



neuro aktuell



LA-MED
2014



Informationsdienst für Neurologen und Psychiater

Inhalt

Editorial

Immer mehr ausländische Ärzte haben teils erhebliche Kommunikationsprobleme 3

Kommentare

Gesundheitspolitik als Technokratie: Zwei Jahre Minister Gröhe 8

Herostratos und das Kamikaze-Syndrom des Germanwings-Co-Piloten 10

Psychiater orientieren sich wegen unzureichender Vergütung der Regelversorgung neu 10

Gesundheitspolitik

Versorgungsstärkungsgesetz – worauf müssen wir uns einstellen? 10

Neue Arzneimittel

Eingriff in zwei Neurotransmitter-Systeme: Sifinamid hilft bei Morbus Parkinson 14

ADHS

Methylphenidat bei Erwachsenen – welches Präparat für welchen Patienten? 17

Restless-Legs-Syndrom

Aktuelles zu Diagnostik, Verlauf und Therapie 18

Neurologie

Verwirrung in der Notaufnahme – Hyperviskositätssyndrom in der Neurologie 22

Schmerz

Studienlage zur Schmerzmittelabhängigkeit bei chronischen Schmerzpatienten 26

Pharmakotherapie

Der Arzneimittelbrief zum Thema Angststörungen 29

§§-Ecke

Neuere Urteile der Sozialgerichte 36

Für Sie gelesen

38

News

43

Neuro-Marginal

Missgeschick, Pech und Scheitern – eine Psychopathologie der alltäglichen Katastrophen aus philosophischer Sicht 54

Forum

57

Zuletzt

Neulich in London: Cocktails einfach einatmen 59

Impressum

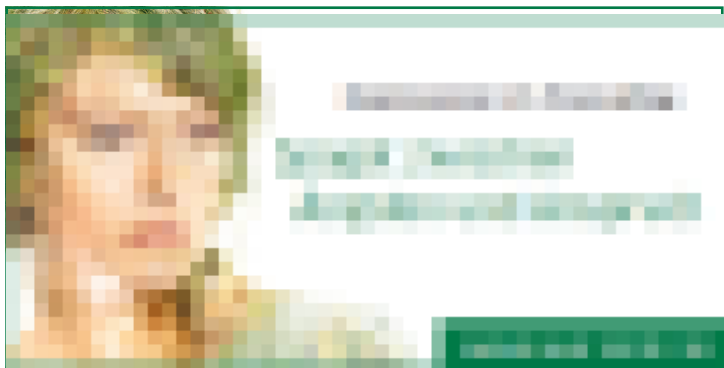
59

Neue Wege in der Bildgebung der Multiplen Sklerose

Vinzenz Fleischer, Sergiu Groppa und Frauke Zipp, Mainz

Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, welche vor allem junge Erwachsene betrifft und aufgrund ihrer Chronizität zu bleibender Behinderung führen kann. In den letzten Jahren sind zahlreiche therapeutische Alternativen zu den etablierten Medikamenten auf den deutschen Arzneimittelmarkt gekommen (Cohen et al. 2012, Coles et al. 2012, Gold et al. 2012, Kappos et al. 2010, O'Connor et al. 2011). Sie sollen sowohl die Häufigkeit der Schubereignisse als auch die Behinderungsprogression verlangsamen. Neben den klinischen Parametern zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikamentes kommen immer mehr wissenschaftliche Vorstöße, die darauf abzielen, die Wirksamkeit auch hinsichtlich des Gesamtverlaufs nicht nur anhand der Klinik, sondern gleichwertig anhand magnetresonanztomografischer (MRT) Parameter zu messen (Sormani and Bruzzi 2013, Weygandt et al. 2011, Zipp et al. 2013).

Fortsetzung auf Seite 3



Immer mehr ausländische Ärzte haben teils erhebliche Kommunikationsprobleme

**Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,**

auf dem 18. Deutschen Ärztetag Mitte Mai 2015 in Frankfurt/Main war die Stärkung der kommunikativen Kompetenz, insbesondere der ausländischen Ärzte, ein wesentliches Thema.

Hierzulande steigt mit der anwachsenden Immigration auch die Anzahl ausländischer Ärzte – und diese haben teilweise erhebliche sprachliche Defizite. Nach Angaben der Bundesärztekammer steigerte sich die Zahl der in Deutschland gemeldeten ausländischen Ärzte 2014 um 10 Prozent auf ca. 40.000. Die rumänische Mediziner bildeten mit 3.900 die Spitzengruppe, gefolgt von Syrern, Ägyptern, Ungarn, Griechen (3.011), Österreichern (2.695) und Polen (1.936).

In vielen ländlichen Regionen sind diese Zuwanderer bereits unverzichtbar für die Aufrechterhaltung der ärztlichen Versorgung. Auch etliche Kliniken sind inzwischen dringend auf sie angewiesen, um die ständig wachsenden personellen Engpässe zu überbrücken. Allerdings sind die sprachlichen Kenntnisse teils so gering, dass fast die Hälfte der aus dem Ausland kommenden Ärzte die Sprachprüfung der Ärztekammern nicht bestehen. Deshalb beschlossen die Gesundheitsminister der Länder vor einem Jahr einheitliche Sprachtests für ausländische Mediziner. Dabei müssen nicht nur ausreichende Kenntnisse in der Umgangssprache, sondern auch fortgeschrittene Kenntnisse in der Fachsprache nachgewiesen werden. Es zeigt sich nun in qualifizierten Sprachprüfungen, dass es häufig an der mühelosen Verständigung mit Patienten hapert, aber auch am Erheben von Anamnesen, an der Aufklärung über die mit bestimmten Behandlungen verbundenen Risiken und schließlich insbesondere auch am Schreiben von Arztbriefen.

In einigen Bundesländern wie Hamburg, Bayern oder Berlin reicht bis heute noch ein einfaches B2-Sprachzertifikat, mit dem ein „gutes Mittelmaß“ einer anerkannten Sprachschule bescheinigt wird, um zur Behandlung von Patienten zugelassen zu werden. In den Bundesländern, die schon seit Jahren Fachsprachprüfungen verlangen, sind die Ergebnisse desolat. Rheinland-Pfalz, das als erstes Bundesland vor einigen Jahren qualifizierte Sprachtests für ausländische Mediziner einführt, fordert fachbezogene Sprachkenntnisse in einem simulierten Arzt-Patientengespräch und für einen Arztbrief mit Anamnese, Diagnose und Therapie an den weiterbehandelnden Arzt. Es fallen ca. 40 Prozent der Prüflinge durch. In Nord-

rhein-Westfalen bestanden bisher 35 bis 40 % der eingewanderten Krankenhausärzte die dort vor einem Jahr installierten Fachsprachprüfungen nicht. Von dort wird auch auf ein besonderes Problem in den Kliniken hingewiesen, das für erhebliche Irritationen unter dem Personal sorgt: „Die Muttersprachler sind für die Bürokratie zuständig, die zugewanderten Ärzte operieren“, so Rudolf Henke, Präsident der ÄK Nordrhein.

Wir vertragsärztlichen Neurologen/Nervenärzte werden, da wir in unserem Fach besonders auf sprachliche Kommunikation angewiesen sind, schon sehr häufig in der Praxis mit der angesprochenen Problematik konfrontiert, wenn wir, was immer wieder vorkommt, mit dem Kauderwelsch mancher Entlassungsbriege aus Kliniken und auch Reha-Einrichtungen kaum etwas anfangen können.

Mit freundlichem kollegialem Gruß



Ihr Benno Huhn

Fortsetzung von Titelseite

Neue Wege in der Bildgebung der Multiplen Sklerose

Neue, nicht-konventionelle Sequenzen und komplexe Mess- und Auswerteverfahren könnten auch die mit der Erkrankung assoziierte Pathologie besser abbilden. Eine rege Diskussion über den Einsatz der MRT als primärer Endpunkt großer klinischer MS-Studien ist bereits im Gange, da nicht nur die klinische, sondern auch die subklinische Krankheitsaktivität einen bedeutenden Parameter darstellt (Ebers 2014; Sormani & De Stefano 2014). Es ist die Aufgabe der Neurologen, aufgrund des klinischen Verlaufs und der kernspintomografischen Parameter im Praxisalltag eine individuelle Therapie gemeinsam mit dem Patienten zu finden und den Krankheitsverlauf umfassend zu kontrollieren. Perspektivisch soll das Monitoring von Therapien mit Hilfe der MRT dazu beitragen, das Ziel komplett ausbleibender Krankheitsaktivität (*No Evidence of Disease Activity* oder *NEDA*) zu überprüfen (Stangel et al. 2015).

Spätestens seit den letzten revidierten McDonald-Diagnosekriterien hat sich die Magnetresonanztomografie nicht nur als „räumliches“ Diagnostikum behauptet (*Dissemination in space*), indem sie den Entzündungsprozess örtlich abbildet, sondern die Visualisierung florider Läsionen mittels Kontrastmittelgabe hat zusätzlich dazu geführt, dass auch die „zeitliche“ Dissemination (*Dissemination in time*) bereits in einer MR-Messung belegt werden kann (Polman et al. 2011). Mit anderen Worten: Die Erkrankung von Patienten, die

erst ein neurologisches Schubereignis in ihrer Krankheitsgeschichte hatten, kann bereits anhand einer einzigen MRT-Aufnahme als schubförmig verlaufende Multiple Sklerose eingestuft werden. Auf ein bisheriges Zuwarten des Patienten auf ein zweites Schubereignis kann verzichtet werden und der Arzt erlangt früher Gewissheit über das Vorliegen einer Multiplen Sklerose und damit dann auch über den möglichen Einsatz von MS-Immuntherapeutika, die nicht für das sogenannte „klinisch-isolierte Syndrom“ zugelassen sind. Durch die frühe Diagnosestellung erweitert sich folglich das therapeutische Spektrum, ohne dass dadurch Spezifität und Sensitivität bezüglich der Diagnosestellung verloren geht (Swanton et al. 2006).

Entzündliche Läsionen

Charakteristische Herdbefunde, die für einen disseminierten entzündlichen Prozess des zentralen Nervensystems sprechen, sind in der konventionellen Magnetresonanztomografie als hyperintense Läsionen in der T2-Wichtung und zu Beginn auch meist an der gleichen Stelle als hypointense Läsionen in der T1-Wichtung zu sehen. Prädilektionsstellen für MS-typische Herde sind neben klassischen Läsionen im Balken, die in den sagittalen Aufnahmen als sogenannte *Dawson Fingers* imponieren, vor allem periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell und spinal zu finden (Swanton et al. 2007). Trotz des typisch ovalären Erscheinungsbildes ist die detektierte Läsion pathologisch nicht spezifisch, sondern bildet im Wesentlichen eine Kombination aus Ödem, Demyelinisierung und axonaler Schädigung ab (Zipp 2009). Die T2-Läsionslast korreliert nur mäßig mit der Behinderung der Patienten und ist in den späteren Phasen der Erkrankung noch weniger klinisch relevant (Li et al. 2006). Dieses Phänomen wird als klinisch-radiologisches Paradoxon bezeichnet. Die initiale Läsionslast bei einem ersten klinisch-neurologischen Schubereignis korreliert nur moderat mit der Behinderung, wie sie nach 20 Jahren auftritt (Fisniku et al. 2008). Sie kann daher nur eine begrenzte Einschätzung der Krankheitsprogression machen. Aussagekräftigere Korrelationen zeigen die in T1-gewichteten Aufnahmen sichtbaren hypointensen Läsionen, die über die Zeit besser mit dem Grad der Behinderung korrelieren (Sailer et al. 2001). Diese sogenannten *Black Holes* haben in Post-mortem-Analysen gezeigt, dass die Pathologie jener Hypointensitäten vor allem auf einer Reduktion der axonalen Dichte beruht (van Walderveen et al. 1998).

Des Weiteren hat sich, zusätzlich zu den in der klinischen Routine bekannten Sequenzen, die *Double Inversion Recovery* (DIR) als hilfreich für die Erkennung intrakortikaler Läsionen gezeigt (Calabrese et al. 2010). Daten aus unserer Klinik konnten die Überlegenheit und hohe Sensitivität für kortikale Läsionen der DIR-Sequenzen gegenüber FLAIR wie vorbeschrieben nicht bestätigen (Kolber et al. 2015). In den T2-Sequenzen werden diese Läsionen nur ungenügend

erkannt, obgleich sie schon im Frühstadium der Multiplen Sklerose bereits auftreten können (Kutzelnigg et al. 2005).

Atrophie und ihr Stellenwert

Atrophie, der Schwund von Hirngewebe, ist die Folge von Gewebsuntergang, der zum einem Konsequenz des physiologischen Alterns ist, zum anderen bei der Multiplen Sklerose beschleunigt sichtbar wird (Siffrin et al. 2010). Deutlich sichtbare Atrophie erkennt man in der MRT unter anderem an einer Aufweitung des Ventrikelsystems. Jede Art von Veränderungen mit der Zeit bedarf jedoch einer genaueren Analyse. Computergesteuerte automatisierte Analyseparadigmen eignen sich am besten, um die Atrophie des gesamten Gehirns und auch ihrer einzelnen Komponenten zu quantifizieren. Das Ausmaß der Hirnatrophie korreliert im Gegensatz zu der Läsionslast wesentlich besser mit der momentanen und auch mit der zukünftig zu erwartenden Behinderung (Fisher et al. 2002; Mesaros et al. 2008). Obwohl die Hirnatrophie ein entscheidender Marker für den irreversiblen Neuronenuntergang ist, kann ein solcher Substanzverlust bereits bei Patienten mit „klinisch-isoliertem Syndrom“ wie bei Patienten mit früher schubförmig verlaufender Multipler Sklerose vorkommen (Chard et al. 2002; Dalton et al. 2004). Dieser Umstand war auch ein wichtiger Faktor in den letzten Jahren, der zunehmend zu einem therapeutischen Paradigmenwechsel führte und folgerichtig hin zu einer früheren immunmodulatorischen Therapie. Aktuell dient die Hirnatrophie bei den meisten klinischen Studien zur Beurteilung neuer Immuntherapeutika für die Multiple Sklerose vornehmlich als Surrogatmarker für zukünftige Behinderung. Eine zeitnahe Etablierung der Atrophierate als primärer Endpunkt pharmakologischer Studien ist wahrscheinlich (siehe Tabelle; Sormani and Bruzzi 2013).

Kernspintomografische Parameter

- T1 hypointenses Läsionsvolumen
- Atrophierate des gesamten Gehirns
- Atrophierate der grauen Substanz
- Veränderungen der Metabolite in der MR-Spektroskopie (NAA-Abfall oder Glutamat-Anstieg)
- Veränderungen der Faserintegrität anhand von Diffusions-Tensor-Bildgebung
- Kortikale Läsionen in der DIR (*Double Inversion Recovery*)
- Veränderungen von Konnektivitätseigenschaften bei Netzwerkanalysen

Tab.: Potenzielle Endpunkte in klinisch-pharmakologischen Multiple Sklerose-Studien anhand kernspintomografischer Parameter (adaptiert und modifiziert nach Zipp et al. 2013)

Spektroskopie

Metabolite im Zellstoffwechsel des Hirngewebes können mit Hilfe der Magnetresonanztomografie bild-

lich dargestellt werden, indem Schwingungen von Protonen in spezifischen Molekülen so aufgenommen werden, dass sie aufgrund ihres charakteristischen Spektrums Metaboliten zugeordnet werden können. Die MR-Spektroskopie bietet daher neben der gleichzeitigen Visualisierung des Hirngewebes zusätzlich die Möglichkeit, die pathophysiologischen Prozesse in vivo besser zu verstehen. Außerdem ermöglicht sie die Detektion pathologischer Prozesse von einer gesund erscheinenden weißen Substanz, der so genannten *normal-appearing white matter*, deren Erforschung aufgrund der Unzulänglichkeit konventioneller MR-Bildgebung bisher nur Post-mortem-Analysen zugänglich war (De Stefano et al. 2000).

In Gehirnen von Patienten mit Multipler Sklerose konnte gezeigt werden, dass der prominente Peak des neuronenspezifischen Markers N-Acetyl-Aspartat (NAA) im Vergleich zu gesunden Kontrollen relativ verringert ist und somit für eine neuronale Schädigung bzw. einen Nervenuntergang spricht (Gonen et al. 2000). Andere Gruppen und wir haben zeigen können, dass es bei Patienten nach medikamentöser Initiierung einer immunmodulatorischen Therapie eine Stabilisierung und sogar einen Anstieg von NAA im Verhältnis zu Kreatin (NAA/Cr) gibt (Bellmann-Strobl et al. 2009; Narayanan et al. 2001). Des Weiteren wurden andere Metabolite gemessen, die als Marker für Inflammation in der Multiplen Sklerose wie z. B. Kreatin, Cholin und Myo-Inositol angesehen werden. Myo-Inositol (mI) zeigte in einer longitudinalen Studie, dass sein Mengenverhältnis zu NAA (Quotient aus mI/NAA) sowohl das Ausmaß an Hirnatrophie als auch die klinische Krankheitsprogression vorhersagen kann (Llufriu et al. 2014). Als vielversprechender Prädiktor in der Krankheitsprogression konnte vor kurzem der Neurotransmitter Glutamat nachgewiesen werden, dessen Konzentration mit dem Abfall von NAA, folglich mit Zunahme der Neurodegeneration, einen Zusammenhang zeigte (Azevedo et al. 2014). Schließlich haben einige wenige MR-Spektroskopiestudien auch den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Inflammation und oxidativem Stress proklamiert (Srinivasan et al. 2010). Alle diese Studien heben den besonderen Stellenwert dieser neuen Technik hervor, die durch die methodische Verfeinerung in den nächsten Jahren vermutlich noch einen größeren Stellenwert in Diagnostik, Prädiktion der Krankheitsprogression und im Therapiemonitoring erlangen wird (Miller 2014).

Netzwerkanalysen

Moderne Verfahren der strukturellen und funktionellen Kernspintomografie erlauben eine genauere Analyse der Konnektivität einzelner Hirnareale. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) ist zur Beschreibung der Faserintegrität durch Messungen der fraktionellen Anisotropie oder der Diffusivität das weithin bekannteste Verfahren zur Darstellung der strukturellen Integrität. Die Technik beruht auf der Diffusion von Wassermolekülen im dreidimensionalen Raum, die

durch geschädigte Faserbündel in der weißen Substanz pathologisch verändert sein kann. Eine weitere Untersuchung der Konnektivität kann durch die Darstellung der Faserverläufe mit der Hilfe von Traktografiealgorithmen erreicht werden. Hiermit können auch regionale oder globale zerebrale Netzwerke abgebildet und charakterisiert werden. Eine weitere Untersuchung der Konnektivität kann durch die Darstellung der Korrelationen der regionalen grauen Substanz durch Messung der kortikalen Dicke erfolgen. Dieses Forschungsfeld hat von der Beobachtung profitiert, dass das gesamte Gehirn in einem übergeordneten Zusammenhang als komplexes Netzwerk angesehen werden kann (Newman 2006). Dieses Netzwerk kann mit graph-theoretischen Ansätzen – in Kombination mit bildgebenden Methoden – näher analysiert werden. Anhand mathematischer Algorithmen können dann Konnektivitätseigenschaften des Netzwerkes abgebildet und in Verbindung mit der Klinik gebracht werden (siehe Abbildung).

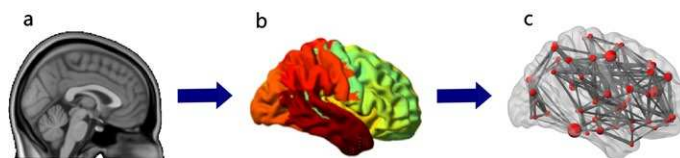


Abb.: Konnektivitätsanalysen (a) konventionelle MR-Bildgebung, (b) Segmentierung funktioneller oder struktureller Regionen und (c) Konnektivitätseigenschaften der Regionen

Bei Patienten mit Multipler Sklerose wurde gezeigt, dass mit steigender Läsionslast die neuronale Konnektivität – gemessen über kortikale Dickekorrelationen – zwischen auseinander liegenden Hirnregionen stärker eingeschränkt ist (He et al. 2009). Veränderungen in verschiedenen Netzwerkeigenschaften werden sowohl mit funktionellen und strukturellen Schäden in Verbindung gebracht als auch mit Reorganisation und Adaptationsmechanismen, je nachdem, in welchem Krankheitsstadium die Patienten sich befinden.

Zusammenfassung

Es zeigt sich, dass durch die kontinuierliche Weiterentwicklung kernspintomografischer Methoden die Bildgebung bei Multipler Sklerose nicht nur ein unverzichtbares Werkzeug in der nicht-invasiven Diagnostik geworden ist, sondern sich bei der Erforschung der Multiplen Sklerose und den verwandten neuroinflammatorischen Erkrankungen als eigenständiges, essentielles Forschungsfeld etabliert hat.

Literatur beim Verlag

Univ.-Prof. Dr. med. Frauke Zipp, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsmedizin Mainz
Univ.-Prof. Dr. med. Sergiu Groppa, Oberarzt ebenda
Dr. med. Vinzenz Fleischer, Assistenzarzt ebenda

Korrespondenzadresse

Dr. med. Vinzenz Fleischer
Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsmedizin Mainz
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1 · 55131 Mainz
Tel.: 06131/17-7156 · Fax: 06131/17-5697
E-Mail: vinzenz.fleischer@unimedizin-mainz.de