



Neurologie

Dr. med. Thomas Dorn
Leitender Arzt Neurologie
Berner Klinik Montana
Crans-Montana VS

Die Pandemie kann die Betreuung von Patienten mit neurologischen Erkrankungen gefährden

Was ist Ihnen als Neurologe bei COVID-19-Patienten besonders aufgefallen?

Persönlich hatte ich in meiner klinischen Tätigkeit bis anhin keinen Kontakt mit COVID-19-Patienten, die eine neurologische Erkrankung hatten, welche man als Folge der viralen Infektion ansehen oder damit in Verbindung hätte bringen können. Bei den Patienten mit einer neurologischen Grunderkrankung und einer nachgewiesenen Infektion mit dem Virus ist mir bezüglich des Verlaufs beider Erkrankungen nichts Besonderes aufgefallen.

In den vergangenen Monaten habe ich aber viele Patienten mit neurologischen Erkrankungen gesehen, die Angst vor einer Infektion mit dem Virus hatten – sei es, weil sie sich aufgrund ihrer neurologischen Erkrankung (z. B. bei St. n. Schlaganfall mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren) beziehungsweise ihres höheren Alters vor einem schwereren Verlauf fürchteten, oder sei es, weil sie im Rahmen einer Multiplen Sklerose (MS) eine immunmodulatorische Behandlung erhielten, die die Antwort ihres Immunsystems gegenüber dem Virus abschwächen und so zu Komplikationen führen könnte. So ging es bei mir vor allem um eine adäquate Beratung der Patienten aus neurologischer Sicht aufgrund des zum jeweiligen Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Wissens.

Welche neurologischen Erkrankungen sind Risikofaktoren im Zusammenhang mit COVID-19?

Aus pathophysiologischen Überlegungen kann man ableiten, dass Patienten mit neurologischen Erkrankungen ein höheres Risiko für schwerere Verläufe haben als gleichaltrige Patienten ohne neurologische Erkrankungen. So ist beispielsweise ein Schlaganfall in der Regel mit (kardio-)vaskulären Risikofaktoren vergesellschaftet, von denen schon sehr früh im Verlauf der Pandemie bekannt wurde, dass sie schwerere Verläufe einer COVID-19-Infektion zeitigen. Dass dann der Schlaganfall selbst beziehungsweise allfällige Folgen und Komplikationen, wie Immobilisierung und Schluckstörungen mit Aspirationen, noch zusätzliche Risiken darstellen, erscheint plausibel, ist aber nicht so einfach wissenschaftlich sauber darzustellen. Tatsächlich konnte in einer epidemio-

logischen Fall-Kontroll-Studie aus Schottland (1) gezeigt werden, dass COVID-19-Patienten mit schweren oder tödlichen Verläufen häufiger an neurologischen Erkrankungen litten als Patienten ohne Komplikationen. Es wird aber in der Publikation nicht erwähnt, um welche neurologischen Erkrankungen es sich dabei handelt, einzig wird ohne Angaben von Gründen erwähnt, dass Epilepsien in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden.

Bei Letzteren gibt es bis anhin aber auch keine Hinweise, dass sie das Auftreten schwerer Verläufe der Virusinfektion begünstigen. Allerdings bestehen bei Epilepsiepatienten häufiger als in der Gesamtbevölkerung Komorbiditäten, wie zum Beispiel Übergewicht und Bluthochdruck oder auch Grunderkrankungen, die als Risikofaktor für komplikationsträchtige Verläufe gelten (2). Das Wissen bezüglich COVID-19 und Epilepsie ist im Fluss. So sind Veränderungen der aktuellen Einschätzungen künftig möglich. Glücklicherweise bietet die Schweizerische Epilepsie-Liga auf ihrer Homepage (www.epi.ch) hierzu immer aktuelle Antworten auf die wichtigsten Fragen.

Auch beim Blick in die Literatur für andere neurologische Erkrankungen zeigt sich, dass noch keine (epidemiologischen) Daten vorliegen, die belastbare Aussagen zu Besonderheiten einer COVID-19-Infektion im Kontext einer bestimmten neurologischen Erkrankung zulassen. Es gibt jedoch kleinere Studien mit zum Teil unerwarteten Ergebnissen. Als Beispiel sei hier eine italienische Untersuchung zum Verlauf einer COVID-19-Infektion bei einer Gruppe von Patienten mit Morbus Parkinson beziehungsweise Parkinsonismus im Vergleich zu einer bezüglich Alter und Geschlecht sowie Wohnregion «gematchten» Kontrollgruppe erwähnt (3). Interessanterweise wies die Gruppe mit 696 Patienten mit Morbus Parkinson keinen höheren Anteil mit notwendiger Hospitalisation auf als die 8590 Kontrollpatienten, nämlich 0,6 beziehungsweise 0,7 Prozent. Hingegen mussten von den 184 Patienten mit Parkinsonismus, also einer Parkinsonsymptomatik im Rahmen anderer Erkrankungen (z. B. einer zerebralen Mikroangiopathie) signifikant mehr, nämlich 3,3 Prozent, im Rahmen der Virusinfektion ins Spital. Der Anteil tödlicher Verläufe war in allen drei Gruppen indessen gleich. Auch bezüglich Morbus Parkinson und verwandter Krankheitsbilder sei auf das aktuelle Wissen auf der Homepage der entsprechenden Fachorganisation, der Schweizerischen Parkinsonvereinigung (www.parkinson.ch), verwiesen.

Bei der MS besteht neben der Frage, ob die Erkrankung per se ein höheres Risiko für schwerere Verläufe darstellt, vor allem die Sorge, ob eine immunmodulatorische Therapie das Auftreten von Komplikationen einer COVID-19-Infektion begünstigen kann. Auf diese beiden Fragen sind noch keine abschliessenden Antworten möglich. Auf der Homepage der MS-Gesellschaft (www.multiplesklerose.ch) kann aber der aktuelle Wissenstand hierzu nachgelesen werden. Derzeit scheint von der MS selbst kein erhöhtes Risiko für eine COVID-19-Infektion beziehungsweise für einen besonders schweren Verlauf auszugehen. Die immunmodulatorischen

Therapien werden glücklicherweise auch nicht als besondere Risikofaktoren ausgewiesen, allerdings wird nach derzeitigem Wissensstand auf mögliche erhöhte Risiken bei Ocrelizumab (Ocrevus®), Rituximab (Mabthera®), Alemtuzumab (Lemtrada®) und Cladribin (Mavenclad®) hingewiesen.

Gibt es typische neurologische Komplikationen und Folgeerkrankungen nach einer COVID-19-Infektion?

Eine Metaanalyse zu dieser Frage wurde kürzlich publiziert, bei der einzelne Fallberichte, Fallsammlungen, Fall-Kontroll- und Kohortenstudien, aber auch Editorials und Übersichtsartikel berücksichtigt wurden (4). So leiden COVID-19-Infizierte häufig unter Benommenheit, Kopfschmerzen und Myalgien, die auch bei vielen anderen Infektionskrankheiten als unspezifische Symptome auftreten und auf eine Beteiligung von Nervensystem und Muskeln hinweisen. Die bei COVID-19-Infektionen häufig berichteten Störungen von Geruchs- und Geschmackssinn stellen hingegen ein spezifisches neurologisches Symptom dar, dessen Pathophysiologie noch nicht verstanden ist. Daneben wurden Polyneuropathiesyndrome (u. a. vom Typ Miller-Fisher), Myositiden, Enzephalitiden, Enzephalopathien und zerebrovaskuläre Erkrankungen als schwerere Erkrankungen mit der Virusinfektion in Verbindung gebracht.

Es bleibt schwierig, zwischen einem kausalen Zusammenhang oder einem zufällig gleichzeitigen Auftreten zu unterscheiden. Bei Schlaganfällen ist zu berücksichtigen, dass die betroffenen Patienten in der Regel an kardiovaskulären Begleiterkrankungen leiden, die per se bereits Risikofaktoren für schwerere Verläufe der Infektion darstellen. Aufgrund der bisher existierenden Hypothesen zur Pathophysiologie neurologischer Manifestationen der Virusinfektion – wie zum Beispiel direkte Einwirkungen des Virus auf Nervengewebe, Auslösung von infektiös-entzündlichen Prozessen oder von Autoimmunphänomenen im Nervensystem – sind neben den genannten akuten Krankheitsbildern auch neurologische Spätfolgen denkbar. Hierzu werden aber erst in den nächsten Jahren wissenschaftlich begründete Aussagen möglich sein (5).

Gibt es spezifische Langzeitfolgen für neurologische Patienten, die sich mit SARS-CoV-2 infiziert haben?

Dies ist gegenwärtig ebenfalls noch nicht absehbar. Im Moment ist die grösste Gefahr, dass die Betreuung von Patienten mit chronischen neurologischen Erkrankungen unter den Bedingungen der COVID-19-Pandemie leidet, zum Beispiel wenn notwendige fachärztliche Konsultationen unterbleiben, wenn die Beschaffung der notwendigen Medikamente erschwert ist oder wenn notwendige ambulante Therapien (wie z. B. Physiotherapie) nicht durchgeführt werden können. Dies kann zur Verschlechterung des Zustands der Betroffenen führen. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, die technischen und tarifarischen Bedingungen für nicht physische Kontakte zwischen Arzt und Patient weiter auszubauen

beziehungsweise anzupassen – so wie es im Bereich der Psychiatrie/Psychotherapie bereits der Fall ist.

Abgesehen von der Coronapandemie: Welche neuen Erkenntnisse und Erfahrungen des letzten Jahres fanden Sie für Ihr Fachgebiet besonders spannend?

Beim Blättern in den internationalen neurologischen Fachzeitschriften fand ich im Jahre 2020 keine Arbeiten, die bahnbrechende Veränderungen im Bereich der Diagnostik und Therapie häufiger neurologischer Erkrankungen erwarten lassen. Aber ich bemerkte diverse interessante Trends, was mich veranlasst, für diesen Jahresrückblick in PubMed einige Zahlen zu ermitteln, die diese Trends aufzeigen.

Ein aus meiner Sicht spannender Zweig der Neurowissenschaften beschäftigt sich mit den neurobiologischen Grundlagen pathologischen Verhaltens und Erlebens, das heisst neuropsychiatrischen Fragestellungen. Die Abfrage «neuropsychiatric OR neuropsychiatry» in «title/abstract» führte zu 3319 Einträgen im letzten Jahr beziehungsweise 12 641 in den letzten 5 Jahren. Dabei geht es sowohl um neuropsychiatrische Aspekte neurologischer Erkrankungen wie vor allem Morbus Parkinson oder auch Hirninfarkte oder Epilepsien als auch um die Pathophysiologie psychiatrischer Symptome. Diese wird unter anderem mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRI) erforscht, wobei die sogenannte «resting-state functional connectivity» bei Betroffenen im Vergleich zu Gesunden interessiert. Dabei wird zunächst die Variation der Durchblutung in verschiedenen Hirnarealen erfasst, und zwar in Ruhe, das heisst ohne eine besondere zielgerichtete Aktivität des Gehirns. Anschliessend wird berechnet, wie diese Variationen in verschiedenen, auch weiter entfernt voneinander liegenden Hirnarealen miteinander korrelieren. Dies erlaubt das Aufspüren pathologisch veränderter neuronaler Netzwerke im Gehirn, die verschiedene neurologische, neuropsychologische und auch (neuro-)psychiatrische Symptome erklären können. Bei der PubMed-Abfrage «resting state functional connectivity» in «title/abstract» ergaben sich 623 Veröffentlichungen im vergangenen Jahr und 2343 in den letzten 5 Jahren. Ob diese Erkenntnisse letztlich zu einer verbesserten Therapie neuropsychiatrischer Störungsbilder führen, bleibt abzuwarten und zu hoffen. Denn diese sind für die Betroffenen und die Familien oft eine grosse Bürde, bleiben aber aus Scham auch im Gespräch mit dem Arzt nicht selten unerwähnt.

Daneben gibt es Trends bezüglich der Erforschung von Ursachen neurologischer Erkrankungen. Mit den Fortschritten der molekulargenetischen Methoden wurde bereits das Verständnis der genetischen Ursachen vieler neurologischer Erkrankungen erweitert, und für einige (seltene) Krankheiten konnten diese Erkenntnisse für die Entwicklung spezifischer, den Krankheitsverlauf beeinflussender Therapien genutzt werden. Das Interesse an dieser Forschung erscheint ungebrochen, aber in den letzten Jahren nicht weiter zunehmend: «(neurological OR neurology) AND (genetic OR genetics)»

in «title/abstract» ergab 9216 Einträge im vergangenen Jahr und 45763 Einträgen in den letzten 5 Jahren.

Daneben besteht ein zunehmendes Interesse, die Bedeutung der Bakterienflora im Darm bei neurologischen Erkrankungen zu untersuchen. Hierzu finden sich zwar vergleichsweise viel weniger Publikationen in PubMed, aber mit zunehmender Tendenz: Die Abfrage «(neurological OR neurology) AND microbiome» in «title/abstract» liefert 103 Publikationen im vergangenen Jahr beziehungsweise 256 in den letzten 5 Jahren. Ich bin sehr gespannt, was wir hierzu in den nächsten Jahren noch lernen werden.

Daneben brachte das Jahr 2020 neue Medikamente, von denen ich hier zwei erwähnen möchte. Beim ersten, Edaravon (Radicava®), handelt es sich um ein neues und insgesamt um das zweite Medikament, mit dem der Verlauf einer amyotropen Lateralsklerose (ALS) verlangsamt werden kann. Im Unterscheid zu dem schon seit vielen Jahren auf dem Markt befindlichen, oral zu verabreichenden Riluzol (Rilutek®) muss dieses Medikament im Rahmen einer recht aufwendigen Infusionstherapie über lange Zeit verabreicht werden (alle 2 Wochen ein Zyklus mit zunächst 14, dann 10 Infusionen über jeweils 1 Stunde innerhalb von 14 Tagen). Es soll besonders zu Beginn der Erkrankung deren Verlauf verlangsamen können.

Das zweite Medikament, Opicapon (Ongentys®), ist ein neuartiger Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Hemmer, der in der Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson mit motorischen Fluktuationen die Palette der bisher dafür vorhandenen COMT-Hemmer erweitert und sich durch eine längere Halbwertszeit auszeichnet: So ist nur eine einmalige statt mehrerer Einnahmen pro Tag erforderlich, und die Verträglichkeit soll besser sein.

Ausserdem ist demnächst mit der Zulassung des neuen Antiepileptikums Cenobamat für fokale Epilepsien zu rechnen. Ihm wird ein dualer Wirkmechanismus zugeschrieben: Zum einen soll es den inaktiven Zustand von Natriumkanälen verstärken und den die Erregung fördernden permanenten Natriumeinstrom in Nervenzellen behindern, zum anderen soll es die inhibitorischen Effekte des GABA-Rezeptors allosterisch und unabhängig von der Benzodiazepinbindungsstelle verstärken (6). Die Kombination der Mechanismen ist sicher neuartig, aber die für die Iktogenese bedeutsamen und lang bekannten Zielstrukturen werden auch von den bereits vorhandenen Antiepileptika «angesteuert». Deswegen und auch wegen der aus den kontrollierten Zulassungsstudien vorliegenden Daten erwarte ich von diesem Medikament leider keine wesentliche positive Veränderung für das trotz

vieler neuer Medikamente in den vergangenen Jahrzehnten konstant vorhandene Drittel der Patienten mit fokalen Epilepsien, das pharmakotherapie-resistent ist und auch nicht für einen epilepsiechirurgischen Eingriff qualifiziert.

Welche davon könnten Diagnose und Therapie in der Hausarztpraxis künftig verändern?

Von den aufgezeigten Entwicklungen lassen sich keine unmittelbaren Auswirkungen auf die Hausarztmedizin ableiten. Allerdings möchte ich hier noch einmal auf die oben erwähnte Neurogenetik zurückkommen. Zumindest die Kollegen, die in der Hausarztpraxis Patienten mit intellektuellen Entwicklungsstörungen betreuen, werden es zunehmend mit molekulargenetisch begründeten Diagnosen in Form von Buchstaben- und Zahlenkombinationen zu tun bekommen, deren Bedeutung in der Pädiatrie bereits zunehmend verstanden wird, die aber leider nach der Transition in der Erwachsenenmedizin inklusive der Erwachsenenneurologie noch weitgehend unverstanden beziehungsweise als nicht praxisrelevant wahrgenommen werden. Das kann sich für die Betroffenen als problematisch erweisen – dann nämlich, wenn ihnen auch im Erwachsenenalter wirksame krankheitsmodifizierende Therapien vorenthalten oder syndromtypische Komplikationen zu spät erkannt und behandelt werden. Die Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) hat auf diese Aspekte bereits 2007 in den 2013 nochmals überarbeiteten medizinethischen Richtlinien und Empfehlungen «Medizinische Behandlung und Betreuung von Menschen mit Behinderung» hingewiesen. Glücklicherweise gibt es Datenbanken, wie zum Beispiel das Orphanet, in denen man rasch Zugang zu relevantem Wissen bezüglich seltener genetischer Erkrankungen und auch zu den jeweiligen Kompetenzzentren erhalten kann. ▲

Literatur:

1. McKeigue PM et al.: Rapid epidemiological analysis of comorbidities and treatments as risk factors for COVID-19 in Scotland (REACT-SCOT): a population-based case-control study. *PLoS Med* 2020; 17(10): e1003374.
2. Kuroda N: Epilepsy and COVID-19: associations and important considerations. *Epilepsy Behav* 2020; 108: 107122.
3. Vignatelli L et al.: Risk of hospitalization and death for COVID-19 in people with Parkinson's disease or parkinsonism. *Mov Disord* 2020; epub ahead of print Nov 16, 2020.
4. Tsvigoulis G et al.: Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1-14.
5. Fotuhia M et al.: Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis* 2020; 76: 3-19.
6. Lattanzi S et al.: Adjunctive cenobamate for focal-onset seizures in adults: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2020; 34: 1105-1120.