



## Neurologie

Dr. med. Thomas Dorn  
Rehaklinik Sonnmatt, Luzern

# «Es ist wichtig, dass wir die demokratische Kontrolle über diese Techniken behalten»

### Welche neuen Erkenntnisse des abgelaufenen Jahres in Ihrem Fachgebiet fanden Sie besonders spannend?

Die Neurologie habe ich im vergangenen Jahr als besonders dynamisch erlebt. Insbesondere zeichnen sich endlich Fortschritte bei der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen ab: Das der Progredienz der neurologischen Symptomatik zugrundeliegende Absterben von Nervenzellen kann bei verschiedenen derartigen Erkrankungen verlangsamt werden. Nachfolgend möchte ich kurz auf diesbezügliche Therapieansätze bei der Alzheimer-Demenz, der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und bei der Parkinson-Krankheit eingehen.

**Alzheimer-Demenz:** Die epidemiologisch und gesundheitsökonomisch wohl bedeutsamste neurodegenerative Erkrankung ist die Alzheimer-Demenz. Deren Fortschreiten kann mit monoklonalen Antikörpern, die gegen das in der Pathogenese der Erkrankung bedeutsame Beta-Amyloid gerichtet sind, in frühen Erkrankungsphasen abgebremst werden. Eine Heilung ist damit aber nicht möglich. Einer dieser monoklonalen Antikörper ist Lecanemab (Leqembi®). Es wird in Form einer intravenösen Infusion alle 14 Tage verabreicht. In einer Studie (1) wurden positive Effekte der Therapie im Sinne einer Verbesserung der Kognition und eines Rückgangs der Beta-Amyloid-Ablagerungen im Gehirn über eine Dauer von 18 Monaten gezeigt. Unklar ist, wie lange über diesen Zeitraum hinaus die Therapie erfolgversprechend angewendet werden kann. Die Therapie ist in den USA, in Japan und Grossbritannien bereits zugelassen. In der Schweiz wird mit der baldigen Zulassung gerechnet (2). Leider zeigen Lecanemab und andere Antikörper gegen das Beta-Amyloid Nebenwirkungen unter anderem in Form von umschriebenen Hirnblutungen und Hirnödemen, die als amyloidassozierte bildgebende Veränderungen (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) bezeichnet werden und je nach Grösse und Lokalisation im Gehirn zusätzliche neurologische Symptome hervorrufen können. ARIA treten häufiger bei Patienten auf, die homozygot für das ε4-Allel des Apolipoprotein-E-Gens sind, als bei solchen, die dieses Allel nur einmal oder gar nicht besitzen (3). Das homozygote Vorliegen des ε4-Allels erhöht aber auch das Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. Deshalb findet sich dieser Genotyp häufiger bei

Alzheimer-Patienten als in der Gesamtbevölkerung (4). Es wird erwartet, dass bei einer Zulassung in der Schweiz die Anwendung nur bei Patienten möglich sein wird, bei denen das ε4-Allel nur einmal oder gar nicht vorliegt, was die Zahl der Patienten, bei denen dieses Medikament angewendet werden darf, vermindert. Weiterhin ist zu beachten, dass eine Therapie mit Antikoagulanzen – z.B. bei dem im Alter nicht seltenen Vorhofflimmern – eine Kontraindikation für die Anwendung eines der gegenwärtig verfügbaren Beta-Amyloid-Antikörper darstellt, was den Einsatz dieser neuen, vielversprechenden Therapieoptionen weiter einschränken dürfte.

Erfreulicherweise ist die Forschung auf diesem Gebiet sehr dynamisch. So wird beispielsweise gegenwärtig ein oral anwendbares, die Blut-Hirn-Schranke penetrierendes Molekül, das am Beta-Amyloid-Oligomer angreift, speziell bei für das ε4-Allel homozygoten Patienten mit einer frühen Alzheimer-Demenz untersucht (5). Darüber hinaus wird auch an Therapien gearbeitet, die die Formation des Tau-Proteins behindern, das ja neben dem Beta-Amyloid mit dem Untergang der Neuronen in Verbindung gebracht wird. Hierbei rücken sogenannte Antisense-Oligonukleotide (ASO) in den Fokus. Dabei handelt es sich um synthetische, kurzkettige, einzelsträngige Nukleinsäuren, die über die komplementäre Basenpaarung an die mRNA binden und damit die Synthese unerwünschter Proteine verhindern können (6). Mit Nursinersen (Spinraza®) wurde das erste Medikament dieser Art bereits 2017 in der Schweiz zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie zugelassen. ASO können aber nur an ihre Wirkorte im Zentralnervensystem gelangen, wenn sie intrathekal verabreicht werden, was regelmässig in Intervallen von mehreren Wochen bis Monaten womöglich lebenslang zu erfolgen hat.

**ALS:** Auf diesem Prinzip basiert auch eine hinsichtlich ihres Nutzens und ihrer Risiken noch weiter zu evaluierenden neuen Therapie der amyotrophen Lateralsklerose, die aber nur bei den Patienten möglich ist, bei denen die Erkrankung auf einer pathogenen Variante des SOD1(Cu-Zn-Superoxid-Dismutase 1)-Gens beruht. Das ASO Tofersen hemmt nämlich die Synthese dieses «fehlerhaften» und damit für die Motoneuronen toxischen Enzyms (7). Das Medikament ist in den USA, bis anhin jedoch nicht in der Schweiz zugelassen, aber hier über spezielle Programme an auf neuromuskuläre Erkrankungen spezialisierten Zentren zugänglich.

**Parkinson:** Ähnlich wie bei der ALS kennt man auch beim Morbus Parkinson sowohl seltene monogene, autosomal-dominant oder -rezessiv vererbte als auch häufige, durch das Zusammenwirken verschiedener genetischer und Umweltfaktoren erklärbare Formen. Die Erforschung der monogenen Formen erlaubte bereits wichtige Einblicke in die Pathogenese dieser Erkrankung, deren histopathologisches Merkmal die Ablagerung von Alpha-Synuclein in bestimmten Nervenzellen ist, was mit deren Untergang assoziiert ist. Diese Erkenntnisse haben zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze geführt, die das Fortschreiten der



Erkrankung verlangsamen sollen. Einer dieser Ansätze ist, analog zu den oben erwähnten Beta-Amyloid-Antikörpern bei der Alzheimer-Demenz, eine Therapie mit dem intrathekal zu applizierenden monoklonalen Alpha-Synuclein-Antikörper Prasinezumab, der in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit beginnender motorischer Symptomatik deren Progression verlangsamen konnte (8).

Auch oral applizierbare «small molecules», die in die Pathogenese eingreifen können, werden untersucht. So trägt sowohl bei familiären als auch bei sporadischen Parkinson-Erkrankungen die vermehrte Aktivität der Leucine-rich repeat Kinase 2 (LRRK2) zur Aggregation toxischer Proteine bei, was mit entsprechenden Antagonisten unterdrückt werden soll (9). Interessant in diesem Zusammenhang ist auch eine kasuistische Publikation über zwei Patienten mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung, bei denen sich durch Verabreichung von Acetyl-DL-Leucin die Symptomatik besserte und sich nuklearmedizinisch erfasste Parameter des zerebralen Dopamin-Stoffwechsels normalisierten. So könnte mit dieser modifizierten Aminosäure der oft zu beobachtende Übergang dieser Schlafstörung bei einem Parkinson-Patienten verhindert oder verzögert werden (10).

#### **Wurden 2024 in Ihrem Fachbereich Medikamente zugelassen, die die Therapie erheblich verbessern?**

**Epilepsie:** Hier ist zunächst das neu in der Schweiz zugelassene anfallsunterdrückende Medikament bei Epilepsie Cenobamat (Ontozry®) zu nennen. Laut Arzneimittelkompendium ist es zum einen ein allosterischer Agonist an bestimmten Subtypen des GABA-A-Rezeptor-Chloridkanal-Komplexes, der aber nicht an die Benzodiazepin-Bindungsstelle bindet, zum anderen verstärkt es die Inaktivierung von Natriumkanälen und hemmt die persistente Komponente des Natriumstroms. Beide Mechanismen begründen gut den offenbar sehr starken anfallsunterdrückenden Effekt dieser Substanz. Im Unterschied zu den in den vergangenen rund 35 Jahren auf den Markt gekommenen anfallsunterdrückenden Medikamenten fällt in den Zulassungsstudien der relativ hohe Anteil anfallsfreier Patienten auf (11). Das lässt hoffen, dass der in den vergangenen Jahrzehnten trotz der vielen neu entwickelten anfallsunterdrückenden Medikamente mit rund einem Drittel konstant gebliebene Anteil pharmakotherapieresistenter Epilepsien mit diesem Medikament kleiner werden könnte. Darauf deuten auch kasuistische Berichte über den erfolgreichen Einsatz von Cenobamat bei besonders schwer behandelbaren Epilepsien wie z.B. im Rahmen einer Rasmussen-Enzephalitis hin (12). Allerdings ist das im Vergleich zu anderen, neueren anfallsunterdrückenden Medikamenten höhere Interaktionspotenzial mit weiteren anfallsunterdrückenden Medikamenten sowie anderen Pharmaka zu berücksichtigen, das wir wahrscheinlich noch nicht vollständig kennen und das den grosszügigen Einsatz des «therapeutic drug monitoring» rechtfertigt. So ist das Ausmass auch von bereits bekannten Interaktionen im Einzel-

fall nicht vorhersagbar. Deshalb sind zielführende Dosisanpassungen zur Verminderung von Nebenwirkungen und zur Steigerung der Wirksamkeit der Therapie sowohl von Cenobamat als auch von anderen anfallsunterdrückenden Medikamenten nur in genauer Kenntnis der einzelnen Serumkonzentrationen möglich.

**Migräne:** Eine weitere interessante neue Entwicklung im Bereich der Migränetherapie sind die Gepante, bei denen es sich um Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP)-Rezeptorantagonisten handelt. So gibt es nun nach den subkutan bzw. intravenös zu verabreichenden monoklonalen Antikörpern gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab [Aimovig®]) bzw. gegen das Peptid selbst (Eptinezumab [Vympi®]; Fremanezumab [Ajovy®] und Galcanezumab [Emgality®]) oral einzunehmende «small molecules», die den für die Migräneentstehung wichtigen Signalweg hemmen können. Während Atogepant (Aquipta®) wie die oben aufgelisteten Antikörper laut Arzneimittelkompendium nur zur prophylaktischen Behandlung der Migräne bei Erwachsenen zugelassen ist, kann Rimegepant (Vydura®) auch zur Akuttherapie von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen eingesetzt werden. Ein Nachteil dieser neuen Medikamentengruppe könnte das im Arzneimittelkompendium erwähnte pharmakokinetische Interaktionspotenzial, u.a. vermittelt über CYP3A4, sein. Ob diese neuartigen Medikamente gegen Migräne das Antlitz dieser epidemiologisch v.a. in der jüngeren Bevölkerung bedeutsamen Erkrankung verändern können, bleibt abzuwarten.

#### **Die künstliche Intelligenz (KI) ist in aller Munde und hat in der Medizin in gewissen Bereichen bereits Einzug gehalten. Viele Projekte sind in Entwicklung. Wie stehen Sie dazu? Was versprechen Sie sich davon? Nutzen Sie KI bereits für Ihre Arbeit?**

Ich gehöre zu einer Generation, die positiv erlebt hat, wie der elektronische Taschenrechner Rechenschieber und Logarithmentafeln aus den Klassenzimmern verdrängt hat, und bin neuen Erkenntnissen und Entwicklungen in Wissenschaft und Technik gegenüber erst einmal positiv eingestellt. Das gilt für die oben dargestellten neuen therapeutischen Möglichkeiten in der Neurologie ebenso wie für die Errungenschaften der Informationstechnologie und somit auch für die KI. Diese definiert meine Gratisversion von ChatGPT wie folgt: «Fähigkeit von Maschinen und Computersystemen, Aufgaben auszuführen, die normalerweise menschliche Intelligenz erfordern. Dazu gehören Fähigkeiten wie Lernen, Schlussfolgern, Problemlösen, Wahrnehmen und Verstehen von Sprache».

Das alles können wir in der Medizin natürlich jeden Tag brauchen. Die sorgfältige Dokumentation unseres ärztlichen Handelns ist meines Erachtens sehr wichtig. Und zwar nicht nur für die Plausibilisierung unseres intellektuellen Aufwands bei der Betreuung unserer Patienten, sondern auch und vor allem für die Qualität unserer Behandlung, insbesondere bei Patienten mit chronischen und/oder komplexen Erkrankungen, die von mehreren Ärzten



regelmässig gesehen werden und verschiedene Therapien gleichzeitig erhalten. Hier wünscht man sich Unterstützung durch KI-Systeme, die aus einzelnen von uns aufgezeichneten Stichworten gut verständliche Arztberichte für die Kommunikation im Behandlungsteam generieren können. Bedauerlicherweise stehen mir und vielen anderen Kollegen solche Anwendungen der KI noch nicht zur Verfügung. Bei knappen Kassen im Gesundheitswesen verzögern sich leider viele diesbezüglich dringend notwendige Investitionen.

Aber jeder technologische Fortschritt beinhaltet auch Gefahren. Bei der KI sehe ich eine Gefahr darin, dass wir komplexe Entscheidungen an eine Maschine delegieren, die

«Hoffentlich können von den zu erwartenden Fortschritten alle Gesellschaftsschichten profitieren.»

von anderen Menschen gebaut und programmiert wurde. Als Neurologe glaube ich zunächst nicht, dass die KI mit ihren sogenannten neuronalen Netzen, die allerdings ganz anders als unser in der langen Evolution optimiertes Gehirn funktionieren, wirklich alles besser kann oder können wird als wir selbst und wir deshalb eines Tages von diesen Maschinen beherrscht werden. Aber wir können zu Untertanen jener werden, die die KI so programmieren, dass sie Entscheidungen trifft, die allein im Interesse der Programmierenden liegen. Deshalb ist es wichtig, dass wir Menschen die demokratische Kontrolle über diese Techniken behalten.

#### **Was hat Sie 2024 am meisten gefreut und was am meisten geärgert?**

Es freut mich immer sehr, wenn ich Patienten in der Neurorehabilitation erlebe, die sich trotz einer schweren Erkrankung dank ihrer Resilienz und Motivation in ein aktives Leben «zurückkämpfen». Im zu Ende gehenden Jahr denke ich dabei an eine 50-jährige Patientin mit einem grossen Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media rechts, die nach dekompressiver Kraniektomie und später einer Schädeldachplastik wieder Gehen lernte.

Geärgert habe ich mich 2024 noch häufiger als in den vergangenen Jahren über die unzureichende Dokumentation bei in die Rehabilitation eintretenden Patienten. Hier sehe ich die Schuld aber nicht bei den zuweisenden Kollegen, sondern bei der viel zu langsam fortschreitenden Digitalisierung im Gesundheitswesen – Stichwort E-Dossier –, die wir dringend benötigen, um die zunehmende Zahl polymorbider Patienten mit mehreren komplexen, miteinander womöglich interagierenden Therapien sachgerecht zu betreuen.

#### **Ist 2025 in Ihrem Fachbereich etwas Besonderes zu erwarten / geplant, und was versprechen Sie sich davon? Was erhoffen Sie sich von 2025?**

In der Antwort auf die erste Frage habe ich auf die vielen interessanten Entwicklungen bezüglich der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen hingewiesen. Deshalb erwarte ich, dass diesbezüglich in den nächsten Jahren Fortschritte erreicht werden, die mit denen vergleichbar sind, die wir in den vergangenen zwei Jahrzehnten in der Neuroimmunologie, insbesondere bei der Therapie der Multiplen Sklerose erleben durften. Die oben erwähnten Antisense-Oligonukleotide werden zunehmend zur Therapie seltener genetischer Erkrankungen, die die Hirn- und Intelligenzentwicklung betreffen, eingesetzt. Daneben werden hier auch zunehmend gentherapeutische Behandlungsverfahren Einzug halten. Trotz des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen gibt es für die neurologische Forschung offenbar noch genug Finanzmittel, um diese voranzutreiben. Hoffentlich können von den zu erwartenden Fortschritten dann auch alle Gesellschaftsschichten profitieren. Hier braucht es neue Ansätze in der gesundheitspolitischen Diskussion, in der aktuell das Gesundheitswesen oft nur als Kostenfaktor gesehen wird: In Abhängigkeit von der wirtschaftlichen Lage soll es mehr oder weniger stark von der Gesellschaft finanziert werden. In wirtschaftlich angespannten Zeiten werden dann oft Rufe nach wahllosen Streichungen von Leistungen der obligatorischen Krankenversicherung laut. Hierbei geht vergessen, dass unser modernes Gesundheitswesen auch dazu beiträgt, dass Menschen trotz einer schweren Erkrankung weiterhin ihre Arbeitskraft zum Wohl der Gesellschaft einsetzen können. Wenn der medizinische Fortschritt es vielleicht möglich macht, dass die Migräne besser behandelbar wird, werden die Betroffenen nicht nur seltener oder vielleicht gar nicht mehr starke Kopfschmerzen haben, sondern auch weniger oft krankheitsbedingt am Arbeitsplatz fehlen. Diese Aspekte greift nun unter anderem der Schweizer Hirngesundheitsplan auf. Er ist eingebettet in die Hirngesundheitsstrategie, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Europäischen Akademie für Neurologie (EAN) im Jahr 2022 lanciert wurde. Gemeinsames Ziel ist die Bewusstseinsbildung für die Hirngesundheit als Ganzes und die Initiierung von Präventionsprogrammen ([www.swissneuro.ch/starke-neurologie/swiss-brain-health-plan](http://www.swissneuro.ch/starke-neurologie/swiss-brain-health-plan)).

#### **Was ist Ihre wichtigste «Message» für die Kolleginnen und Kollegen in der Hausarztpraxis?**

Um die oben dargestellten Fortschritte ans Krankenbett zu bringen, braucht es Ärztinnen und Ärzte, die genug Zeit für ihre zunehmend älter und polymorbider werdenden Patienten haben. Denn die neuen Therapien müssen den Patienten zunächst erklärt werden, damit sie gut informiert entscheiden können, ob sie diese wünschen. Dabei sind natürlich auch Komorbiditäten und deren Therapien zu berücksichtigen. Es braucht im Verlauf solcher Therapien dann auch kompetente Ansprechpartner, um Komplika-



nen zu verhindern bzw. rechtzeitig zu erkennen. Keine Kollegin, kein Kollege kann hier Einzelkämpfer sein. Neben der notwendigen Zeit für unsere Patienten braucht es deshalb eine gut funktionierende Kommunikation zwischen uns Ärzten, die ohne das E-Dossier und andere Errungenschaften der modernen Informationstechnologie nicht gelingen kann. □

#### Referenzen:

1. van Dyck CH et al.: Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:9-21.
2. Alzheimer Schweiz: <https://www.alzheimer-schweiz.ch/de/ueber-demenz/beitrag/alzheimer-wirkstoff-lecanemab>
3. Honig LS et al.: Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2024;6:105.
4. Lucotte G et al.: Allele doses of apolipoprotein E type epsilon 4 in sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Am J Med Genet.* 1995;60:566-569.
5. Abushakra S et al.: APOLLOE4 Phase 3 study of oral ALZ-801/valiltramiprosate in APOE ε4/ε4 homozygotes with early Alzheimer's disease: Trial design and baseline characteristics. *Alzheimers Dement (N Y).* 2024;10:e12498.
6. Mummery CJ et al.: Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med.* 2023;29:1437-1447.
7. Oliveira Santos M et al.: Profiling tofersen as a treatment of superoxide dismutase 1 amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2024;6:549-553.
8. Pagano G et al.: Prasinezumab Study Group. Sustained effect of prasinezumab on Parkinson's disease motor progression in the open-label extension of the PASADENA trial. *Nat Med.* 2024;30:3669-3675.
9. Jennings D et al.: LRRK2 Inhibition by BIIB122 in Healthy Participants and Patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2023; 38: 386-398.
10. Oertel WH et al.: Acetyl-DL-leucine in two individuals with REM sleep behavior disorder improves symptoms, reverses loss of striatal dopamine-transporter binding and stabilizes pathological metabolic brain pattern -case reports. *Nat Commun.* 2024;15:7619.
11. Klein P et al.: Recent Advances in Pharmacologic Treatments of Drug-Resistant Epilepsy: Breakthrough in Sight. *CNS Drugs.* 2024;38(12):949-960.
12. Schulze-Bonhage A et al.: Efficacy of add-on Cenobamate treatment in refractory epilepsy due to Rasmussen's encephalitis. *Epilepsia Open.* 2024;9:2537-2545.