Brachialgia paraethetica nocturna*) und Sensibilitätsstörungen im Innervationsgebiet des N. medianus distal des Retinaculum. Durch Schütteln der Hand bessern sich die Beschwerden in der Regel. Die Dysästhesien und Schmerzen werden häufig rasch über das eigentliche Innervationsgebiet des N. medianus hinaus wahrgenommen, hier besteht vermutlich ein ähnlicher Mechanismus wie beim CRPS. Motorische Ausfälle mit Atrophien der Thenarmuskulatur treten erst später im Krankheitsverlauf auf. Relativ häufig lässt sich hingegen das schon oben erwähnte ***Flaschenzeichen*** (Ausfall des M. abductor pollicis, rechtwinklige Abduktion im Verhältnis zur Handfläche nicht möglich, eine Flasche kann nicht mehr fest umfasst werden) beobachten.

Abbildung 15.13 Beidseitiges unbehandeltes KTS mit Atrophien des Thenars bds.



Diagnostik:

Als typische klinische Provokationszeichen gelten der ***Hoffmann-Tinel-Test***, bei dem es beim Beklopfen der Palmarseite des Handgelenks zu Dysästhesien kommt, und der ***Phalen-Test*** bei dem es bei plötzlicher Palmarflektion über drei bis vier Minuten zu Dysästhesien kommt. Insbesondere das Hoffmann-Tinel-Zeichen lässt sich bei nahezu allen anderen peripheren Nerven-Druck-Schädigungen auch beobachten und heißt auch beim Beklopfen anderer Lokalisationen als des Handgelenks so und wurde auch schon gelegentlich bei anderen Nervenläsionen erwähnt. In der Neurographie fällt eine Verlängerung der distalen motorischen Latenz und der NLG auf, im EMG finden sich vor allem im M. abductor pollicis brevis Denervierungszeichen. Sonographisch kann die Nervenkompression direkt sichtbar gemacht werden.

Therapie und Prognose:

Die Therapie kann zunächst – und bei Schwangerschaft ausschließlich – konservativ mit nächtlicher Gipsschiene und gegebenenfalls Steroidinjektionen (15 mg Methylprednisolon wird in den Karpaltunnel injiziert, effektiver als orale Einnahme von 20 bis 25 mg über 2 Wochen) erfolgen. Bei Krankheitsprogress erfolgt die operative Spaltung des Retinaculum (Video).

Auch bei rechtzeitiger Operation ist eine vollständige Erholung des N. medianus selten. Wohl aber kommt es in über 80% der Fälle zu einer subjektiv deutlichen und meist völlig ausreichenden Besserung des Beschwerdebildes.

Nervus ulnaris

ANATOMIE:

Der N. ulnaris enthält Nervenfasern der Wurzeln C8 bis Th1 und geht aus dem Rest des Fasciculus medialis – welcher nicht zum N. medianus und zu den sensiblen Armnerven N. cutaneus brachii und antebrachii medialis wird – hervor. Er verläuft auf der medialen Oberarmseite bis zum Sulcus nervi ulnaris (dem Musikantenknochen). Von dort geht es durch den M. flexor carpi ulnaris auf der ulnaren Unterarmseite über das Retinaculum musculorum flexorum zur Hand. Auch der N. ulnaris innerviert motorisch nichts am Oberarm, am Unterarm den M. flexor carpi ulnaris, zum Teil den M. flexor digitorum profundus und über den Ramus profundus noch eine ganze Menge kleiner Handmuskeln: Die Hypothenarmuskulatur, die Mm. lumbricales IV und V, die Mm. interossei palmares und dorsales und die Adduktoren der Thenarmuskulatur. Sensibel gibt es den Ramus superficialis und palmaris ab.

PROXIMALE LÄSIONEN DES NERVUS ULNARIS:

Proximale Läsionen des N. ulnaris sind insgesamt sehr selten und kommen eher im Rahmen kombinierter Nervenverletzungen bei schweren Traumen vor. Die Symptomatik einer proximalen Ulnarisläsion besteht in einem kompletten Ausfall des Nerven.

LÄSIONEN DES NERVUS ULNARIS AM ELLENBOGEN: SULCUS-ULNARIS-SYNDROM:

Definition und Nomenklatur:

Das Sulcus-ulnaris-Syndrom wird in der englischsprachigen Literatur meist als ***Kubitaltunnelsyndrom*** bezeichnet. Das Sulcus-ulnaris-Syndrom stellt nach dem Karpaltunnelsyndrom die zweithäufigste nicht-traumatische Mononeuropathie dar.

Pathogenese:

Die Druckschädigung des N. ulnaris findet in der Regel nicht nur im Sulcus ulnaris statt, sondern im gesamten Bereich des Kubitaltunnels, so dass der Begriff Kubitaltunnelsyndrom tatsächlich der eigentlich korrektere ist. Die häufigste Ursache für das Kubitaltunnelsyndrom ist dabei eine Kompression von außen durch Aufstützen der Ellenbogen oder Lagerung. Deutlich seltener kommt es zu einer Luxation des Nerven aus dem Sulcus.

Klinik:

Die Klinik des Kubitaltunnelsyndroms besteht in der Regel aus Dysästhesien und Schmerzen in der ulnaren Handseite, erst später aus Paresen der vom N. ulnaris innervierten Muskulatur. Das Vollbild beinhaltet die aus dem Anatomieunterricht bekannte Krallenhand. Auch das Kubitaltunnelsyndrom ist meistens nachts betonte schmerzhaft.

Diagnostik:

In der klinischen Untersuchung ist besonders das ***Froment-Zeichen*** zu erwähnen, bei dem das Festhalten zum Beispiel eines Stück Papier zwischen Daumen und Zeigefinger durch Ausfall des M. adductor pollicis brevis nicht mehr möglich ist. Auch beim Sulcus-ulnaris-Syndrom findet sich häufig ein Hoffmann-Tinel-Zeichen. Entsprechend der anderen Kompressionssyndrome wird die Diagnose meist klinisch gestellt, unterstützend kommen ENG und EMG, sowie Nervensonographie zum Einsatz.

Therapie und Prognose:

Die Therapie des Sulcus-ulnaris-Syndroms erfolgt in erster Linie konservativ. Kommt es hierunter nicht zu einer klinischen Besserung (was eher selten der Fall ist), sollte die Indikation zur operativen Dekompression des N. ulnaris gestellt werden.

LÄSIONEN DES NERVUS ULNARIS AM HANDGELENK:

Guyon-Logen-Syndrom:

Die Klinik ähnelt dem Sulcus ulnaris-Syndrom, die ulnaren langen Fingerbeuger sind jedoch nicht mitbetroffen (logischerweise). Ursache ist ähnlich dem Karpaltunnelsyndrom eine Verdickung des entsprechenden Bandes: Des Ligamentum carpi palmare. Die Therapie erfolgt entsprechend der des Karpaltunnelsyndroms.

Radfahrerlähmung:

Bei Druckschädigung des N. ulnaris direkt an der Handwurzel kann es zu Schmerzen und bei länger andauernder Kompression zu einer Atrophie der kurzen Handmuskeln unter Aussparung der Hypothenarmuskeln kommen.

Läsionen von Beinnerven

Nervus femoralis

ANATOMIE:

Der N. femoralis setzt sich aus Nervenfasern der Segmente L1/L2 bis L4 zusammen. Er verläuft eine ganze Zeit retroperitoneal auf dem M. psoas major entlang. Dann zieht er durch die Lacuna musculorum lateral der Leistengefäße (man erinnere sich an den Merkspruch *IVAN*) und spaltet sich fächerförmig in allerlei Äste auf. Diese versorgen motorisch den M. psoas major, iliacus, quadriceps femoris, sartorius, sowie pectineus. Mehrere kleine Äste versorgen sensibel den medialen Oberschenkel bis zum Knie.

Der N. saphenus als Ast des N. femoralis verläuft dann als einziger bis in den Unterschenkel, zieht durch den Adduktorenkanal und tritt oberhalb des Knies aus der Faszie. Er innerviert sensibel den medialen Unterschenkel und Fuß.

PROXIMALE LÄSIONEN DES NERVUS FEMORALIS:

Pathogenese und Klinik:

Die häufigste Schädigung des N. femoralis wird durch ein retroperitoneales Hämatom bei oraler Antikoagulation zum Beispiel mit Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar) hervorgerufen. Es kommt zu einer Parese des M. quadriceps femoris und des M. iliopsoas, die Patienten berichten ihr Knie würde auf unebenem Boden oder beim Treppensteigen nachgeben. Zudem treten häufig heftige Schmerzen im Bereich der Leiste und des Innervationsgebietes des N. saphenus auf. Idiopathische Kompressionssyndrome kommen hingegen so gut wie gar nicht vor.

Abbildung 15.14 Beinnerven, ventrale Ansicht

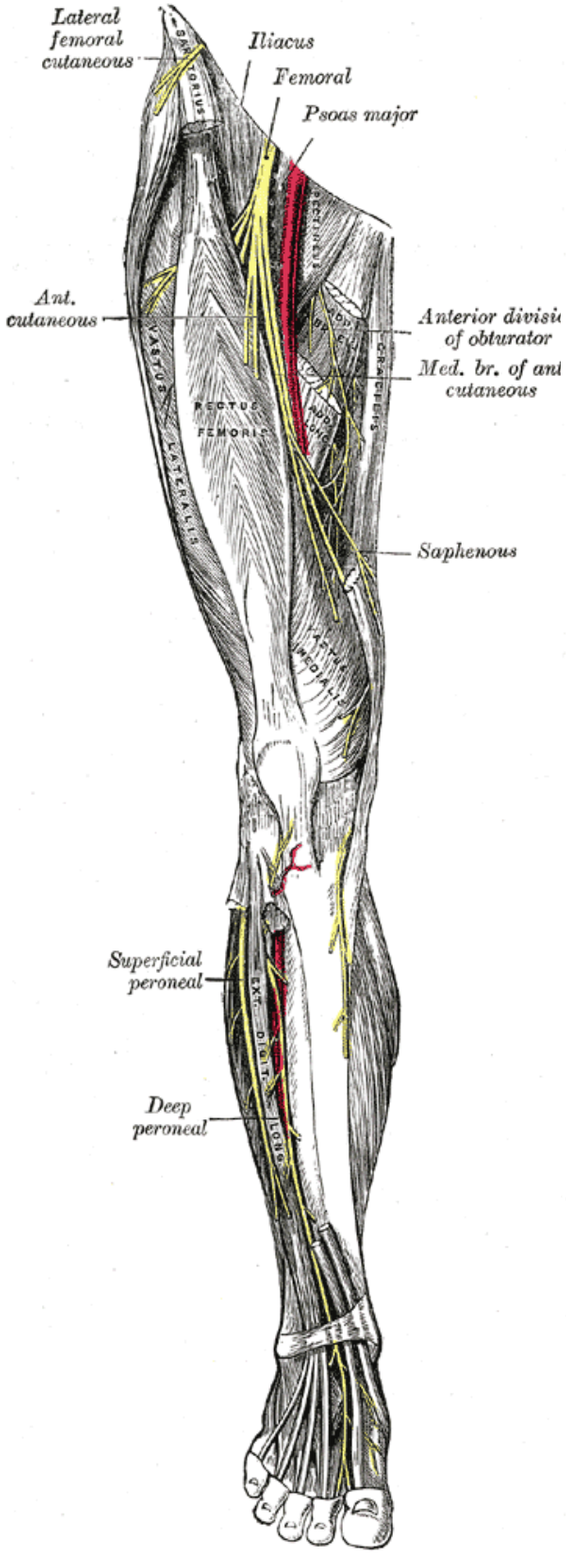


Abbildung 15.15 Beinnerven, dorsale Ansicht

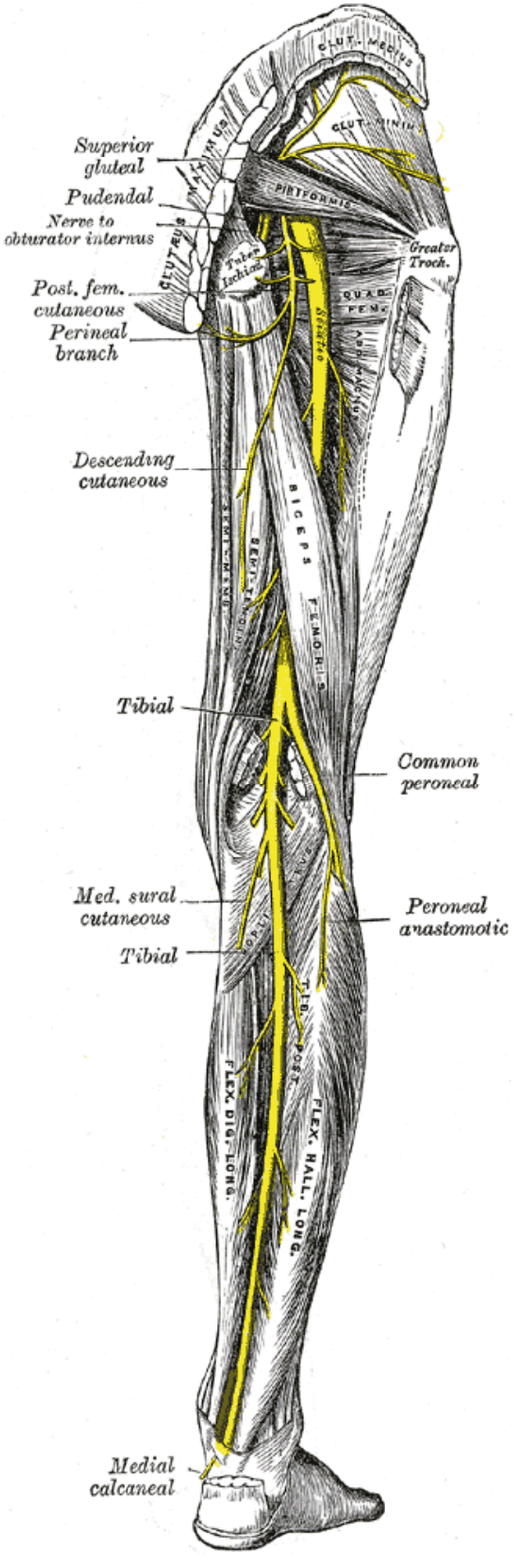
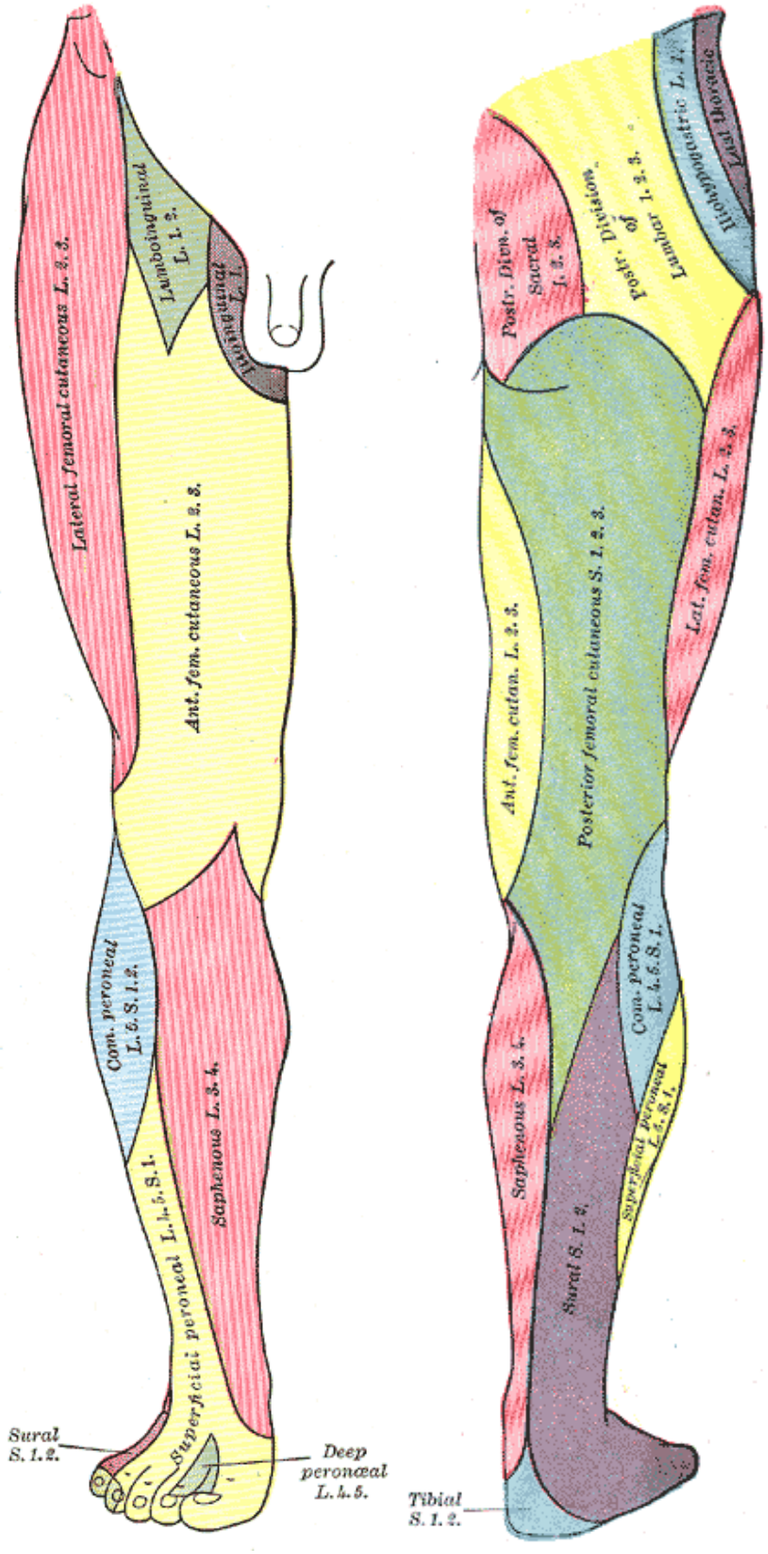


Abbildung 15.16 Sensible Innervationsgebiete am Bein



Diagnostik und Therapie:

Die Diagnose erfolgt in erster Linie klinisch. Bildgebend lässt sich ein retroperitoneales Hämatom am besten mit einer Abdomen-CT darstellen. Ob eine operative Ausräumung des Hämatoms erfolgen sollte ist sehr umstritten, da die Hämatome meist großflächig-diffus verteilt sind und postoperativ in der Regel sofort wieder nachlaufen.

LÄSIONEN DES NERVUS SAPHENUS:

Da sich der N. femoralis schon früh in seine Endäste

aufteilt entsprechend distale Femoralis-Läsionen schlussendlich einer N. saphenus-Läsion. Im Verlauf des Nerven kann es durch Druck von außen zu Kompressionssyndromen führen. Diese äußern sich im Endeffekt durch Schmerzen im Knie und im medialen Unterschenkel. Das Kompressionssyndrom des Ramus infrapatellaris des N. saphenus trägt den Eigennamen *Gonalgia paraesthetica* und kommt durch eine Irritation des Nerven unter dem M. sartorius oder seiner Sehne zu Stande. Klinisch resultieren belastungsabhängige und auch nächtlich betonte Knieschmerzen.

Nervus ischiadicus

ANATOMIE:

Der N. ischiadicus (L4 bis S3) fasst die zwei auch makroskopisch unterscheidbaren Faserbündel von N. tibialis und N. peroneus communis zusammen und ist somit der einzige und alleinige motorische Innervator aller Fuß- und Unterschenkelmuskeln. Er verlässt das Becken durch das Foramen infrapiriforme und verläuft dorsal des Hüftgelenks relativ tief im Oberschenkel gelegen nach distal. In Höhe des distalen Oberschenkeldrittels, bzw. der oberen Fossa poplitea teilt er sich in seine beiden Äste auf.

Der N. peroneus communis (L4 bis S2) zieht um das Fibulaköpfchen herum und verläuft dann relativ oberflächennah im M. peroneus longus, bevor er sich dann in den N. peroneus superficialis und den N. peroneus profundus verzweigt. Der N. peroneus superficialis innerviert die Mm. peronei, sowie die Haut des lateralen Unterschenkels und des Fußrückens, der N. peroneus profundus die Fuß- und Zehenheber, sowie die Haut im ersten Zehenzwischenraum.

Der N. tibialis (L5 bis S2) läuft als ganzes weiter bis zur Fußsohle. Er zieht durch die Fossa poplitea und verläuft unterhalb des M. gastrocnemius. Erst kurz vor dem Sprunggelenk tritt er an die Oberfläche und läuft medial am Sprunggelenk durch das Retinaculum flexorum (welches den Tarsaltunnel bildet) auf die Unterseite des Fußes. Ungefähr auf Höhe des Tarsaltunnels, allerdings mit einer erheblichen Interindividualität, teilt er sich in die beiden Endäste N. plantaris medialis und lateralis .

PROXIMALE ISCHIADICUSLÄSION:

Klinik:

Bei kompletter Ischiadicusläsion kommt es zu einer Lähmung der ischiocruralen Muskulatur, sowie aller Muskeln am Unterschenkel und Fuß. Das Gehen ist allerdings mit den dann verbliebenen Mm. sartorius und gracilis, sowie den Adduktoren in der Regel noch möglich. Komplette Ischiadicusläsionen werden durch massive Einblutungen, Entzündungen, Traumen oder iatrogen als Operationskomplikation hervorgerufen, sind allerdings sehr selten. Spontan kommen sie so gut wie gar nicht vor.

Sonderfall Piriformis-Syndrom:

In der Realität eine Rarität (und umstritten, ob es überhaupt als eigenständige Erkrankung existiert), aber immer wieder als Prüfungsfrage vorkommend, soll es sich beim Piriformis-Syndrom um eine Kompression des N. ischiadicus beim Durchtritt durch das Foramen infrapiriforme durch einen vergrößerten M. piriformis handeln. Die Patienten würden über Schmerzen im Gesäß klagen, die beim Sitzen auftreten und in das Bein ausstrahlen. Ein positiver Hoffmann-Tinel-Test in der Mitte des Gesäßes ist beschrieben. Die Beugung des angewinkelten Beins bei gleichzeitiger Innenrotation soll

den typischen Schmerz auslösen und trägt den schönen Eigennamen *Gowers-Bonnet-Test*.

Spritzenlähmung (N. gluteus superior & inferior & N. ischiadicus):

Bei intramuskulärer Fehlinjektion kann es zu einer sogenannten Spritzenlähmung kommen. Je nach dem ob die Glutealnerven oder der N. ischiadicus betroffen sind, kommt es zu entsprechenden Ausfallserscheinungen.

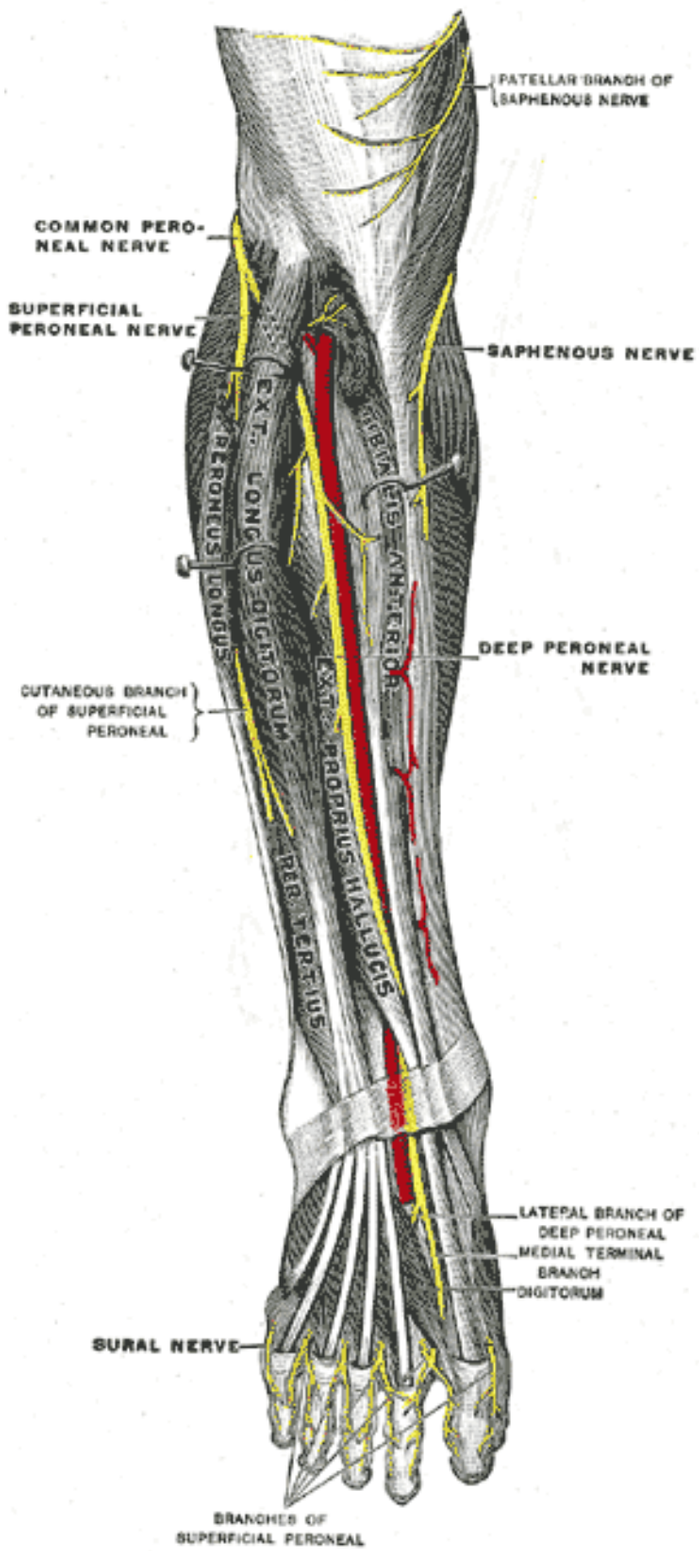
LÄSIONEN DES NERVUS PERONEUS:

Peroneus-Läsion loco typico:

Am Fibulaköpfchen verläuft der N. peroneus relativ fixiert und oberflächennah zwischen Faszie und Periost und ist hier sehr empfindlich für Druckschädigungen. Eine Druckschädigung von außen ist hier sehr häufig und stellt die nach Karpaltunnel- und Sulcus-ulnaris-Läsion dritthäufigste Mononeuropathie dar. Typische Auslöser sind langes Arbeiten im Knien oder in der Hocke, Druckschädigungen durch Gipsverbände und gewohnheitsmäßiges Überschlagen der Beine. Eine starke Gewichtsabnahme führt zu einer deutlichen Zunahme der Erkrankungshäufigkeit, da der Nerv hierdurch passager bei Druckschädigung durch das wegfallenden umgebende Fettgewebe deutlich vulnerabler wird.

Klinisch kommt es entweder zum Auftreten einer schmerzlosen Fuß- und Zehenheberlähmung mit Entwicklung eines Steppergangs oder zu lateral am Knie betonten Schmerzen mit Ausstrahlung in den Unterschenkel und den Fußrücken. Ein positives Hoffman-Tinel-Zeichen über dem Fibulaköpfchen ist häufig.

Abbildung 15.17 A. tibialis anterior und benachbarte Strukturen



Neben der typischen Klinik kann ein Leitungsblock im EMG über dem betroffenen Abschnitt des N. peroneus diagnostiziert werden. Die Therapie ist in der Regel zunächst einmal konservativ mit Anpassung einer Peroneusschiene. Nur bei ausbleibender Erholung oder progredienten Paresen ist ein chirurgisches Vorgehen indiziert.

Ursache ist oft eine Läsion bei distaler Oberschenkelfraktur oder eine Druckläsion am Fibulaköpfchen, zum Beispiel durch langes Knien oder Hocken. Handelt es sich bei der Läsion um eine umschriebene Demyelinisierung mit Leitungsblock, ist eine vollständige Erholung

innerhalb weniger Wochen zu erwarten, die Regeneration einer axonalen Schädigung dauert deutlich länger, nämlich mehrere Monate (Einsprossen der Nerven nach Waller'scher Degeneration mit 1 bis 2 mm/Tag).

Arteria tibialis anterior-Syndrom: Kompartment-Syndrom

Bei einem Verschluss der Arteria tibialis anterior kommt es zu einem Kompartmentsyndrom am Unterschenkel. Durch die Ischämie kommt es zu einem ischämischen Ödem in den Fuß- und Zehenhebern. Neben einem Gefäßverschluss ist das Kompartment-Syndrom am Unterschenkel auch nach Traumen, langen Operationen oder extremen körperlichen Belastungen beschrieben.

Klinisch äußert sich ein Kompartment-Syndrom durch lokale Muskelschwellung, Schmerzen und Muskelschwäche. Die Therapie besteht in einer frühzeitigen und notfallmäßigen operativen Faszienspaltung.

Vorderes Tarsaltunnel-Syndrom:

Das vordere Tarsaltunnelsyndrom beschreibt eine Kompression des N. peroneus profundus an der Vorderseite des Sprunggelenks, unterhalb des Ligamentum cruciforme. Beim vorderen Tarsaltunnelsyndrom handelt es sich um ein idiopathisches Engpasssyndrom. Klinisch kommt es zu schmerzhaften Parästhesien am Fußrücken in Ruhe und bei Belastung. Ähnlich den idiopathischen Engpasssyndromen am Arm ist auch hier eine nächtliche Schmerzbetonung typisch. Zusätzlich treten häufig atrophe Paresen der kurzen Fußmuskeln auf, die von den Patienten jedoch meist nicht bemerkt werden.

Die Therapie erfolgt zunächst konservativ mit Vermeidung weiterer Druckschäden durch zu enge Schuhe usw. Bei ausbleibender Besserung wird eine chirurgische Dekompression empfohlen.

LÄSIONEN DES NERVUS TIBIALIS:

Proximale Nervus tibialis-Läsionen und Läsionen in der Kniekehle:

Diese sind allesamt selten und werden durch Ganglien, Baker-Zysten und manchmal durch schlecht angepasste Gipsverbände hervorgerufen. Es kommt zu einer Fußsenker- und Zehenbeugerparese, die Patienten können den Fuß nicht mehr abrollen, Zehenstand und Hüpfen sind nicht mehr möglich. Zudem wird meist eine Hypästhesie der Fußsohle berichtet.

Hinteres Tarsaltunnel-Syndrom:

Das hintere Tarsaltunnel-Syndrom ist insgesamt sehr selten und beschreibt eine Kompression des N.tibialis im Bereich des Innenknöchels. Die Beschwerden sind meist wenig charakteristisch und erschöpfen sich in Schmerzen und einer Sensibilitätsstörung der Fußsohle. Zudem sind ein Hoffman-Tinel-Zeichen hinter dem Innenknöchel beschrieben, zudem manchmal auch Paresen der kleinen Fußmuskeln.

Morton Metatarsalgie:

Hierbei handelt es sich um ein Kompressionssyndrom der der Zwischen-Zehen-Nerven (Interdigitalnerven). Am häufigsten ist der dritte Zehen-Zwischenraum betroffen. Hervorgerufen wird die Morton Metatarsalgie in der Regel durch das Tragen zu enger Schuhe. Die Symptome sind belastungsabhängige schmerzhafte Parästhesien mit Ausstrahlung in die mittleren Zehen, mit Zunahme bei Kompression des betroffenen Zehenzwischenraumes und seitlicher Kompression des

Vorfußes. Die Therapie besteht in erster Linie aus einer Schonung und Vermeidung des Tragens der zu engen Schuhe.

Nervus cutaneus femoris lateralis

ANATOMIE:

Der N. cutaneus femoris lateralis (L2 bis L3) läuft auf dem M. iliacus entlang, tritt dann in die Lacuna musculorum ein und versorgt sensibel die Haut des lateralen Oberschenkels.

MERALGIA PARÄSTHETICA:

Als Meralgia parästhetica bezeichnet man die Kompression des N. cutaneus femoris lateralis beim Durchtritt durch das Leistenband. Die Patienten klagen über brennende Schmerzen an der Vorder-Außenseite des Oberschenkels und durch Streckung im Hüftgelenk zu provozierende Dysästhesien. Als Risikofaktoren gelten Schwangerschaft, Adipositas und das Tragen zu enger Kleidung. Interessanterweise sind Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen, obwohl das Krankheitsbild bei den meisten irgendwie mit übergewichtigen Frauen assoziiert ist.

Die Therapie ist zunächst einmal konservativ. Bei persistierenden Beschwerden kann auch eine operative Spaltung des Leistenbandes erfolgen.

Nervus obturatorius

ANATOMIE:

Der N. obturatorius erhält seine Fasern aus den Segmenten L2 bis L4. Er verläuft durch den Canalis obturatorius zu den medialen Oberschenkelmuskeln (also den Adduktoren), die er motorisch innerviert. Sensibel versorgt er die distale Oberschenkel-Innenseite.

KLINIK:

Idiopathische Kompressionssyndrome des N. obturatorius sind meines Wissens nicht beschrieben. Durch Beckenfrakturen, Tumoren oder iatrogen durch Operationen kann es zu einer Schädigung des N. obturatorius kommen. Typische Klinik sind Parästhesien im Versorgungsgebiet und Schmerzen in der Leiste und im Knie.

Nervus iliohypogastricus und Nervus ilioinguinalis

Der N. iliohypogastricus (Th12 bis L1) und der N. ilioinguinalis (ebenfalls Th12, bis L1) entstammen dem oberen Plexus lumbalis und verlaufen ähnlich wie die Interkostalnerven um das Abdomen herum nach vorne. Beide Nerven verlaufen oberhalb der Crista iliaca und innervieren die Inguinalregion. Läsionen der beiden Nerven treten in erster Linie iatrogen nach chirurgischen Eingriffen auf. Es resultieren Sensibilitätsstörungen in der Leistenregion und manchmal auch Schmerzen dort.

Nervus genitofemoralis

ANATOMIE:

Der N. genitofemoralis (L1 bis L2) verläuft durch den M. psoas major hindurch und spaltet sich in zwei Äste. Der Ramus genitalis läuft im Samenstrang durch den Leistenkanal und innerviert motorisch den M. cremaster und sensibel die Hoden, bzw. die großen Schamlippen. Der zweite Ast, der Ramus femoralis innerviert sensibel die Haut der Oberschenkelvorderseite unterhalb des Leistenbandes.

KLINIK:

Die auch ***Spermaticus-Neuralgie*** (*hihi*, *Sperma*) genannte Läsion des N. genitofemoralis kommt beinahe ausschließlich als Spätfolge einer Hernien-OP vor. Die Patienten berichten von Schmerzen mit Projektion

in die Hoden und von Sensibilitätsstörungen im Innervationsgebiet. Zudem ist der Cremasterreflex ausgefallen.

Weiterführendes

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Müller-Vahl, H., Mumenthaler, M. (Hrsg): Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. Thieme Verlag, 10., überarbeitete und erweiterte Auflage, 2014.

Kapitel 16

Erkrankungen der Muskulatur

Myopathien

Myositiden

Myasthene Erkrankungen

Myopathien

Grundsätzliches zu Muskelerkrankungen

KLINIK:

Leitsymptom einer neurologischen Muskelerkrankung sind Paresen und Schmerzen der Muskulatur. Diese Leitsymptome sind ungemein unspezifisch und treten auch bei verschiedensten anderen neurologischen Erkrankungen (zum Beispiel bei der PNP), aber auch bei diversen internistischen Krankheitsbildern (zum Beispiel bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis) auf. Im Gegensatz zu den Neuropathien kommt es bei Muskelerkrankungen meistens zu einer proximal betonten Muskelschwäche. Die Patienten berichten von Schwierigkeiten beim Gehen, beim Treppensteigen oder bei Über-Kopf-Arbeiten der Arme (zum Beispiel beim Kämmen). Atrophien sind häufig, können aber auch fehlen.

Bei bestimmten Muskelerkrankungen wird die Muskulatur von Fett- oder Bindegewebe ersetzt, dann spricht man von einer Pseudohypertrophie. Der Muskeltonus ist normal oder hypoton, die Reflexe in den betroffenen Muskelgruppen vermindert oder fehlen ganz.

ERKRANKUNGSFORMEN:

Ebenfalls an und für sich einfach und grundsätzlich sind die Erkrankungsmöglichkeiten der Muskulatur:

- Der Muskel kann in seiner Funktion selber erkranken (Myopathie),
- er kann sich entzünden (Myositis),
- oder es kommt zu Störungen bei Innervation und Reizleitung wie bei der Myasthenia gravis.

DIAGNOSTIK:

Im Routinelabor geben in erster Linie die Zellzerfallsmarker CK und LDH Hinweise auf eine Muskelerkrankung. Ein wichtiger Baustein der Untersuchung bei Muskelerkrankungen ist natürlich die elektrophysiologische Untersuchung, insbesondere das EMG. Hier imponieren myopathisch veränderten MUP (kleinamplitudig, polyphasisch, rasche Rekrutierung) im Gegensatz zu den neuerogenen Schädigungszeichen. Allerdings - und da ist die Realität dann oft *grauer* als die Theorie - finden sich wohl in den allermeisten Fällen und bei den allermeisten Muskelerkrankungen Mischformen mit Zeichen der myogenen, aber auch der neuerogenen Schädigung.

Insbesondere metabolische Myopathien fallen durch einen pathologischen Laktatischämietest auf. Mit der Muskel-MRT lassen sich in den T2-Wichtungen und den fettsuprimierten Sequenzen wie der STIR betroffene Muskelgruppen identifizieren und eine begonnene fettige Degeneration nachweisen. Viele Muskelerkrankungen – insbesondere viele Myopathien – sind

hereditär bedingt mit der Möglichkeit (und manchmal auch der Notwendigkeit) einer genetischen Untersuchung.

Schlussendlich läuft die Diagnostik bei fast allen Muskelerkrankungen jedoch auf eine Muskelbiopsie hinaus, histologisch und immunhistochemisch lassen sich die meisten Muskelerkrankungen sicher diagnostizieren. Idealerweise wird hierzu in Lokalanästhesie ein möglichst mittelgradig betroffener Muskel biopsiert, um zum einen spezifische Krankheitsaktivität, zum anderen auch ursprüngliches Muskelgewebe zu erhalten. Die Identifikation eines geeigneten Muskels gelingt - um den zu biospielenden Muskel *zu schonen* in der Regel sehr gut durch die Muskel-MRT.

Allgemeines zu den Myopathien

DEFINITION UND LEITSYMPTOME:

Myopathien sind primäre Erkrankungen der Muskulatur. Sie manifestieren sich meistens auf Grund von Gendefekten, welche entweder vererbt oder – zu einem nicht unerheblichen Teil – durch Spontanmutationen neu entstehen. Bei den meisten Myopathien besteht eine dauerhafte Muskelschwäche, es gibt aber auch fluktuierende episodenhafte Verläufe, wie bei den metabolischen Myopathien, welche vor allem bei Belastung Beschwerden verursachen. Myopathien sind selten von eigentlichen Muskelschmerzen begleitet, eher von schmerzhaften Muskelkrämpfen. Alle Myopathien verlaufen in der Regel langsam chronisch progredient.

DIAGNOSTIK DER MYOPATHIEN:

Die elektrophysiologische Untersuchung ist eine wesentlicher Bestandteil der Diagnostik bei Muskelerkrankungen.

Die ENG dient dabei in erster Linie zum differentialdiagnostischen PNP-Ausschluss, bzw. zur Diagnose einer begleitenden PNP, während man sich von den EMG-Untersuchungen erste diagnostische Hinweise auf die Genese der Erkrankung erhofft. Allgemeine, aber auch sehr unspezifische, Zeichen sind kleine polyphasische EMG-Potentiale und eine gesteigerte – pathologische – Rekrutierung selbst bei geringer Muskelanspannung. Pathologische Spontanaktivität oder myotone Entladungen im EMG (*Sturzkampfbombergeräusch*) sind spezifischere elektrophysiologische Zeichen für das Vorliegen einer Myopathie.

Diagnostische Gewissheit kann man in der Regel nur mit einer Muskelbiopsie erlangen, für die die Indikation in der Regel ab einer laborchemischen CK-Erhöhung auf 200 bis 1000 U/l gegeben ist.

THERAPIE:

Bei vererbten Myopathien bestehen logischerweise keine kausalen Therapieansätze. Es erfolgt also eine supportive Therapie mit Physiotherapie usw.

Muskeldystrophien

PATHOGENESE:

Muskeldystrophien sind immer hereditäre Erkrankungen, denen eine Mutation im *Dystrophin-Gen* – dem größten Gen des menschlichen Genoms – zu Grunde liegt. Dystrophin fungiert intrazellulär als Bindeglied zwischen den Aktinfilamenten im Muskel und einem die Zellmembran überbrückenden Protein. Je nach dem, ob die Synthese des Dystrophins unvollständig oder gar nicht gelingt, manifestieren sich Muskeldystrophien im Erwachsenen- oder im Kindesalter.

Die Prognose ist oft eher schlecht, so dass einem Patienten mit Muskeldystrophien in der Erwachsenenneurologie recht selten begegnen werden. Hier sollen nun die wichtigsten Muskeldystrophien vorgestellt werden:

Progressive Muskeldystrophie Typ Duchenne

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE:

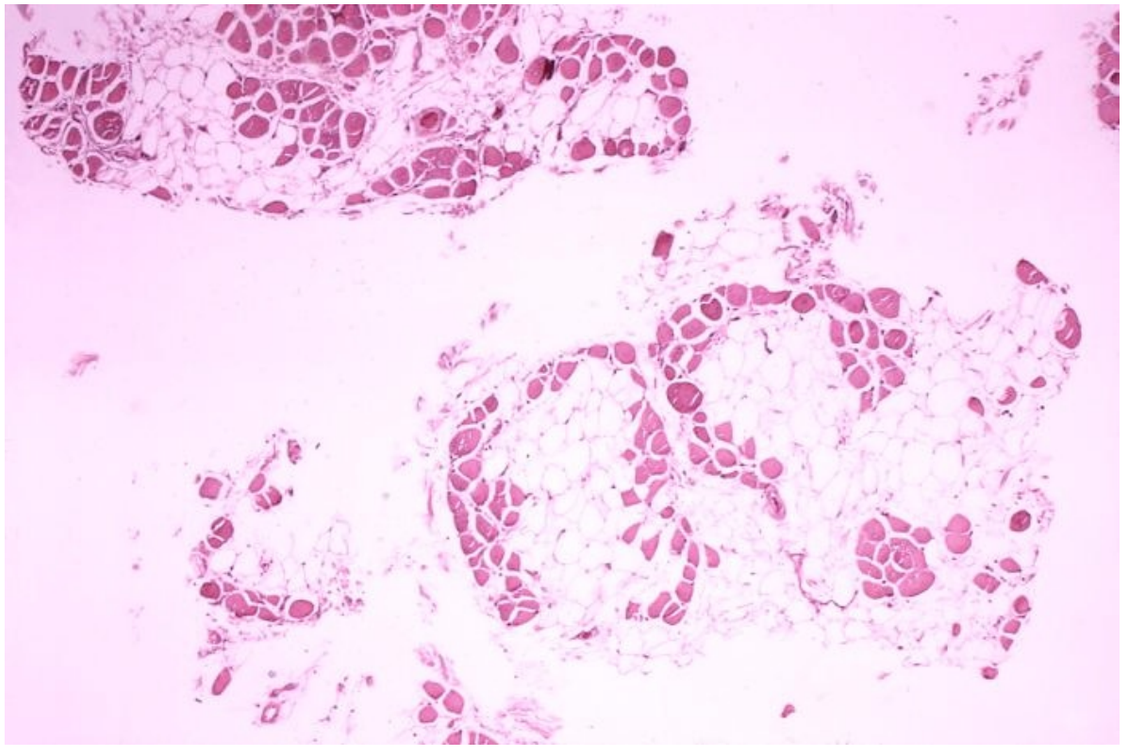
Bei der X-chromosomal rezessiven Muskeldystrophie Duchenne wird das Protein Dystrophin überhaupt nicht synthetisiert. Dies führt zu einem fortschreitenden Untergang von Muskelfasern. Die Inzidenz liegt bei 20 bis 30/100.000 geborene Jungen, bis zu 30% aller Fälle treten sporadisch als Neumutation auf. Bei Mädchen tritt die Muskeldystrophie Typ Duchenne naturgemäß so gut wie nie auf.

KLINIK:

Nach normalem Kleinkindesalter, kommt es beim Erlernen des Stehen und Gehens vor dem dritten Lebensjahr zum Stocken der kindlichen Entwicklung. Die betroffenen Jungen wirken ungeschickt und unsicher und insbesondere Treppensteigen und Hüpfen gehen zunehmend schlechter. Anfangs sind besonders die stammnahen, proximalen Muskelgruppen, betroffen. Zum Teil kommt es zu der oben beschriebenen Pseudohypertrophie.

Die Schwäche der Hüftmuskulatur führt zu einem beidseitigen ***Trendelenburg-Zeichen*** mit einem watschelnden Gangbild. Charakteristisch ist das ***Gowers-Zeichen*** beim Aufstehen: Die Jungen stützen sich an den Beinen mit den Armen zum Aufstehen ab und hangeln sich so nach oben. Dystrophin wird nicht nur in der quergestreiften Skelettmuskulatur exprimiert, sondern auch in der glatten Muskulatur und im Gehirn. So kommt es im Verlauf zu

Abbildung 16.1 Muskelbiopsie bei Muskeldystrophie Typ Duchenne. Die meisten Muskelzellen sind durch Fettgewebe ersetzt worden.



Herzinsuffizienzen und Rhythmusstörungen. Durch den ZNS-Befall lässt sich in der Regel eine geistige Retardierung beobachten.

DIAGNOSTIK:

Die CK ist schon vor Auftreten erster klinischer Symptome deutlich erhöht und erreicht circa im dritten Lebensjahr das Maximum (mit bis zu 100fach erhöhten Laborwerten) um anschließend parallel zum Muskeluntergang wieder abzunehmen.

Das EMG soll äußerst charakteristisch sein, ebenso die Muskelbiopsie, in der immunhistochemisch das fehlende Dystrophin nachgewiesen werden kann.

PROGNOSE:

Die Duchenne-Muskeldystrophie verläuft rasch progredient, die Patienten werden typischerweise zwischen dem 8. und dem 15. Lebensjahr gehunfähig und versterben zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr an einer respiratorischen Insuffizienz und einer Kardiomyopathie.

Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Die Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener ist circa zehn mal seltener als die Duchenne-Muskeldystrophie. Der Gendefekt ist der selbe wie bei der Duchenne- Muskeldystrophie, allerdings wird statt gar keinem Dystrophin fehlerhaftes Dystrophin synthetisiert.

KLINIK:

Die Klinik verläuft dementsprechend leichter, die Gehfähigkeit geht meist im vierten Lebensjahrzehnt verloren, die Patienten sterben mit circa 50 Jahren. Es gibt jedoch auch äußerst milde verlaufende Becker-Muskeldystrophien mit sehr spärlichen Symptomen, wie Muskelschmerzen und -krämpfe, sowie einer Belastungsintoleranz.

Weitere Muskeldystrophien

Es gibt eine Vielzahl weiterer identifizierter Muskeldystrophien, welche allesamt unglaublich selten sind. Alleine 5 weitere Muskeldystrophien sind beschrieben, dann die ***Gliedergürtel-Dystrophien*** mit 8 autosomal-dominanten und 15 autosomal-rezessiven Unterformen, bei denen es zu einem proximal betonten Muskeluntergang kommt. Und dann noch die ***kongenitalen Muskeldystrophien*** mit mindestens 10 Untergruppen und noch weitere, bislang noch nicht zu klassifizierende Muskeldystrophien. Die klinische Relevanz dieser Erkrankungen ist mir nicht verständlich, es ist auf die entsprechende Spezialliteratur verwiesen.

Myotone Dystrophien

MYOTONIE:

Im Zusammenhang mit Myopathien taucht oft der Begriff Myotonie auf: Als myotone Reaktion bezeichnet man eine generalisierte Muskelsteifigkeit, die besonders nach plötzlichen und heftigen Muskelkontraktionen auftritt und durch unwillkürliche Aktionspotenzialserien ausgelöst wird.

DYSTROPHIEN UND DYSTROPHIN:

Wie sich alle schlauen Füchse sicher vorhin schon gedacht haben, kommt das Wort Muskeldystrophie natürlich nicht von dem Protein *Dystrophin*, sondern von dem Terminus *Dystrophie*, welcher eine degenerative Erkrankung beschreibt, bei der es zu Entwicklungsstörungen von Geweben kommt. Das Protein Dystrophin wurde dann halt nach seiner Entdeckung 1987 nach dem resultierenden Krankheitsbild bei Nichtvorhandensein bzw. bei Fehlfunktion benannt.

Dummerweise gibt es auch noch andere Muskeldystrophien, welche mit dem Protein Dystrophin nicht allzu viel zu tun haben. Ihnen ist jedoch die oben erwähnte Myotonie gemeinsam. Sie werden daher auch als myotone Dystrophien bezeichnet.

Myotone Dystrophie Typ I (Curschmann-Steinert)

EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE:

Die myotone Dystrophie Typ I (Curschmann-Steinert) ist eine autosomal dominant vererbte CTG-Repeat-Erkrankung. Die

Erkrankungsschwere richtet sich nach der Anzahl der Repeats, die natürliche Repeat-Anzahl schwankt zwischen 5 und 30 CTG-Wiederholungen. Bei der myotonen Dystrophie finden sich zwischen 50 und 4000 Repeats und zwar auf Chromosom 19. Die Erkrankung tritt bei circa 13, 5/100.000 Geburten auf und ist die häufigste Muskeldystrophie im Erwachsenenalter.

KLINIK UND PROGNOSE:

Zunächst steht die Myotonie im Vordergrund der Beschwerden, welche sich meistens im jungen Erwachsenenalter manifestieren. Später kommen Muskelatrophien der distalen Extremitäten- und Gesichtsmuskulatur hinzu. Charakteristisch ist eine beidseitige Ptose.

Da die Synthese einer ubiquitär vorkommenden Proteinkinase durch die Erkrankung gestört ist, kommt es im Verlauf der Erkrankung zu Organmitbeteiligungen. Am Auge kommt es häufig zu einem Katarakt. Da auch die glatte Muskulatur betroffen ist, leiden die Patienten darüber hinaus an Schluckstörungen und Erkrankungen des Reizleitungssystems des Herzens. Im Endeffekt können nahezu alle Organe mit befallen werden.

Die Prognose der Muskeldystrophie Steinert ist nicht gut. Die Patienten versterben im Durchschnitt zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr.

Myotone Dystrophie Typ II (PROMM)

Definition und Epidemiologie:

Die myotone Dystrophie Typ II wird auch ***proximale myotone Myopathie (PROMM)*** genannt. Klinisch ähnelt sie der myotonen Dystrophie Typ I und es kommt ebenfalls zu pathologischen CTG-Repeats, faszinierenderweise finden sich diese jedoch auf Chromosom 3. Die Erkrankung ist seltener als die Myotone Dystrophie Typ I.

KLINIK:

Die der myotonen Dystrophie Typ I ähnelnde Klinik beginnt typischerweise etwas später und verläuft benigner. Es sind jedoch zunächst meist proximale Muskelgruppen betroffen.

Myotonien

ALLGEMEINES:

Reine Myotonien - also ohne eine Muskeldystrophie - entstehen, wenn Mutationen in Ionenkanälen bestehen und so die Erregbarkeit, aber auch die Repolarisation der Muskelzellen verändert ist. Auch diese Ionenkanal-Erkrankungen gibt es in einer großen Vielzahl. Hier werden nur die wichtigsten Dargestellt.

Chloridkanalerkrankungen: Myotonia congenita Typ Thomsen bzw. Typ Becker

DEFINITION UND PATHOGENESE:

Bei der Myotonia congenita kommt es durch eine Punktmutation im entsprechenden Chloridkanalgen auf Chromosom 7 zu einer Störung der Repolarisation und Muskelerschlaffung nach vorheriger Kontraktion (also zu einer myotonen Reaktion).

Die Erkrankung kann autosomal dominant als auch autosomal rezessiv vererbt werden.

- Im ersten Fall (autosomal dominant) spricht man von der Myotonia congenita Typ Thomsen,

- im zweiten Fall (autosomal rezessiv) von Typ Becker.

Autosomal dominant vererbt manifestiert sich die Erkrankung früher und stärker ausgeprägt.

KLINIK, DIAGNOSTIK UND PROGNOSE:

Je nach Krankheitstyp kommt es im frühen Kindesalter oder als Jugendlicher zu myotonen Reaktion nach Willkürinnervation. Die Patienten klagen meist über eine Muskelsteife, insbesondere nach längerem Sitzen. Phasen mit fluktuierender Symptomatik sind häufig.

Muskelatrophien und Reflexminderungen finden sich in der Regel nicht. Beweisend ist das EMG mit dem schon oben beschriebenen charakteristischen Sturzkampfbombergeräusch.

Die meisten Patienten verleben ein relativ normales Leben mit durchschnittlicher Lebenserwartung.

Periodische Lähmungen

Als periodische Lähmungen wird eine ganze Gruppe von episodisch auftretenden, generalisierten oder fokalen schlaffen Paresen bezeichnet. Die Paresen bilden sich immer innerhalb von wenigen Minuten bis einigen Tagen zurück. Allerdings können Atem- und Sprachmuskulatur betroffen sein, das Bewusstsein ist hingegen immer ungestört. Zusätzlich können permanente Paresen bestehen, aus denen sich eine Muskeldystrophie entwickeln kann. Periodische Lähmungen werden in hyper-, normo- und hypokalämische Erkrankungen unterteilt. Diese Einteilung richtet sich nach dem Serumkalium-Wert, der bei voller Paresen-Ausprägung besteht.

Bei Patienten ohne permanente Paresen finden sich klinische Auffälligkeiten (abgeschwächte Reflexe) oder pathologische EMG-Befunde meist nur während einer Episode mit einer Parese.

Paramyotonia congenita Eulenburg

Die Paramyotonia congenita Eulenburg geistert immer mal wieder durch Prüfungsfragen. Hierbei handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Natriumkanalerkrankung. Es kommt dabei zu einer paradoxen Myotonie, der Verschlechterung der Beschwerden bei Muskelarbeit. Meist besteht die Klinik ab Geburt. Zudem - und deshalb wird die Erkrankung auch immer wieder *hervorgekramt* - kann sich die Muskelschwäche bei anhaltender Kälteexposition verschlimmern.

Benigne idiopathische Hyper-CKämie

Hier besteht ein bis zu 15fach erhöhter CK-Wert ohne korrelierende Klinik. Es ist völlig unklar, ob dieser Befund einen Krankheitswert hat oder nicht. Zum Ausschluss findet meist eine Myopathie- Abklärung statt, besonders Spitzfindige können auch manchmal bestimmte spezifische Genveränderungen nachweisen. Da aber keine Klinik besteht kann man das aber auch lassen.

Metabolische Myopathien

VORBEMERKUNG:

Auch metabolische Myopathien sind bis auf wenige Ausnahmen kongenitale Erkrankungen. In der Regel lässt sich daher eine spezifische Genanomalie nachweisen. Durch diese kommt es zu einem Stoffwechselenzymdefekt. Während die Myopathien (bis auf die Paramyotonia congenita) sich bei Belastung meist bessern, resultiert

bei den metabolischen Myopathien eine belastungsabhängige Muskelschwäche. Zu den metabolischen Myopathien kann man auch die *erworbenen* Formen zählen, wie die Steroid- und die Alkoholmyopathie und medikamentös-toxische Myopathien, zum Beispiel durch Statine.

Myoadenylat-Deaminase-Mangel (MAD-Mangel)

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:

Der MAD-Mangel ist die häufigste aller metabolischen Myopathien, in 1 bis 2% aller Muskelbiopsien ob mit oder ohne spezifische Klinik findet sich ein MAD-Mangel. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt, es besteht eine Punktmutation auf Chromosom 1.

KLINIK:

Die Patienten fallen meist im jungen Erwachsenenalter durch eine belastungsabhängige Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Crampi unter Aussparung der Gesichtsmuskulatur auf. In circa 50% der Fälle finden sich Atrophien, eine druckschmerzhafte Muskulatur, eine CK-Erhöhung, myopathische Zeichen im EMG und nur sehr selten eine Rhabdomyolyse.

DIAGNOSTIK:

Charakteristisch sind der fehlende Ammoniakanstieg bei normalem Laktatanstieg im Laktatischämietest und ein enzymhistochemischer Nachweis einer verminderten MAD- Aktivität.

PROGNOSE:

Die Erkrankung verläuft in der Regel sehr langsam progredient. Die Muskelschmerzen sind meist therapierefraktär.

Glykogenose Typ II (Saure Maltase-Magel)

ÄTIOLOGIE:

Es besteht eine Mutation auf Chromosom 17, die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. Durch den Mangel an saurer Maltase kommt es zu Störungen im Glykogenabbau mit einer gesteigerten generalisierten Glykogenspeicherung auch in Herz und Leber.

KLINIK UND PROGNOSE:

Es gibt drei verschiedene Verläufe.

- Bei der frühkindlichen Form (***Morbus Pompe***), die schon im zweiten bis sechsten Lebensmonat beginnt kommt es sehr rasch zu einer generalisierten Muskelschwäche, hypotonen Blutdruckkrisen und auf Grund kardialer und respiratorischer Störungen zu einem Tod innerhalb der ersten beiden Lebensjahre.

- Die kindlich-juvenile Form beginnt zwischen dem 2. und 15. Lebensjahr. Die Kinder haben eine verzögerte motorische Entwicklung und proximale Paresen. Sie versterben meist vor dem 20. Lebensjahr.

- Die adulte Form verläuft am harmlosesten. Die Erkrankung beginnt erst im Erwachsenenalter, es bestehen proximale Paresen und meistens eine Schwäche der Atemmuskulatur und fast regelhaft eine deutliche CK-Erhöhung.

DIAGNOSTIK:

Wegweisend ist v.a. die Muskelbiopsie, gegebenenfalls kann auch eine genetische Analyse erfolgen. Wichtig ist auch eine kardiale Diagnostik mit TTE oder TEE um eine kardiale Hypertrophie nachzuweisen.

THERAPIE:

Eine Enzymersatztherapie für die kindlichen Erkrankungsformen (Myozyme) ist seit 2006 in Deutschland zugelassen (i.v.-Gabe alle 14 Tage). Bei Säuglingen zeigte sich ein durchschlagender Erfolg, bei größeren Kindern und Erwachsenen konnte eine Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen werden. Die Therapie ist mit Jahrestherapiekosten von 50.000 bis 500.000 EUR extrem teuer.

Glykogenose Typ V (Muskelphosphorylase-Mangel, Morbus McArdle)

ÄTIOLOGIE:

Auch diese Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt, es findet sich eine Mutation auf Chromosom 11. Die Glykogenose Typ V ist die häufigste Glykogenose.

KLINIK:

Die Erkrankung beginnt in der Kindheit oder im Erwachsenenalter mit belastungsinduzierten Muskelkrämpfen und Muskelschwächen. Nach starker körperlicher Belastung kann es zu einer Rhabdomyolyse kommen.

DIAGNOSTIK:

Meist findet sich eine nur leichte CK-Erhöhung, im Laktatischämietest kommt es zu einem fehlenden Laktatanstieg. In der Muskelbiopsie kann histochemisch das fehlende Enzym nachgewiesen werden, ein DNA-Test aus Leukozyten hat eine 90%ige Sensitivität.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Unter Diätanpasung (eiweißreiche Kost) und Anpassung der körperlichen Aktivität hat die Erkrankung eine gute Prognose und verläuft meistens ohne wesentliche Behinderungen.

Weitere metabolische Myopathien

Natürlich kann nicht nur der Zuckerstoffwechsel, sondern auch Fett- und Proteinstoffwechsel, Vitamin- und Koenzym-Verwertungsstörungen von einem Gendefekt betroffen sein. Es gibt dementsprechend noch eine ganze Reihe weiterer metabolischer Myopathien, denen allen ein komplizierter Eigennahme, ein sehr seltenes Auftreten und teilweise das Vorhandensein einer Enzymersatztherapie gemein ist.

Steroid- und Alkoholmyopathie

Die Steroidmyopathie beginnt typischerweise eine Woche bis vier Monate nach Beginn einer Therapie mit Steroiden. Es kommt zu einer proximal betonten Muskelschwäche, zum Teil auch mit Beteiligung der Nackenbeuger und der Atemmuskulatur. Innerhalb von drei Monaten nach Absetzen der Steroide kommt es praktisch immer zu einer folgenlosen Ausheilung.

Nicht ganz so folgenlos verläuft die Alkoholmyopathie. Sie wird vermutlich direkt durch die toxische Wirkung von Alkohol verursacht. Es kommt ebenfalls zu einer proximal betonten Muskelschwäche, oft in Begleitung von ausgeprägten Muskelschmerzen, zum Teil mit einer Exazerbation bis hin zur Rhabdomyolyse. Durch Alkohol-Abstinenz kommt es normalerweise zu einer Symptombesserung, eine Restitutio at integrum ist jedoch seltener als bei der Steroidmyopathie.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Diagnostik von Myopathien

DGN-Leitlinie: Crampi/Muskelkrampf

DGN-Leitlinie: Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien

DGN-Leitlinie: Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Myositiden

Vorbemerkung:
Als Myositis bezeichnet man eine Muskelentzündung, welche mit der Invasion von immunkompetenten Zellen in das Muskelgewebe einhergeht. Hierfür gibt es verschiedene Gründe: Eine Myositis kann primärer Genese sein, oder begleitend, zum Beispiel im Rahmen einer Vaskulitis auftreten (*Overlap-Syndrom*). Es gibt aber auch erregerbedingte Myositiden.

Autoimmun-vermittelte Myositiden

Kollagenosen: Polymyositis und Dermatomyositis

EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE:
Sowohl Poly- als auch Dermatomyositis zählen zu den Kollagenosen. Die Dermatomyositis ist zwar mit einer Inzidenz zwischen 0,5 und 1/100.000 Einwohner ausgesprochen selten, gleichzeitig ist sie in den Industrieländern die häufigste entzündliche Muskelerkrankung. Die Polymyositis – welche eine Dermatomyositis ohne Hautsymptome ist – existiert vermutlich in der Realität als eigenes Krankheitsbild gar nicht, in fast allen vermuteten Fällen ließ sich wohl histologisch doch eine Hautbeteiligung nachweisen. Die Dermatomyositis manifestiert sich hauptsächlich vor der Pubertät und um das 40. Lebensjahr herum. Es sind vor allem Frauen betroffen.

Die Ätiologie ist unklar, die Erkrankungen zählen eher historisch bedingt zu den Kollagenosen. Es wird ein autoimmun-vermittelter Prozess als Krankheitsursache angenommen. Bei > 30% der Patienten tritt die Dermatomyositis paraneoplastisch auf, insbesondere bei Ovarial-, Lungen-, Pankreas-, Kolon- und Margenkarzinomen, sowie bei Non-Hodgkin-Lymphomen.

KLINIK:
Bei der Erkrankung handelt es sich um generalisierte, symmetrische, progrediente Entzündungen des Muskelgewebes. Die Dermatomyositis geht mit einer begleitenden Entzündung der Haut einher – meist in Form von lividen Hautflecken – betont im Gesicht und am Stamm.

Die Erkrankungen beginnen typischerweise mit allgemeinem Krankheitsgefühl und anderen unspezifischen Symptomen. Die betroffenen Muskeln sind in der Regel druckschmerzhaft, die Erkrankung manifestiert sich initial meist proximal stammnah symmetrisch. Auch Herz und Lungen können betroffen sein.

DIAGNOSTIK:
Wie bei allen Myositiden ist die CK der Leitparameter im Routinelabor. Sie ist fast regelhaft erhöht. Weiterhin findet sich in 30 bis 60% ein hochpositiver ANA-Titer als Kollagenosemarker. Zur genaueren Kollagenose-Differenzierung wird das ENA-Profil

bestimmt: Hierbei ist der Antikörper Jo-1 für die Dermatomyositis charakteristisch. Diesen kann man neuerdings noch in weitere Unterformen teilen, da das für den *Hausgebrauch* aber zu weit geht, sei hier auf die entsprechende Spezialliteratur verwiesen.

Elektromyographisch zeigen sich häufig Zeichen einer Denervierung durch die Entzündung mit pathologischer Spontanaktivität, aber auch myopathisch veränderten MUP (kleinamplitudig, polyphasisch, rasche Rekrutierung).

Festgeklopft werden kann die Myositis durch eine Muskelbiopsie, welche weiterhin der Goldstandard bei der Differenzierung von Muskelerkrankungen ist. Hier gilt wie bei allen anderen Muskelerkrankungen auch: Es sollte eine Biopsie an einem klinisch mittelgradig betroffenen Muskel angestrebt werden. Um artifizielle Veränderungen zu vermeiden, sollte der zur Biopsie vorgesehene Muskel in den letzten zwei Wochen vor der Biopsie nicht per EMG untersucht worden sein. Zur Auswahl einer geeigneten Biopsiestelle ist daher meistens eine MRT der Muskulatur sinnvoll.

THERAPIE:

Bei Kindern soll wohl häufig eine längerfristige Steroidgabe ausreichen, nach Remission können die Medikamente ausgeschlichen werden.

Bei Erwachsenen müssen meist weitere Immunsuppressiva wie Azathioprin (Imurek) gegeben werden, bis die Erkrankung zum Stillstand kommt. Nach Erreichen einer Remission wird bei Erwachsenen für ein Jahr weiter behandelt, dann werden die Medikamente ausgeschlichen.

PROGNOSE:

Die Prognose ist nicht sehr gut, circa 25% der Patienten versterben innerhalb von zehn Jahren. Circa 50% der Patienten können geheilt werden, bzw. es kommt bei ihnen zu einer Spontanremission. Weitere 25% leiden an einem progredienten Krankheitsverlauf mit zunehmenden Behinderungen.

Einschlusskörper-Myositis

ALLGEMEINES:

Die Einschlusskörper-Myositis wird in der Literatur häufig anhand ihres englischen Namens *inclusion body myositis* mit ***IBM*** abgekürzt. Bei der Einschlusskörper-Myositis existieren neben einer hereditären Form auch noch seltene sporadische Formen. Die hereditäre Einschlusskörper-Myositis gibt es wiederum als autosomal-rezessive und autosomal-dominante Erkrankungsform.

KLINIK:

Die Einschlusskörper-Myositis tritt in der Regel nach dem 50. Lebensjahr auf und betrifft vor allem Männer. Die Erkrankung manifestiert sich vor allem an der distalen Extremitätenmuskulatur.

DIAGNOSTIK:

Die Diagnose erfolgt mittels EMG und Muskelbiopsie. Im EMG sind neben myopathischen Mustern häufig auch neurogene Schädigungszeichen zu sehen. In der Muskelbiopsie lassen sich die namensgebenden Einschlusskörperchen mikroskopisch nachweisen.

THERAPIE UND PROGNOSE:

Eine adäquate Therapie existiert nicht, die Erkrankung spricht nicht auf Glukokortikoide an und verläuft in der Regel unaufhaltsam progredient. Es werden Therapieversuche mit IVIG durchgeführt.

Overlap-Syndrome

Eine ganze Reihe anderer Erkrankung aus dem rheumatoiden Formenkreis kann eine begleitende Myositis auslösen. Beschrieben ist dies für die chronische Polyarthritis, den Morbus Still, den systemischen Lupus erythematodes, die progressive systemische Sklerose, verschiedene Formen der Arteriitis, das Sjögren-Syndrom und für die Kollagenose vom Mischtyp. Häufig handelt es sich um fokale, nur wenig ausgeprägte und im weiteren Verlauf spontan reversible Myositiden.

Erregerbedingte Myositiden

Viral bedingte Myositiden

Insbesondere nach Virusinfekten (beschrieben ist dies für Influenza-, Coxsackie-, ECHO-, HIV, HTLV-1, EBV, CMV, HSV, Adeno-, Arbo-, Parainfluenza- und RS-Viren) kann es zu einer meist passageren Myositis kommen. Auch das HI-Virus kann eine Myositis auslösen.

Auch hier finden sich eine CK-Erhöhung, myopathische EMG-Veränderungen und falls man einen betroffenen Muskel biopsieren würde auch entzündliche Infiltrationen im Muskel. In der Regel therapiert man symptomatisch, achtet auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr um reale Komplikationen eines vermehrten Muskelunterganges zu vermeiden.

Parasitär bedingte Myositiden

Parasitär bedingte Myositiden spielen in erster Linie in Entwicklungsländern eine relevante Rolle. Bei fast allen parasitär bedingten Myositiden findet sich im Blutbild (die zu erwartende Eosinophilie).

Der in unseren Breiten noch a.e. vorkommende Parasit wird wohl *Toxoplasma gondii* sein. Hier imponieren proximal betonte Paresen, das Bild ähnelt der Dermatomyositis. Neben der Eosinophilie im Blutbild können auch spezifische Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Auch *Bandwürmer* können Myositiden verursachen.

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien

DGN-Leitlinie: Myositissyndrome

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Stangel M, Gold R. Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie. Nervenarzt 2010;82(4): 415–30.

Myasthene Erkrankungen

Myasthenia gravis

ALLGEMEINES UND EPIDEMIOLOGIE:

Die Myasthenia gravis ist die häufigste der myasthenen Erkrankungen, also Erkrankungen, bei denen die neuromuskuläre Erregungsübertragung gestört ist.

Die Myasthenia gravis tritt mit einer Inzidenz von circa 1/100.000 Einwohner auf. Sie kann sich in jedem Lebensalter manifestieren, Frauen haben meistens im dritten Lebensjahrzehnt, Männer im sechsten bis siebten erste Beschwerden. Frauen sind im Vergleich zu Männern häufiger betroffen, die Erkrankung wird nach heutigem Wissenstand nicht vererbt, familiäre Häufungen werden dennoch beobachtet.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Dass die Myasthenie durch einen Verlust von Acetylcholin-Rezeptoren durch das Auftreten von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern gegen den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor (den mit dem direkten Ionenkanal, nicht den muskarinergen mit dem G-Protein) hervorgerufen wird, gilt heute als gesichert. Diese Antikörper rufen offenbar eine Veränderung der Fältelung der postsynaptischen Membran und eine Verminderung von Dichte und Zahl der Acetylcholin-Rezeptoren hervor. Sobald diese Dichte ein bestimmtes Maß unterschreitet, treten erste Beschwerden auf. Die Antikörper führen durch Blockierung des Acetylcholin-Rezeptors nämlich zu einem verkleinerten postsynaptischen Potential, so dass eine Muskelerregung ausbleibt und klinisch Paresen imponieren. Somit ist die Bestimmung von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern ein wichtiger Bestandteil der Myasthenie-Diagnostik, insbesondere, da diese Antikörper bei bis zu 90% aller Patienten mit einer generalisierten Myasthenie (und circa 50% mit einer okulären Myasthenie) auftreten.

Die Myasthenie tritt gehäuft mit anderen Autoimmunerkrankungen, besonders mit Schilddrüsenstörungen und einem Thymom, (in circa 10% der Fälle, in 65% Thymushyperplasie) auf. Bei circa 10% der Patienten mit einer generalisierten Myasthenie verläuft die Myasthenie ohne Nachweisbarkeit von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern, man nennt sie in Analogie zu der rheumatoiden Arthritis dann *seronegativ*. Der Begriff seronegativ ist allerdings eigentlich falsch, denn auch bei diesen Patienten finden sich häufig spezifische Antikörper: Antikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK).

LEITSYMPTOME UND KLINIK:

Die Myasthenia gravis ist durch folgende Symptome charakterisiert:

- Es gibt eine zunehmende Ermüdbarkeit der Muskulatur im Tagesverlauf bei anhaltender Betätigung,

Tabelle 16.1 MGFA (Myasthenia gravis Foundation of America)-Klassifikation der Myasthenia gravis

Grad	Bedeutung
I	Rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	Leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
IV	Schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung

- nach wenigen Minuten Ruhe tritt eine Erholung ein,
- der Beginn der Erkrankung ist typischerweise in kleinen Muskelgruppen (zum Beispiel Augenmuskeln) lokalisiert,
- eine wechselnde Intensität der Beschwerden lässt sich beobachten.

Subjektiv steht meistens die vorschnelle Ermüdung der Muskulatur im Mittelpunkt der Beschwerden. Bevorzugt sind – wie beschrieben – die kleinen Muskelgruppen mit überwiegend tonischer Kontraktion, zum Beispiel die Lidheber und die Augenmuskeln, betroffen. So kommt es zu einer Ptose und zu Doppelbildern. Die Sprache wirkt oft hypophon, eine Generalisierung ist häufig. Rein okuläre Formen kommen aber - wie erwähnt - auch vor.

EINTEILUNG:

Die Myasthenie wird entweder in die

- rein okuläre Form,
- die generalisierte Form
- und die paraneoplastische Form

unterteilt, oder entsprechend der Tabelle nach ihrem Schweregrad.

DIAGNOSTIK:

Wegweisend sind die Anamnese, die klinische Untersuchung, mit gründlicher Kraftprüfung und Simpson-Test (Blick nach oben bis Doppelbilder und Ptose auftreten). Normalerweise werden mehrere Tests (Simpson-Test, Arm- und Beinvorhalteversuch, sowie Kraftprüfung der Kopfbeuger) durchgeführt und die Zeit bis zum Eintreten einer subjektiven und objektivierbaren Ermüdbarkeit mit Absinken gemessen. Diese Werte werden dann in einem Myasthenie-Score zusammengefast. Hierfür wird meistens der Score nach Besinger verwendet.

Laborchemisch werden Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper, gegebenenfalls Anti-MuSK-AK und Anti-Titin-AK (diese sind besonders häufig mit einem Thymom assoziiert) bestimmt.

Eine elektrophysiologische Untersuchung mit einem Simulations-EMG gehört zwingend zur Myasthenie-Diagnostik. Dabei wird meistens repetitiv mit 3 Herz und supramaximal ein proximaler Nerv stimuliert und die Abnahme der Kraftentwicklung (das sogenannte Dekrement) per Oberflächen-EMG gemessen. Ein Flächendekrement von > 10 % bzw. ein Amplitudendekrement von > 15 % gelten als pathologisch. Etabliert sind Ableitungen des M. trapezius oder des M. deltoideus. Typischerweise überprüft man dann, ob nach 60-sekündiger tonischer Willkürkontraktion die Kraft noch weiter abnimmt. Die Stimulation des N. facialis wäre zwar theoretisch insbesondere bei okulären Formen sehr hilfreich, praktisch ist eine repetitive Stimulation im Gesicht für

Abbildung 16.2 Thymom im CT-Thorax

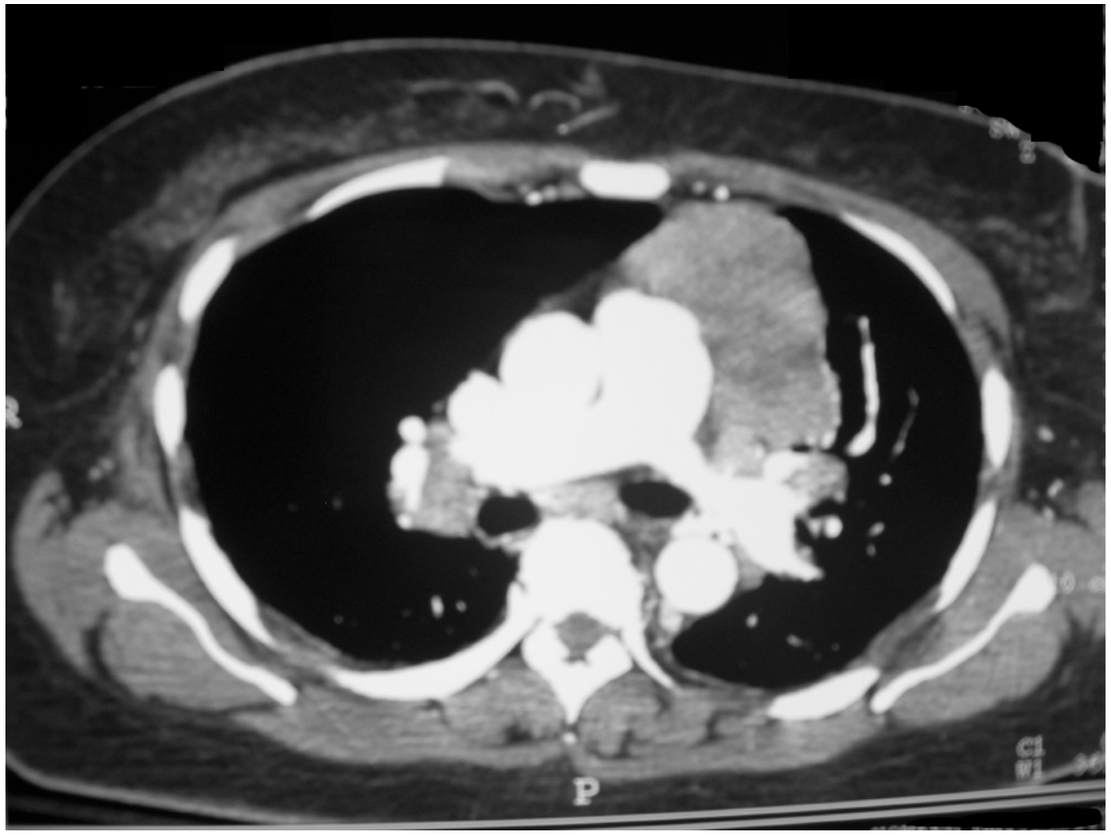


Abbildung 16.3 Ptosis rechts bei Myasthenie

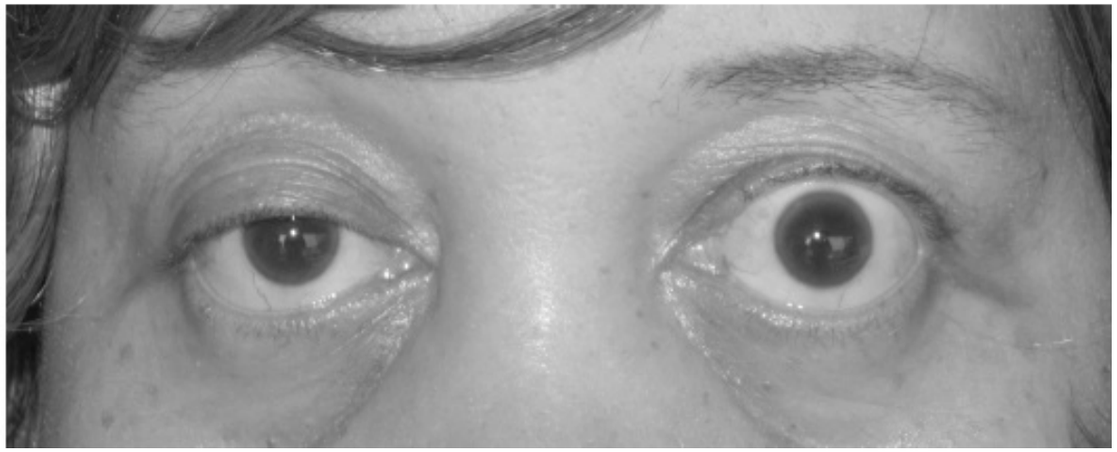
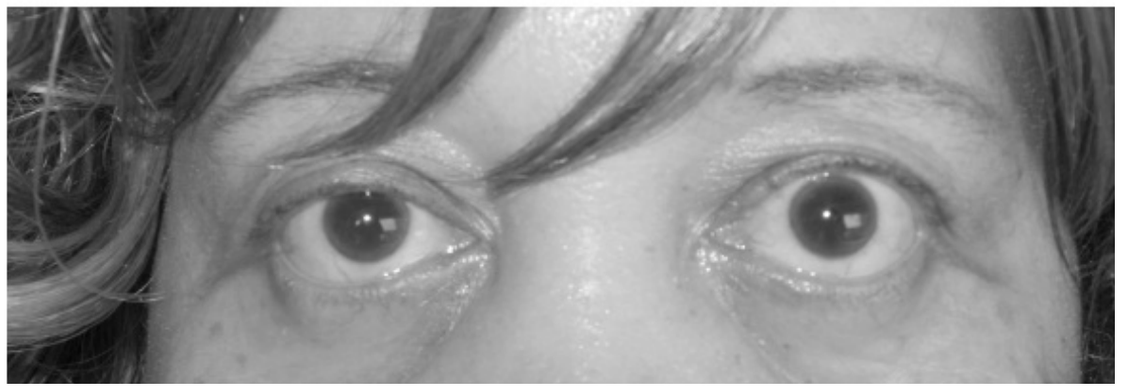


Abbildung 16.4 Die selbe Patientin nach Tensilon-Gabe



die Patienten schmerzbedingt jedoch kaum erträglich. Hier kann der ***Ice-on-eyes-Test*** helfen, bei dem es insbesondere bei okulären Myasthenieformen nach Auflegen eines Cool-Packs auf das Auge zu einer Besserung oder auch kompletten Rückbildung der Ptose kommt. Der Ice-on-eyes-Test soll eine Sensitivität von 90 bis 95% haben.

Auf Grund der häufigen Veränderungen am Thymus erfolgt zudem immer ein CT-Thorax.

Tensilon-Test:

Der Klassiker der Myasthenie-Diagnostik ist sicherlich der Tensilon-Test, der heute eigentlich gar nicht mehr so heißt, da es Tensilon als Präparat nicht mehr gibt. Grundidee dieses Testes ist es, dass es durch einen stark und kurz wirksamen Cholinesterasehemmer wie Edrophonium (Tensilon) oder Neostigmin zu einer schnellen, aber passageren Besserung der Myasthenie-Symptome kommen sollte, da durch ein Überangebot an Acetylcholin die Antikörper von der motorischen Endplatte verdrängt werden können und die Muskelkraft dadurch wieder besser wird (die Dauertherapie mit Pyridostigmin (siehe unten) macht sich dieses Prinzip ebenfalls zu nutze). Der Ablauf ist folgender:

- Als Vorbereitung braucht man einen Vorher-Muskel-Status (am Besten mit o.g. Myasthenie-Score), 10 mg Edrophonium, 1 Ampulle Atropin (vorher aufziehen erspart Reanimationsalarm!), eine gute Braunüle und einen Monitorplatz. Monitor- und Atropin braucht

man deshalb, da es unter Umständen zu schweren bradykarden Herzrhythmusstörungen durch das Überangebot an Acetylcholin kommen kann.

- Man appliziert zunächst 2 mg Edrophonium als Testdosis, bleiben nach 30 bis 60 Sekunden schwere Bradykardien aus, appliziert man die restlichen 8 mg.

- Direkt nach Gabe, spätestens nach 30 Sekunden, sollte es zu einer deutlichen Besserung der motorischen Funktionen und damit auch zu einer Besserung des Myasthenie-Scores kommen. Dieser Effekt hält maximal drei Minuten an, dann kehren die Beeinträchtigungen zurück.

Da Edrophonium auch über die internationale Apotheke zunehmend schlechter erhältlich ist, hat sich als Alternative der ***Pyridostigmin-Test*** etabliert. Hier werden einfach 30 bis 60 mg Pyridostigmin oral gegeben, die Besserung tritt natürlich langsamer (eher 45 bis 60 Minuten nach Einnahme) und oft weniger eindrücklich, hat aber schlussendlich die selbe Aussagekraft.

Die wichtigste Differentialdiagnose ist das Lambert-Eaton-Syndrom.

THERAPIE:

Unter adäquater symptomatischer Therapie beträgt die Letalität der Myasthenie nahezu 0%. Die Therapie der Myasthenie fußt auf zwei, bzw. drei Säulen:

1. Der Substitution von Acetylcholinesterasehemmern.

2. Der Immunsuppression (die Myasthenie ist ja schließlich eine Autoimmunerkrankung) mit Steroiden und im Verlauf meistens mit Azathioprin (Imurek) oder Mycophenolatmofetil (CellCept). In Krisensituationen steht auch die Durchführung einer Plasmapherese zur Elimination der Antikörper zur Verfügung.

3. Zusätzlich erfolgt bei Nachweis eines Thymoms die Thymektomie. Allerdings scheinen Patienten mit MuSK-Antikörpern nicht, oder nur schlecht von einer Thymektomie zu profitieren.

Acetylcholinesterasehemmer:

Hauptbaustein der symptomatischen Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern ist die Gabe länger wirksamer Präparate, wie Pyridostigmin (Mestinon, Kalymin). Die Dosierung muss sorgfältig individuell angepasst werden, da sonst cholinerge Nebenwirkungen (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, vermehrtes Schwitzen, Dyspnoe, Muskelzuckungen, epileptische Anfälle und psychiatrische Symptome) auftreten können. Eine typische Einzeldosis sind 30 bis 60 mg Pyridostigmin, die übliche Tageshöchstdosis beträgt 360 mg. Hauptkomplikation bei der Behandlung mit Pyridostigmin sind übrigens Umrechnungsfehler bei zwischenzeitlich notwendiger i.v.-Behandlung (zum Beispiel im Rahmen einer myasthenen Krise). Die gängigen Äquivalenzdosen kann man in dieser Tabelle nachsehen.

Immunsuppression:

Prednisolon wird in einer Dosierung zwischen 0,5 und 1,5 mg/kgKG eingesetzt, wobei die Eindosierung vorsichtig erfolgen muss, da es zu Beginn einer Steroidgabe zu einer Verschlechterung der motorischen Funktionen kommen kann. Daher sollte eine Steroidaufdosierung unter engmaschiger klinischer Kontrolle, in der Regel im Rahmen einer stationären Behandlung erfolgen. In Einzelfällen bei einer Myasthenie-Exazerbation kann auch ein Steroidstoß über 3 bis 5 Tage mit 1000 mg Prednisolon erfolgen.

Tabelle 16.2 Äquivalenzdosen der Cholinesterasehemmer

Substanz	Äquivalenzdosis (mg)			Wirkungdauer	
	p.o.	i.v.	i.m.	Beg (min)	Max (h)
Pyridostigmin (Mestinon, Kalymin)	60-90	2-3	2	15-45	3-6 h
Pyridostigmin ret. (Mestinon ret.)	90-180	-	-	60	6-10 h
Neostigmin (Prostigmin)	-	0,5	1	10-30	2-3 h
Ambenonium-Chlorid (Mytelase)	7,5-10	-	-	60	6-8 h
Edrophonium-Chlorid	-	10	-	1	1-3

Faustregel zur Umstellung i.v./p.o.: 1 mg i. v. entspricht 30 mg p.o. Die orale Tageshöchstdosis sollte nicht mehr als 360 mg betragen die parenterale Maximaldosis kurzzeitig 20 mg/24 h.

Azathioprin ist die mittlerweile gängigste dauerhafte Immunsuppression bei der Myasthenie. Durch die Gabe kann in der Regel ein großer steroidsparender Effekt erreicht werden. Es können aber auch andere Immunsuppressiva (gute Studienlage für Ciclosporin A und Mycophenolatmofetil) eingesetzt werden.

KOMPLIKATIONEN:

Hauptkomplikation ist die myasthenische Krise, die im Kapitel Intensivmedizin vorgestellt wird.

Eine ganze Reihe an Medikamenten kann eine Myasthenia gravis verschlechtern, eine Aufstellung findet sich zum Beispiel hier.

Lambert-Eaton-Syndrom

ALLGEMEINES UND EPIDEMIOLOGIE:

Das Lambert-Eaton-Syndrom ähnelt zunächst einmal der Myasthenia gravis. Es handelt sich ebenfalls um ein Krankheitsbild mit einer gesteigerten Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur. Es gibt jedoch einige klinische Unterschiede, zudem ist die Ätiologie eine ganz andere.

Das Lambert-Eaton-Syndrom ist relativ selten. Due Inzidenz wird in den USA ungefähr auf 3/1.000.000 geschätzt, für Europa existieren keine guten Schätzwerte. Lange galt auch das Lambert-Eaton-Syndrom als rein paraneoplastische Erkrankung, welche überwiegenden mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen und deutlich seltener mit anderen Malignomen (a.e. noch mit Lymphomen) assoziiert erschien. Mittlerweile weiß man, dass ungefähr die Hälfte der Erkrankungsfälle paraneoplastisch bedingt scheinen, bei der anderen Hälfte tritt das Lambert-Eaton-Syndrom offenbar doch als rein autoimmun-vermitteltes Krankheitsbild auf. Insbesondere bei den paraneoplastischen Erkrankungsfällen (meistens Männer > 40 Jahre mit langjährigem Nikotinkonsum) gilt das Lambert-Eaton-Syndrom als stark unterdiagnostiziert. Dies liegt daran, dass die Symptome (belastungsabhängige Muskelschwäche) oft als AZ-Verschlechterung durch die Tumorerkrankung aufgefasst werden und so Lambert-Eaton-Erkrankungen übersehen werden.

PATHOPHYSIOLOGIE:

Beim Lambert-Eaton-Syndrom kommt es zu einer Antikörperproduktion, welche sich gegen ***spannungsabhängige Kalzium-Kanäle (VGCC)*** richtet. Diese befinden sich - und dieser Unterschied ist wichtig - im präsynaptischen Anteil der motorischen Endplatte und sind für die Ausschüttung von Acetylcholin verantwortlich. Nur noch mal zur Erinnerung: Bei der Myasthenie werden Antikörper gegen den postsynaptischen Acetylcholinrezeptor produziert. Während also bei der Myasthenie eigentlich genug Acetylcholin da wäre, es aber nicht wirken kann, haben Patienten mit einem Lambert-Eaton-Syndrom viel zu wenig (nämlich nur ca. 20% der

normalen Menge) Acetylcholin zur Verfügung. Warum Antikörper gegen VGCC produziert werden, bleibt - wie bei allen anderen Antikörper-vermittelten Erkrankungen - schlussendlich unklar.

KLINIK:

Auch die Klinik des Lambert-Eaton-Syndroms unterscheidet sich etwas von der der Myasthenie.

Typisch ist nämlich eine Muskelschwäche schon zu Beginn einer körperlichen Tätigkeit (Acetylcholinmangel), dann eine zwischenzeitliche Besserung (vermehrte Acetylcholinausschüttung) und dann eine rasche Erschöpfung.

Neben den muskulären Symptomen kommt es auch zu sonstigen Acetylcholinmangel-Erscheinungen, da die VGCC sich nicht nur an motorischen Endplatten, sondern an fast allen Neuronen befinden die mit Acetylcholin arbeiten. So sind Blasen- und Potenzstörungen, Schweißsekretionsstörungen, sowie ein trockener Mund (mangelnde Speichelproduktion) beschrieben.

DIAGNOSTIK:

Klinisch fallen periphere Paresen mit abgeschwächten Muskeleigenreflexen, aber ohne Atrophien auf. Meistens kommt es nach circa 20 bis 30-sekündiger starker Willkürinnervation zu einer besseren Kraftentwicklung und zum Teil auch zu einer Reflexsteigerung. Genau dieses Phänomen lässt sich auch im EMG beobachten, man nennt es in Analogie zum Dekrement bei Myasthenie Inkrement. Ein Inkrement der Amplitude um mehr als 25% erscheint verdächtig auf ein Lambert-Eaton-Syndrom, ein Inkrement von 100% soll beweisend sein. Allerdings ist für den Nachweis eines Inkrements eine höherfrequente repetitive Stimulation, nämlich eine 20 Herz-Stimulation notwendig.

Der Tensilon-Test ist eher negativ, typischerweise lassen sich aber die zur Erkrankung führenden VGCC-Antikörper serologisch nachweisen. Ganz wichtig ist zudem ein Tumorstaging.

THERAPIE:

Lässt sich ein Tumor identifizieren und operativ auch entfernen, bessert sich meistens auch die Klinik. Randomisierte Studien zur Immunsuppression existieren nicht, auf Grund der antikörper-vermittelten Krankheitsgenese erfolgt jedoch meistens eine Immunsuppression zum Beispiel mit Steroiden, Azathioprin oder eine IVIG-Gabe oder sogar eine Plasmapherese.

Symptomatisch kann eine Therapie mit 3,4-Diaminopyridin (eng verwand mit Fampridin) erfolgen, einem selektiven Kaliumkanalblocker, welche die Kalziumkonzentration in den VGCC erhöht und so zu einer vermehrten Acetylcholinfreisetzung führt. 3,4-Diaminopyridin lässt sich über eine Krankenhausapotheke für Jahrestherapiekosten von circa 3.000 EUR herstellen. Die Substanz lässt sich aber auch als Fertigarzneimittel beziehen (heißt dann Amifampridin) und ist deutlich teurer (100 Tbl. à 10 mg 2.870 EUR). Eine typische notwendige Tagesdosis sind (3 x 10 bis 20) mg, die Jahrestherapiekosten liegen so schnell bei 30.000 bis 60.000 EUR.

Botulismus

Der Botulismus wird im Kapitel Intensivmedizin beschrieben

Weiterführendes

Leitlinien:

DGN-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms

Literatur:

Brandt, T., Diener, H.C., Gerloff, C. (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer Verlag, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012.

Henze T, Janzen R, Schumm F, et al. Immuntherapie bei Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom. Akt Neurol 2011;37(10):505–17.

Henze T, Janzen R, Schumm F, et al. Immuntherapie bei Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom. Akt Neurol 2011;37(10):518–23.

Schneider M, Eichfeld U, Beller A, Baum P, Claßen J, Then Bergh F. Myasthenia gravis und Thymolipom. Nervenarzt 2012;83(8):1035–8.

Schoser B. Therapie der MuSK-MG und neue Antikörper bei Myasthenia gravis. Akt Neurol 2015;42(02):80–5.

Schumm F, Henze T. Symptomatische Therapie bei Myasthenia gravis und anderen neuromuskulären Übertragungsstörungen. Akt Neurol 2011;38(04):178–89.

Stich O, Rauer S. Paraneoplastische neurologische Syndrome. Nervenarzt 2013;84(4):455–60.

Anhang

VERSION 1.1:

- Erweiterung und Überarbeitung des Kopfschmerzkapitels, insbesondere der Migräne- und der Cluster-Kopfschmerztherapie.
- Viele kleine Verbesserungen, insbesondere Korrektur der vielen Leerzeichen-Fehler, der Fehler bei Verlinkungen und Querverweise. Layout der Abschnitte Vorbemerkungen und Anhang vereinheitlicht.

VERSION 1.2:

- Neuer Abschnitt Zerebrale Mikroangiopathien
- Überarbeitung des Narkolepise-Abschnittes
- Überarbeitung des Abschnittes Hypoxischer Hirnschaden
- Erweiterung des Abschnittes Status epilepticus

VERSION 1.3:

- Überarbeitung und Erweiterung des Abschnittes Intrazerebrale Blutungen (ICB)
- Überarbeitung und Erweiterung des SAB-Abschnittes
- Überarbeitung des Abschnittes vestibuläre Migräne
- Verbesserung des Abschnittes medikamentös induzierte Kopfschmerzen

VERSION 2.0:

- „komplett überarbeitete und erweiterte Auflage“. Über- und Bearbeitung nahezu aller Kapitel und Abschnitte, umfangreiche Literaturrecherche, Einarbeitung der derzeit aktuellen Leitlinien der DGN (2012).
- Komplette Überarbeitung des Kapitels Neurovaskuläre Erkrankungen
- Neustrukturierung, Optimierung und Ergänzung des Abschnittes Ischämischer Schlaganfall
- Optimierung des Abschnittes Zerebrale Mikroangiopathien
- Komplette Überarbeitung des Kapitels Entzündliche ZNS-Erkrankungen
- Neustrukturierung, Optimierung und Ergänzung des Abschnittes Multiple Sklerose und ADEM
- Überarbeitung, Neustrukturierung und Erweiterung des Abschnittes antikörpervermittelte autoimmune ZNS-Erkrankungen
- Erweiterung und Überarbeitung des Abschnittes Astrozytome & Gliome
- Ergänzung und Überarbeitung des Abschnittes Alzheimer-Demenz und frontotemporale Demenzen.
- Komplette Überarbeitung, Erweiterung und Optimierung des Abschnittes Parkinson
- Neuer Abschnitt Transiente globale Amnesie (TGA)

VERSION 2.1:

- Diverse kleine Verbesserungen, Fehlerkorrekturen, Anpassung von Schreibweise Ziffern / Zahlen an gültige Konventionen (Link) und des Layoutes an iOS 7.
- Mehrere kleine Verbesserungen bei Myasthenia gravis, lumbaler Spinalkanalstenose, MS-Therapie, Schlaganfalltherapie, insbesondere den mechanischen Rekanalisationsverfahren und Rückenschmerz.

VERSION 2.2:

- gibt es nicht (iBooks Store-Fehler)

VERSION 2.3:

- Überarbeitung von Klinisch-isoliertem Syndrom und erneut von MS-Therapie (da tut sich gerade halt sehr viel).
- Überarbeitung (ebenfalls erneut) des Abschnittes orale Antikoagulation (Apixaban hinzugefügt).

VERSION 3.0:

- das Neuro eBook goes Facharzt. Beginn der Be- und Überarbeitung, um das Buch auf Facharzt-Niveau zu pimpen.
- Kapitel MS-Therapie auf den aktuellen Stand (11/2014) gebracht.
- Überarbeitung des Abschnittes Normaldruckhydrozephalus.
- Kleinere Verbesserungen in den Abschnitten Pseudotumor cerebri und Liquorunterdrucksyndrom.

VERSION 3.1:

- Neuer Abschnitt kryptogener Schlaganfall.
- Überarbeitung (schon wieder) des Abschnittes orale Antikoagulation (Apixaban aktualisiert, Edoxaban hinzugefügt).
- Abschnitt ICB aktualisiert.
- Abschnitt SAB aktualisiert.
- Abschnitt Sinusvenenthrombose erweitert.

VERSION 3.2:

- Parkinson-Kapitel grundlegend überarbeitet, erweitert und ergänzt. Tabellen mit Medikationsbeipielen zur Erst- und Eskalationstherapie hinzugefügt.

VERSION 4.0:

- Alles, aber wirklich auch alles, komplett überarbeitet.
- Dem ganzen Buch ein etwas übersichtlicheres Layout verpasst.
- Direktverlinkung der DGN-Leitlinien.
- Literaturangaben immer am Ende des jeweiligen Kapitels eingefügt.

Alle Abbildungen entstammen aus eigenem Besitz, der wikimedia commons, der deutschen oder englischsprachigen Wikipedia und unterliegen keinen Urheberrechtsbeschränkungen oder einer creative commons licence. Sie können daher in diesem kostenlosen eBook verwendet und weiterverbreitet werden. Die einzelnen Quellen sind:

Titelbild, Abbildung, Abbildung, Abbildung: by Henry Gray 1918, Link

Abbildung: by Rhcastilhos 2007, Link

Abbildung, Abbildung: by Dr. Frank Gaillard 2008, Link und Link

Abbildung: by C. Schöps 2013

Abbildung: by Nevit Dilmen 2010, Link

Abbildung: by Christian Arning 2007, Link

Abbildung: by UKE, Hamburg, Link

Abbildung: by Germain Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, Link

Abbildung: by Lucien Monfils 2008, Link

Abbildung: by John S. To, M.D. 2007, Link

Abbildung: by UKE, Hamburg, Link

Abbildung: by C. Schöps 2012

Abbildung: by C. Schöps, 2012

Abbildung: Links by Yacafaucon 2008, Link. Rechts: by C. Schöps, 2012

Abbildung: by S. Bohlega, 2008, Link.

Abbildung links: by Heather 2008, Link, rechts: by P Thomas et al 2008, Link

Abbildung: by Rashmi Chawla 2009, Link

Abbildung: by diverse,Link

Abbildung und Abbildung: by diverse, Link

Abbildung: by CDC 1972, Link

Abbildung: by CDC 2007, Link

Abbildung: by Dr. Laughlin Dawes 2008, Link

Abbildung: by Fisle 2007, Link

Abbildung: by StromBer 2008, Link

Abbildung: by radswiki 2008, Link

Abbildung: by C. Schöps, 2012 & 2013

Abbildung: by Christaras A 2006, Link

Abbildung: by E. Duron et al 2008, Link

Abbildung: by Hellerhoff 2010, Link

Abbildung: by Glitzy queen00 2007, Link

Abbildung: by Lars.linus 2009, Link

Abbildung: by Nevit Dilmen 2012, Link

Abbildung und Abbildung: by diverse, Link

Abbildung: by Hellerhoff, 2011, Link

Abbildung: by 7mike5000, 2013, Link

Abbildung: by C. Schöps, 2013

Abbildung: by BMC Infectious Diseases 2008, Link

Abbildung: by Frank Gaillard 2008, Link

Abbildung: by Marvin 101 2009, Link

Abbildung: by Dr Laughlin Dawes 2008, Link

Abbildung und Abbildung: by Frank Gaillard 2009, Link

Abbildung: by Herbert L Fred MD 2007, Link

Abbildung: by Basket of Puppies 2007, Link

Abbildung: by James Heilman 2010, Link

Abbildung: by Juan A Mendez 2009, Link

Abbildung: by Der Lange, Link

Abbildung: by Ralpelg 2011, Link

Abbildung: by Rupert Millard 2009, Link

Abbildung: by Hellerhoff 2011, Link

Abbildung: by C. Schöps 2012

Abbildung: by Mikael Häggström 2010, Link

Abbildung: by Fpjacquot 2006, Link

Abbildung: by Henry Gray 1918, Link

Abbildung und Abbildung: by diverse, Link

Abbildung: by Mikael Häggström 2010, Link

Abbildung: by Ralf Stephan 2005, Link

Abbildung: by Edave 2009, Link

Abbildung: by Scuba-limp 2005, Link

Alle Abbildungen in Kapitel 15: by Henry Gray 1918, Link, außer:

Abbildung: by Dwaipayanc 2005, Link

Abbildung: by Dr. Harry Gouvas 2010, Link

Abbildung: by Dr. Edwin P. Ewing, Jr. 1972, Link

Abbildung: by Mohankumar Kurukumbi et al 2008, Link

Abbildung und Abbildung: by Mohankumar Kurukumbi et al 2008, Link



© 2009 - 2015 by Christian Schöps - some rights reserved

Dieses eBook unterliegt der creative commons licence by-nc-sa, das heißt es ist ausschließlich kostenlos erhältlich.
Ein kostenpflichtiger Weiterverkauf ist ausdrücklich untersagt.